

Лечашний Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 6 2023



ПЕДИАТРИЯ

- Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В
- Выявление патологии органов репродуктивной системы у детей дошкольного возраста
- Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия: дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии
- Клинический случай приобретенной идиопатической апластической анемии
- Лактазная недостаточность: современная концепция питания
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей
- Тирозинемия 1-го типа у ребенка с пороками развития

Актуальная тема

- Диагностика и лечение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей
- Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона
- Ректальное лечение воспалительных заболеваний кишечника
- Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний
- Подходы к диагностике и терапии кашля
- Диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности
- Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией
- Семейная средиземноморская лихорадка

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642



• НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

Нас читают более 50 000 профессионалов ежедневно.

ПРИСОЕДИНИЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



<https://vk.com/lvrach>



<https://t.me/lvrach>

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Medical Journal

Лечащий Врач

16+

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

Издается с 1998 года

ТОМ 26 № 6 2023

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гирукская, 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 – 20.06.2023 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 в ООО «РИММИНИ»

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

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Иллюстрации – Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 26 № 6 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 Tatjana 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 – 20.06.2023

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

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

Subscription indices:

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

DEPARTMENT OF ADVERTISING

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «RIMMINI»

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

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

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

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

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

Illustrations – Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAIL Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечашний Врач

Medical Journal

Том 26 № 6 2023

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

Новости

News

Педиатрия

Pediatry



- 6 Достижения, события, факты**
6 Achievements, developments, facts
- 7 Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита B у детей и лиц молодого возраста/ Е. О. Кочетова, О. В. Шамшева, И. В. Полоско, А. В. Семененко, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. В. Горев**
7 Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people/ E. O. Kochetova, O. V. Shamsheva, I. V. Polesko, A. V. Semenenko, O. A. Maiorova, V. V. Belyakova, V. V. Gorev
- 16 Выявление патологии органов репродуктивной системы у детей раннего и дошкольного возраста на амбулаторном приеме врача у педиатра/ В. В. Коломацкая, В. С. Леднёва**
16 Detection of reproductive system pathology in children of early and preschool age at paediatric outpatient reception/ V. V. Kolomatskaya, V. S. Ledneva
- 20 Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии/ С. Г. Макарова, Т. Е. Лаврова, Г. А. Новик**
20 Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy/ S. G. Makarova, T. E. Lavrova, G. A. Novik
- 30 Клинический случай приобретенной идиопатической апластической анемии/ А. В. Серёжкина, И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова, Т. А. Миненкова, А. А. Безыкина, Е. А. Сентищева, Р. Е. Громов**
30 Clinical case of acquired idiopathic aplastic anemia/ A. V. Serezhkina, I. G. Khmelevskaya, N. S. Razinkova, T. A. Minenkova, A. A. Bezykina, E. A. Sentishcheva, R. E. Gromov
- 35 Лактазная недостаточность: современная концепция питания/ С. В. Бельмер**
35 Lactase insufficiency: a modern concept of nutrition/ S. V. Belmer
- 42 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (в том числе у палиативных педиатрических пациентов)/ Ю. Ю. Разуваева, В. С. Леднёва, В. В. Леонова, С. А. Леонов, Л. В. Ульянова, О. В. Разуваев**
42 Gastroesophageal reflux disease in children including palliative pediatric patients/ Yu. Yu. Razuvaeva, V. S. Ledneva, V. V. Leonova, S. A. Leonov, L. V. Ulyanova, O. A. Razuvaev
- 48 Тирозинемия 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития/ Е. А. Саркисян, С. В. Черкасова, А. А. Фадеева, А. С. Ярушникова, Ю. С. Пилюзина, А. Б. Смольянникова,**

Актуальная тема
Topical theme

- Е. И. Шабельникова, Л. М. Макарова, М. А. Овсянникова, Л. А. Левченко, Т. Г. Демьянова
-
- 48 Hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defect/** H. A. Sarkisyan, S. V. Cherkasova, A. A. Fadeeva, A. S. Yarushnikova, Yu. S. Piliuzina, A. B. Smolyannikova, E. I. Shabelnikova, L. M. Makarova, M. A. Ovsyannikova, L. A. Levchenko, T. G. Demyanova
-
- 55 Современные аспекты диагностики и лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей/** В. В. Скворцов, А. В. Сабанов, А. А. Еременко
-
- 55 Modern aspects of diagnosis and treatment of obliterating atherosclerosis of the lower extremities/** V. V. Skvortsov, A. V. Sabanov, A. A. Eremenko
-
- 62 Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона/** Н. Г. Жукова, А. Я. Масенко, К. С. Кузнецова, Н. А. Кичеров, И. А. Жукова, О. В. Гапонова
-
- 62 Neurometabolic therapy for Parkinson's disease/** N. G. Zhukova, A. Ya. Masenko, K. S. Kuznetsova, N. A. Kicherov, I. A. Zhukova, O. V. Gaponova
-
- 69 Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника/** Д. В. Егоров, Ю. А. Лазарева, Е. С. Иванюк, П. В. Селиверстов, Ю. А. Кравчук
-
- 69 Features of rectal treatment of inflammatory bowel diseases/** D. V. Egorov, Yu. A. Lazareva, E. S. Ivanyuk, P. V. Seliverstov, Yu. A. Kravchuk
-
- 78 Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний/** Д. Д. Кешикова, О. К. Ольшевская, Л. Д. Хидирова
-
- 78 Endothelial dysfunction as the main component of menopausal syndrome and cardiovascular diseases/** D. D. Keshikova, O. K. Olshevskaya, L. D. Khidirova
-
- 83 Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике/** Д. С. Суханов, Ю. С. Алексеева, А. Л. Коршунова
-
- 83 Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice/** D. S. Sukhanov, Yu. S. Alexeeva, A. L. Korshunova
-
- 90 Поздняя диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа. Клиническое наблюдение/** В. Г. Чобитко, А. П. Белова
-
- 90 Late diagnosis of primary chronic adrenal insufficiency in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Clinical observation/** V. G. Chobitko, A. P. Belova
-
- 94 Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, и экспертиза его связи с профессией у медицинского работника: клинический случай/** С. А. Бабанов, Т. А. Азовская, Н. Е. Лаврентьева
-
- 94 Myocarditis associated with a new coronavirus infection and examination of its connection with the profession of a medical worker: clinical case/** S. A. Babanov, T. A. Azovskova, N. E. Lavrentyeva
-
- 101 Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения/** Г. Р. Бикбавова, В. А. Ахмедов, Т. В. Третьякова, Т. Ю. Панова
-
- 101 Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment/** G. R. Bikbavova, V. A. Akhmedov, T. V. Tretyakova, T. Yu. Panova
-

Редакционный совет

РОССИЯ

- М. Б. Анциферов**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
- О. И. Аполихин**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ радиологии 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. Р. 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 СГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. В. Бельмер**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. А. Бокова**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАМН, 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. Верткин**, 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 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Галымзярова**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Геппе**, 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 УрНИИДВИ (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. Калинченко**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, (Москва, Россия)
- А. В. Карапулов**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии 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. Шевыркина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. А. Климова**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. Г. Колосова**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. В. Колхир**, д.м.н., заведующий лабораторией иммунновазимимических дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, (Москва, Россия)
- Е. И. Краснова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
- В. Н. Кузьмин**, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- М. Л. Кукушин**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОПП (Москва, Россия)
- О. С. Левин**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- О. М. Лесник**, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- М. А. Ливзан**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- И. В. Маев**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. Ю. Майчик**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. А. Мельниченко**, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
- А. А. Мамедов**, д.м.н., профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Д. Ш. Мачараазе**, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

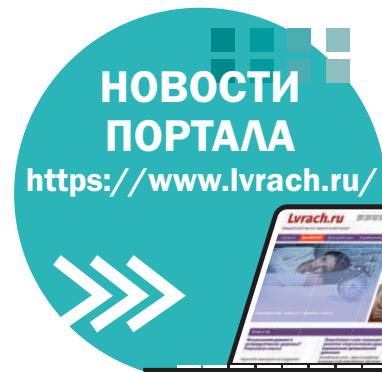
- З. Ш. Ашурев**, д.м.н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Б. З. Жалалова**, доцент кафедры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

- сти 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. Фаткулина**, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- В. Фейнина**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)
- сти 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. Фаткулина**, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- В. Фейнина**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)
- N. G. Astafeva**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergy, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- E. B. Bashnina**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- N. I. Brilo**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Galyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Geppa**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberman**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Anrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- G. N. Karetikina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, MD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- P. V. Kolkhir**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- E. I. Krasnova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
- V. N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. L. Kukushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)
- O. S. Levin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- FOREIGN COUNTRIES**
- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- V. Z. Jalalova**, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)
- A. M. Mkrtchyan**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Ch. N. Mustafin**, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- Yu. G. Mukhina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics, ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. Svitushkin**, 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. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toropsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Schepelyagina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Schepelyev**, 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. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric



НОВОСТИ ПОРТАЛА

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



Ободряющие новости

Спустя 3 года пандемии коронавирусной инфекции ВОЗ сообщила о приостановлении положения о чрезвычайной ситуации. Решение было принято на основании очевидной тенденции по снижению заболеваемости и роста уровня популяционного иммунитета за последний год. И хотя данное решение не повлияет на жизнь среднестатистического человека с практической точки зрения, оно тем не менее является хорошей новостью, свидетельствующей о положительной динамике в распространении инфекции. Заявление ВОЗ не означает, что коронавирусная инфекция больше не является глобальной медицинской угрозой. Сама пандемия COVID при этом все еще существует как явление и может существовать еще долгое время. Другая позитивная новость заключается в том, что пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию средней степени тяжести с последующими признаками постковидного синдрома, избавляются от подавляющего большинства симптомов в течение года после инфекции. Постковидный синдром остается достаточно неизученным феноменом, в частности, одним из неисследованных вопросов является длительность ассоциированных с ним симптомов.

Парадоксальные новости

- 

● Результаты новой работы, опубликованной в *European Heart Journal*, свидетельствуют о том, что парадокс ожирения, вероятно, все же является выдуманным явлением. Это связано с тем, что ИМТ не учитывает локализацию жировой ткани или ее количество относительно массы мышечной и скелетной тканей, что может значительно отличаться у пациентов разного пола и расы, а также при наличии отеков. Авторы работы заключают, что

ожирение не является защитным фактором и, вопреки парадоксу ожирения, ухудшает прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженными показателями фракции выброса.

- В 2015 г. одиннадцать журналов, индексируемых в Scopus, публиковали более 2000 биомедицинских статей, что соответствовало 6% от научной литературы того года; в 2022 г. количество таких журналов составило уже 55, в сумме они опубликовали более 300 000 научных работ, что составило около четверти всей биомедицинской литературы того года. Растущее количество мегажурналов — неоднозначное явление, которое, с одной стороны, создает огромные возможности для ученых в области биологии и медицины, но, с другой стороны, вызывает определенные сложности и угрозы в развитии этой области. Анализ этого феномена научной деятельности — в новостной ленте нашего портала.
 - Потребление соли — один из наиболее изученных и валидированных факторов риска для артериальной гипертензии, однако какую роль этот фактор играет в развитии атеросклероза, до сих пор было изучено сравнительно мало. По результатам крупного наблюдательного исследования из Швеции, потребление большого количества соли приводит к повышению риска развития атеросклероза даже при отсутствии артериальной гипертензии. Фактор потребления соли имеет важное значение даже у пациентов с артериальным давлением ниже уровня, подходящего под определение артериальной гипертензии.

Закономерные новости

- Высокое артериальное давление является одним из наиболее важных сердечно-сосудистых факторов риска и преждевременной смерти. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 года по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний воздействие окружающей среды впервые выносится как потенциальный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая загрязнение воздуха и уровень дорожного шума выше пороговых значений. В исследовании по базе данных *UK Biobank* было продемонстрировано, что долгосрочное воздействие шума дорожного движения связано с повышенным риском развития артериальной гипертензии и последствия усугубляются вследствие высокого уровня загрязнения воздуха. Полученные резуль-

таты следует учитывать для разработки профилактических мер.

- Согласно одной из теорий, раннее взаимодействие детей с домашними животными эффективно предотвращает развитие аллергических заболеваний. Однако среди населения развитых стран есть предубеждение, что домашние животные, наоборот, способствуют развитию аллергии. В новостном разделе портала представляем исчерпывающие результаты исследования из Японии, в рамках которого было показано, что связь между домашними животными и пищевой аллергией отличается в зависимости от вида животных и пищи. Наличие дома комнатных собак и кошек во время беременности и в раннем младенчестве снижает риск возникновения пищевой аллергии у детей до 3 лет.

Полезные новости

Среди первичных обращений к врачу скелетно-мышечная боль занимает совсем не почетное третье место. Жалобы могут быть различными, но чаще всего страдают поясничный и крестцовый отделы позвоночника, шейный и грудной отделы. При этом почти в половине случаев боль может возникать сразу в нескольких областях. По статистике, среди офисных работников боли разной локации испытывают до 63% сотрудников. Среди причин называют малоподвижный образ жизни, ожирение, а порой и чрезмерные физические нагрузки. Наиболее эффективное лечение скелетно-мышечной боли такого генеза — использование комбинированного подхода: назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов центрального действия. НПВП снимает воспаление и боль, а миорелаксант уменьшает напряжение в мышцах. Таким образом, разрывается порочный круг «боль — мышечный спазм — боль». Удачным сочетанием является комбинация оригинального препарата «Мидокалм Лонг» с нестероидным противовоспалительным препаратом «Аэртал».

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

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста

Е. О. Кочетова¹, ORCID: 0000-0003-1657-6429, katerina.v1@mail.ru

О. В. Шамшева², ORCID: 0000-0002-6033-6695, h-infection@mail.ru

И. В. Полеско², ORCID: 0000-0002-6041-717X, irinapolesko@yandex.ru

А. В. Семененко³, ORCID: 0000 0001 7027 3547, entronix@gmail.com

О. А. Майорова⁴, ORCID: 0000-0002-8589-7122, olgamai@mail.ru

В. В. Белякова^{4, 5}, ORCID: 0000-0001-8954-1281, BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

В. В. Горев⁶, ORCID: 0000-0001-8272-3648, vvaler@inbox.ru

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы; 129090, Россия, Москва, 1-й Контельский переулок, 3, стр. 1

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

³ 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

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9

Резюме. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 миллионов человек с хроническим гепатитом В, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. В Российской Федерации, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В, сохраняющим статус социально значимой вирусной инфекции. Вакцинация против гепатита В была включена в Национальный календарь профилактических прививок в декабре 1997 г. Приказом Минздрава РФ № 375, что в дальнейшем (в сентябре 1998 г.) было закреплено в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В настоящее время основным показателем защищенности организма от инфицирования вирусом гепатита В после проведения иммунопрофилактики является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs), который можно определить с помощью серологических тестов. Представлены результаты исследования напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и лиц молодого возраста, вакцинированных на первом году жизни рекомбинантной монокомпонентной вакциной против гепатита В по стандартной схеме. Установлен высокий удельный вес детей (85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком (10-100 мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже 10 мМЕ/мл) уровнях. Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом детей с отягощенным преморбидным фоном (87,1%) и, вероятно, наличием иммунодефицитных состояний. Среди лиц молодого возраста доля серонегативных составила 43,2%, а в сочетании с имеющимися антитела на низком уровне – 82,8% от общего числа обследованных. Таким образом, в связи со слабым ответом на рекомбинантную вакцину против гепатита В и высокой медико-социальной значимостью данной инфекции в настоящее время разрабатываются различные подходы к усилению эффективности вакцинации: введение

бустерной дозы, изменения схемы вакцинации; коррекция функций иммунной системы для восстановления адекватного реагирования на вакцинныепрепараты, применение различных адьювантов, в том числе рекомбинантных интерферонов.

Ключевые слова: гепатит В, инфекция, вакцинация, группы риска, дети, рекомбинантные интерфероны.

Для цитирования: Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полоско И. В., Семененко А. В., Майорова О. А., Белякова В. В., Горев В. В.

Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001

Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people

Ekaterina O. Kochetova¹, ORCID: 0000-0003-1657-6429, katerina.v1@mail.ru

Olga V. Shamsheva², ORCID: 0000-0002-6033-6695, h-infection@mail.ru

Irina V. Polesko², ORCID: 0000-0002-6041-717X, irinapolesko@yandex.ru

Anatoliy V. Semenenko³, ORCID: 0000 0001 7027 3547, entronix@gmail.com

Olga A. Maiorova⁴, ORCID: 0000-0002-8589-7122, olgamai@mail.ru

Vera V. Belyakova^{4, 5}, ORCID: 0000-0001-8954-1281, BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

Valeriy V. Gorev⁶, ORCID: 0000-0001-8272-3648, vvaler@inbox.ru

1 State Budgetary Institution of the City of Moscow A. S. Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station of the Moscow Department of Health; 3 b. 1 1st Koptelsky Lane, Moscow, 129090, Russia

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

3 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

4 State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b. 1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia

5 Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

6 State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract. According to the World Health Organization, there are about 300 million people worldwide living with chronic hepatitis B, with about 1.5 million new infections occurring each year. In the Russian Federation, starting from the new century, there has been a gradual decrease in the incidence of acute hepatitis B, which retains the status of a socially significant viral infection. Vaccination against hepatitis B was included in the National Immunization Schedule in December 1997. by order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 375, which was later (in September 1998) enshrined in the Federal Law "On Immunoprophylaxis of Infectious Diseases". Currently, the main indicator of the body's protection against infection with the hepatitis B virus after immunoprophylaxis is the level of post-vaccination antibodies of the IgG class to HBsAg (anti-HBs), which can be determined using serological tests. The results of a study of the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B in children and young people vaccinated in the first year of life with a monocomponent recombinant hepatitis B vaccine are presented. A high proportion of children (85.5%) with anti-hepatitis B indicators at low (10-100 mMU/ml) or practically undetectable (below 10 mMU/ml) has been established. ml) levels. The results obtained correlate with a high proportion of children with a burdened premorbid background (87.1%) and, probably, the presence of immunodeficiency conditions. In young people, the proportion of seronegativation was 43.2%, and in combination with persons with low-level antibodies - 82.8% of the total number of examined. Thus, due to the weak response to the recombinant hepatitis B vaccine and the high medical and social significance of hepatitis B infection, various approaches are currently being developed to enhance the effectiveness of vaccination: changes in the vaccination regimen; correction of immune system functions to restore an adequate response to vaccine preparations, the use of various adjuvants, including recombinant interferons.

Keywords: hepatitis B, infection, vaccination, risk groups, children, recombinant interferons.

For citation: Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., Semenenko A. V., Maiorova O. A., Belyakova V. V., Gorev V. V. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001

Aктуальность проблемы гепатита В (ГВ) обусловлена высоким уровнем заболеваемости среди различных групп населения, многообразием клинических форм и исходов, включая цирроз и первичный рак печени, значительным социально-экономическим ущербом. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 300 млн человек с хроническим гепатитом В (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования [1].

В РФ, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), сохраняющим статус социально значимой вирусной инфекции. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2021 году» показатель заболеваемости ОГВ с 2010 по 2021 г. снизился в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения), достигнув рекордно низкого значения за все годы наблюдения. В то же время продолжает сохраняться актив-

ность эпидемического процесса ХГВ при отсутствии тенденции к снижению заболеваемости – 4,36 и 4,47 случая на 100 тыс. населения в 2020 и 2021 гг. соответственно [2]. По мнению специалистов, причиной сохраняющегося высокого уровня заболеваемости ХГВ явилось выраженное эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости ОГВ, имевшее место в РФ в конце прошлого – начале текущего столетий.

За последние годы получено большое количество данных, касающихся морфологии, генетики, цикла репликации вируса с помощью клонирования, секвенирования и экспрессии ДНК, выделенной из вирионов вируса гепатита В (ВГВ). Это привело к созданию безопасных и эффективных вакцин, разработке высокочувствительных и специфичных тестов для выявления поверхностного антигена вируса (HBsAg), в том числе в трансфузиологии для скрининга препаратов крови. Позднее были созданы лечебные препараты на основе интерферонов и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, число которых ежегодно растет. Однако наряду с этими достижениями сохраняется недостаточная эффективность профилактики и лечения ГВ, о чем свидетельствует стабилизация показателей заболеваемости ХГВ.

Вакцинация против ГВ была включена в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) в декабре 1997 г. Приказом Минздрава РФ № 375, что в дальнейшем (в сентябре 1998 г.) было закреплено в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В настоящее время основным показателем защищенности организма от инфицирования ВГВ после проведения иммунопрофилактики является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs), который можно определить с помощью серологических тестов. Наличие анти-HBs в концентрации 10 мМЕ/мл и выше через 1-3 месяца после введения последней дозы серии первичной вакцинации рассматривается в качестве маркера защитного действия вакцины [3].

Иммунопрофилактику ГВ осуществляют в двух направлениях: вакцинация новорожденных и детей раннего возраста в рамках НКПП и вакцинация лиц, не привитых в детском возрасте, прежде всего из групп повышенного риска инфицирования [4]. К последним могут быть отнесены лица молодого возраста, особенно подростки, являющиеся группой высокого социального риска в связи с употреблением психоактивных веществ, выполнением татуировок и пирсинга, ранним началом сексуальных отношений, ЛГБТ-ориентацией, что составляет наибольшую долю среди установленных причин инфицирования ВГВ [2, 5].

По данным Роспотребнадзора в 2021 г. в РФ было привито против ГВ 2,29 млн человек, в том числе 1,43 млн детей. Таким образом, охват своевременной вакцинацией детей составил 96,89%, а взрослого населения в возрасте 18-35 лет – 97,24%, 36-59 лет – 90,23%, старше 60 лет – 35,16% [2]. Несмотря на значимость и простоту организации мониторинга «документированной привитости», ее ценность весьма условна, поскольку не отражает главного результата – фактической защищенности различных возрастных и социальных групп от той или иной инфекции. В связи с этим особую значимость в условиях гетерогенности прививаемого населения приобретает слежение за состоянием популяционного и индивидуального специфического иммунитета с помощью серологического мониторинга, являющегося компонентом подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой [6, 7]. Кроме того, сероэпидемиологические исследования, осно-

ванные на сборе сывороток крови и оценке распространенности антител в популяции, являются мощным инструментом прогнозирования и контроля эффективности программ специфической профилактики [8, 9].

Несмотря на более чем 30-летний опыт специфической профилактики ГВ, не существует единого мнения о длительности протективного поствакцинального иммунитета. Определение причин отсутствия или выработки анти-HBs на низком уровне у прошедших полный курс вакцинации остается актуальной проблемой и в настоящее время, поскольку факторы, влияющие на формирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, являются частью сложного многоступенчатого процесса [10, 11].

Цель настоящего исследования – охарактеризовать состояние поствакцинального иммунитета против ГВ у детей и лиц молодого возраста, прошедших полный курс вакцинации на первом году жизни, и обосновать необходимость дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ)» (Морозовская ДГКБ) и ГБУЗ «Центр крови имени О. К. Гаврилова ДЗМ» РФ, Москва.

Обследован 201 человек в возрасте 10-22 лет, вакцинированный против ГВ по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с НКПП (Приказ Минздрава РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н) в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной рекомбинантной вакциной. Проведенный сбор эпидемиологического анамнеза и вакцинальный аудит путем оценки медицинской документации № 156/у-93 (сертификат о профилактических прививках) свидетельствовал об отсутствии ревакцинации против ГВ. Письменное информированное согласие было получено от всех испытуемых.

Обследованные были разделены на две группы: в первую были включены 62 ребенка в возрасте 10-17 лет 11 мес, в т. ч. с 10 до 13 лет 11 мес (n = 30) и с 14 до 17 лет 11 мес (n = 32). Все дети наблюдались в отделении микрохирургии глаза Морозовской ДГКБ с воспалительными заболеваниями или травматическим повреждением глаз. У 35 детей (56,5%) помимо офтальмологических проблем отмечались сопутствующие заболевания, в т. ч. нервной системы, органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы, врожденные аномалии (пороки развития), хромосомные нарушения и др.

Во вторую группу вошли студенты различных вузов (доноры) в возрасте 18-22 лет (средний возраст – 21,0 ± 2,4; p = 0,05), всего 139 человек, из них из немедицинских вузов – 67, медицинских – 72 человека. Среди них 68 (48,9%) человек были здоровы, 71 (51,1%) имели хронические соматические заболевания. Из 201 человека, включенного в исследование (дети и взрослые), у 59 (29,3%) имел место отягощенный парентеральный анамнез, в том числе в половине случаев у детей (31/50%) и у одной пятой взрослых (28/20,1%).

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ (уровень анти-HBs) и наличие антител к ядерному антигену ВГВ (анти-HBcог суммарные) в сыворотке крови обследуемых проводили с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе ARCHITECT. Используя метод амплификации нуклеиновых кислот, определяли ДНК ВГВ с помощью классической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для последующего анализа результаты исследований вносили в лабораторно-информационную систему.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ MS Office, Statistica. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения групп, не связанных по количественным и порядковым признакам, применялись тест Манна — Уитни и непараметрические критерии множественных сравнений.

Результаты исследования

При обследовании 201 человека, включенного в исследование, установлено, что независимо от отягощенного преморбидного фона отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови не обнаружены серологические и молекулярно-генетические маркеры (HBsAg, анти-HBсог, ДНК ВГВ), свидетельствующие о текущей или перенесенной ранее ВГВ-инфекции.

Анализ длительности поствакцинального периода показал, что минимальный период составил 9 лет, а максимальный — 21 год, что составило в среднем $15 \pm 2,6$ года. Нарушений схем иммунизации и ревакцинации в анамнезе не установлено.

В первой группе скрининг 62 сывороток крови, полученных от детей 10-17 лет, на наличие анти-HBs позволил установить, что у 41,9% обследуемых ($n = 26$) напряженность гуморального иммунитета не достигала протективного уровня (< 10 мМЕ/мл). Низкие уровни антител ($10-100$ мМЕ/мл) определялись в 43,6% ($n = 27$), высокие ($100-1000$ мМЕ/мл) — в 14,5% ($n = 9$) случаев. Уровень антител, превышающий значение > 1000 мМЕ/мл, не определялся ни у одного ребенка (табл. 1).

Как следует из представленных в табл. 1 данных, установлен высокий удельный вес детей (53 из 62 — 85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком ($10-100$ мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже 10 мМЕ/мл) уровне. Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом детей с отягощенным преморбидным фоном (54 из 62 — 87,1%) и, вероятно, наличием иммунодефицитных состояний.

При анализе результатов серологического тестирования у студентов-доноров 18-22 лет (II группа, $n = 139$) оказалось, что удельный вес лиц с низким уровнем анти-HBs ($10-100$ мМЕ/мл) составил 39,6% ($n = 55$), доля лиц с высоким титром

Таблица 2
Уровни напряженности поствакцинального иммунитета у студентов в возрасте 18-22 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 139$)
[таблица составлена авторами] / Levels of post-vaccination immunity intensity in students aged 18-22 years after timely performed 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 139$) [table compiled by the authors]

Уровень анти-HBs, мЕ/л	Абс. (%)	Средние значения анти-HBs	ДИ 95%
< 10	60 (43,2)	2,29 [0,89; 5,18]	0-9,109
10-100	55 (39,6)	33,65 [19,16; 52,51]	10,241-85,194
100-1000	18 (12,9)	174,66 [130,8; 317,18]	108,343-785,879
> 1000	6 (4,3)	1000 [1000; 2096,4]	1000-8544,056
Всего	139 (100,0)	14,99 [3,84; 60,7]	0-1000

антител ($100-1000$ мМЕ/мл) равнялась 12,9% ($n = 18$), с очень высоким (> 1000 мМЕ/мл) — 4,3% ($n = 6$) (табл. 2).

Из представленных в таблице данных следует, что доля серонегативных лиц составила 43,2% ($n = 60$), а в сочетании с имеющимися антитела на низком уровне она равняется 82,8% от общего числа обследованных. Сравнительный анализ результатов серологического тестирования концентрации анти-HBs в группах учащихся вузов различного профиля показал, что доля серонегативных среди студентов медицинских вузов составила половину всех обследованных (51,4%). Это достоверно выше, чем в группе студентов немедицинских вузов (34,3%; $p < 0,05$). Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов, которые занимались изучением напряженности поствакцинального иммунитета как среди общей популяции, так и групп повышенного риска заражения ВГВ, к которым относятся медицинские работники и студенты медицинских вузов в соответствии с характером профессиональной деятельности [3, 12-14].

Высокий удельный вес тех, у кого отсутствовали антитела среди студентов-медиков после оконченного курса иммунизации на первом году жизни, послужил основанием для введения им бустерной дозы вакцины. Выборочно у 20 из 60 серонегативных (анти-HBs < 10 мМЕ/мл) студентов при добровольном информированном согласии была проведена ревакцинация рекомбинантной генно-инженерной вакциной против ГВ «Регевак» в стандартной возрастной дозе 20 мкг (1 мл). После предварительного осмотра и комплексной оценки состояния здоровья препарат вводили однократно внутримышечно в область дельтовидной мышцы. Бустерная иммунизация (ревакцинация) серонегативных студентов-доноров, в анамнезе у которых имелась документально подтвержденная трехкратная иммунизация против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни в соответствии с НКПП, показала, что через 1 месяц высокий уровень иммунного ответа определялся в 30%, а очень высокий — в 35% случаев (3 студента) уровень анти-HBs по-прежнему определялся ниже протективных значений (< 10 мМЕ/л). Однако через 3 месяца после введения бустерной дозы у двух из трех человек появились антитела на защитном уровне. Таким образом, введение дополнительной дозы иммунизирующего антигена в виде рекомбинантной вакцины привело к выработке защитного иммунного ответа в 95% случаев при полном отсутствии побочных реакций и осложнений.

Таблица 1
Уровни напряженности поствакцинального иммунитета у детей в возрасте 10-17 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против ГВ по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 62$)
[таблица составлена авторами] / Levels of post-vaccination immunity intensity in children aged 10-17 years after timely 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 62$) [table compiled by the authors]

Уровни анти-HBs	Абс. (%)	Средние значения анти-HBs	ДИ 95%
< 10 мЕ/л	26 (42,0)	2,54 [0,76; 5,3]	0-8,986
10-100 мЕ/л	27 (43,5)	29,91 [19,53; 41,27]	11,534-75,975
100-1000 мЕ/л	9 (14,5)	166,33 [129,19; 182,59]	118,004-220,912
> 1000 мЕ/л	0 (0)	—	—
Всего	62 (100,0)	15,59 [3,55; 41,7]	0,053-193,843

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о значительной доле серонегативных детей и лиц молодого возраста, вакцинированных против ГВ по стандартной схеме (0-1-6 месяцев) на первом году жизни в соответствии с НКПП в стандартной дозе (10 мкг HBsAg). До настоящего времени факторы, влияющие на недостаточную эффективность иммунизации, до конца неясны. Высказывается предположение, что в исходе взаимодействия макроорганизма с вакцинным препаратом особое значение имеют генетические особенности хозяина, поскольку система главного комплекса гистосовместимости HLA играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии. В значительном количестве исследований показана зависимость силы иммунного ответа от генотипа HLA, имеющего решающее значение для презентации антигена и межклеточных иммунных взаимодействий [3, 11, 15].

Следует отметить, что иммунный ответ на введение рекомбинантных вакцин против ГВ сложен и вовлекает в процесс разные звенья иммунной системы. По мнению ряда авторов, определение гуморального иммунного ответа (уровень анти-HBs) лишь косвенно отражает напряженность антиген-специфичного Т-клеточного ответа, который играет важную роль в защите от вирусных инфекций. Иммунизация стандартными дрожжевыми вакцинами, содержащими рекомбинантный HBsAg, приводит к формированию иммунного ответа по классической схеме – от антигенпрезентирующих клеток (АПК) к CD4+ Т-лимфоцитам, запускающим процесс дифференцировки ВГВ-специфичных В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие IgG. Вслед за первичным иммунным ответом происходит селективное увеличение и дифференциация клонов ВГВ-специфичных В- и Т-клеток памяти, которые обеспечивают последующие анамнестические реакции [14-16].

Показано, что для людей со слабой выработкой анти-HBs характерен ограниченный Т-клеточный репертуар по сравнению с адекватно ответившими на иммунизацию. Немецкие ученые продемонстрировали, что только у одного из 13 нон-респондентов и у двух из 12 человек с низкими титрами анти-HBs удалось обнаружить Т-клеточный ответ с продукцией интерферона гамма (ИФН- γ). При этом речь идет о конкретной неспособности реагировать на HBsAg, а не о тотальной анергии, поскольку все обследованные адекватно ответили на введение столбнячного антотоксина в качестве контрольного антигена [17]. Однако из-за сложности определения клеточного компонента иммунного ответа в практической деятельности напряженность поствакцинального иммунитета к ГВ оценивают преимущественно по уровню антител к HBsAg в сыворотке крови.

Эффективность современной стратегии вакцинации против ГВ осложняют также селекция и распространение мутантных форм ВГВ, которые не выявляются тестами, основанными на иммунодетекции HBsAg и ускользают от протективного действия поствакцинального иммунитета. Некоторые мутации S-гена приводят к изменениям серологических свойств универсальной детерминанты и, как следствие, к снижению способности протективных специфических антител взаимодействовать с мутантным HBsAg [18-20].

Полученные в ходе проведенного исследования данные, свидетельствующие о снижении антител ниже протективного уровня у значительного числа детей и студентов-доноров через 10 и более лет после трехкратной вакцинации на первом году жизни, возможно, были связаны с отягощенным анамнезом и, как следствие, иммунодефицитными состояниями. Поскольку причины слабого ответа (или его отсутствия)

на рекомбинантную вакцину против ГВ являются многофакторной проблемой, то, в связи с высокой медико-социальной значимостью ВГВ-инфекции, в настоящее время разрабатываются различные подходы к усилению эффективности вакцинации. К ним относятся изменения схемы вакцинации, включая дополнительные дозы вакцины; применение различных адьювантов, различающихся по происхождению и механизму действия; коррекция функций иммунной системы для восстановления адекватного реагирования на вакцинныепреимущества и др.

Так, например, специалисты американского Центра по контролю за заболеваемостью (CDC) на основании проведенных исследований делают вывод, что увеличение дозы и кратности введения препаратов позволяет добиться повышения уровня защиты вакцинированных лиц. По мнению авторов, измененные режимы дозирования, включая удвоение стандартной дозы антигена или введение дополнительных доз, могут увеличить частоту ответных реакций у иммунокомпрометированных лиц. Однако данные о статистически достоверном повышении уровня гуморального иммунного ответа на эти альтернативные схемы вакцинации весьма ограничены [21].

Другой подход связан со стимуляцией вакцинального процесса с помощью различных препаратов, повышающих иммуногенность вакцин и различающихся по происхождению и механизму действия. Рядом исследователей предлагалось решение проблемы путем неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых с использованием таких иммуномодуляторов, как Полиоксидоний, Ликопид, Миелопид, Иммунофан [22]. Авторы исходили из того, что ограниченная способность вакцин, содержащих высокоочищенные антигены, индуцировать формирование протективного иммунитета связана, в частности, с недостаточной стимуляцией созревания АПК, обеспечивающих взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Однако полученные данные не подтвердили выраженного форсированного влияния препаратов на антителообразование к вакцинному HBsAg [23]. Поэтому необходимо было продолжить поиск более эффективных препаратов для усиления синтеза специфических антител.

В работах ряда авторов указывается, что результаты применения лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека, в частности интерферона альфа, свидетельствуют о стимуляции иммунного ответа при вакцинации против ГВ лиц с иммунодефицитными состояниями [24, 25]. Так, в рандомизированном сравнительном исследовании при иммунизации 64 иммунокомпрометированных лиц моновакциной против ГВ по стандартной схеме и при ее сочетании с интерфероном альфа-2b (ИФН α -2b) среди пациентов второй группы отмечен более ранний и высокий уровень серопротекции на фоне нормализации циркулирующих лимфоцитов с усилением Th1-зависимого иммунного ответа [26].

В настоящее время накоплен большой опыт применения с иммунокорригирующей целью препарата Виферон[®], выпускаемого в виде ректальных суппозиториев в различных дозировках и топических формах (гель, мазь). В его состав входит человеческий рекомбинантный ИФН α -2b в качестве основного действующего вещества и антиоксиданты – α -токоферола ацетат (витамин E) и аскорбиновая кислота (витамин C) в терапевтически эффективных дозах. Мембраностабилизирующие компоненты препарата Виферон[®] усиливают антиоксидантную активность плазмы крови, противовирусное и иммуномодулирующее действие ИФН, что способствует повышению иммунного ответа организма на возбудителей инфекций [27, 28]. В последние годы ИФН α -2b с антиоксидантами успешно

применяли для форсифицированной вакцинации детей против гриппа, кори, пневмококковой и других инфекций, приводивших к балансу эндогенных цитокинов и развитию адекватного антигенспецифического иммунного ответа [29, 30].

Установлена также эффективность использования медиакаментозного сопровождения препаратом Виферон® в процессе иммунизации против ГВ детей с измененным преморбидным фоном. Сочетание вакцинации против ГВ с ИФН α -2b с антиоксидантами способствовало снижению частоты развития поствакцинальных реакций и интеркуррентных заболеваний (с 10,2% до 0,36%), усилиению антителообразования, уменьшению доли серонегативных лиц [31]. По мнению авторов, включение препарата Виферон® в схему вакцинации против ГВ приводит к повышению уровня специфического иммунитета и благоприятному течению поствакцинального периода за счет иммуномодулирующей активности ИФН α -2b, выражющейся в способности стимулировать пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия молекул HLA и других костимулирующих молекул [32]. Международная группа экспертов подготовила основанное на фактических данных руководство по использованию иммуномодулирующих препаратов при вакцинации взрослых и детей с ослабленным иммунитетом [33].

Основываясь на имеющихся в настоящее время научных данных, некоторые международные консультативные группы не рекомендуют введение бустерных доз вакцины против ГВ иммунологически компетентным лицам, прошедшим полный первичный курс, поскольку у большинства ранее вакцинированных людей с концентрацией анти-HBs 10 мМЕ/мл или менее сохраняются В- и Т-клетки памяти [15].

Однако имеется и альтернативная точка зрения. Исходя из того, что HBsAg является Т-зависимым антигеном со сложной макромолекулярной структурой, состоящей из вирусных гликопротеинов и липидов, он не может индуцировать выраженный и длительный иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к снижению титра анти-HBs с течением времени. В связи с этим «невосприимчивые» или имеющие низкую реакцию на проведение иммунизации против ГВ по графику нуждаются во введении бустерных доз вакцины до наступления целевого порога титра анти-HBs [34, 35].

Особенно это касается детей и подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями и соматической патологией, у которых в отличие от иммунокомпетентных лиц отмечается низкий уровень ответа на иммунизацию и высокий удельный вес серонегативных лиц через 1 год после завершения полного курса вакцинации против ГВ по стандартной схеме [36]. Целесообразно данной когорте пациентов проводить мониторирование напряженности специфического иммунитета и при снижении концентрации анти-HBs ниже протективного уровня вводить им дополнительную дозу вакцины против ГВ. Необходима разработка оптимальной тактики вакцинопрофилактики у отдельных категорий населения и широкое ее внедрение в практическое здравоохранение. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Hepatitis B*. Key facts. 24 June 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed April 22, 2023).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
- [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2022. 340 p. (In Russ.)]
3. *Van Damme P., Ward J. W., Shouval D., Zanetti A. Hepatitis B Vaccines*. In: *Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. Plotkin's vaccines*. 7th Edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
4. *Озерецковский Н. А., Шалунова Н. В., Петручук Е. М., Индикова И. Н. Вакцинопрофилактика гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14 (2): 87-95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>. [Ozeretskovsky N. A., Shalunova N. V., Petruchuk E. M., Indikova I. N. Vaccinoprophylaxis of Hepatitis B // Epidemiologiya i vakcinopropofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2015; 14 (2): 87-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95>.]
5. *Кочетова Е. О., Баликин В. Ф., Шамшева О. В., Пolesко И. В. и др. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации // Детские инфекции*. 2022; 21 (3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38. [Kochetova E. O., Balikin V. F., Shamsheva O. V., Polesko I. V., e.a. Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy // Detskie Infektsii (Children's Infections). 2022; 21 (3): 33-38. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38.]
6. *Фельдблум И. В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой // МедиАль*. 2014, 3 (13): 37-55. [Feldblum I. V. Epidemiological surveillance of vaccine prophylaxis // Medial. 2014, 3 (13): 37-55. (In Russ.)]
7. *Семененко Т. А., Акимкин В. Г. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 2: 87-94. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-87-94. [Semenenko T. A., Akimkin V. G. Seroepidemiology in the sur-veillance of vaccine-preventable diseases // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology). 2018; 95 (2): 87-94. DOI:10.36233/0372-9311-2018-2-87-94. (In Russ.)]
8. *Wilson S. E., Deeks S. L., Hatchette T. F., Crowcroft N. S. The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases // CMAJ*. 2012, 184: E70-E76.
9. *Cutts F. T., Hanson M. Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries // Trop Med Int Health*. 2016; 21 (9): 1086-1098. DOI: 10.1111/tmi.12737.
10. *Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Российский педиатрический журнал*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>. [Tkachenko N. E., Yasakov D. S., Fisenko A. P., Makarova S. G. Aktual'nyye problemy vaktsinoprofilaktiki hepatita B // Actual problems of hepatitis B vaccine prevention // Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2020; 23 (5): 313-317. (In Russ.) DOI: [http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317- 11. *Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 1 \(56\): 51-58. \[Semenenko T. A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency // Epidemiologiya i Vakcinopropofilaktika \(Epidemiology and Vaccinal Prevention\). 2011; 1 \(56\): 51-58. \(In Russ.\)\]
- 12. *Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 4 \(95\): 52-57. DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52-57. \[Akimkin V. G., Semenenko T. A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B // Epidemiologiya](http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317)

- i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2017; 4 (95): 52-57. (In Russ.) DOI: 10.31631/2073 3046 2017 16 4 52 57.]
13. Никитина Г. Ю., Шавлова Е. О., Семененко А. В., Готвянская Т. П. Иммунопрофилактики медицинских работников вакцинами против гепатита В / Материалы XV Ежегодного конгресса по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Москва. 27-29 марта 2023 г. С. 160. [Nikitina G. Yu., Shavlava E. O., Semenenko A. V., Gotvyanskaya T. P. Immunoprophylaxis of medical workers with hepatitis B vaccines // Proceedings of the XV Annual Congress on Infectious Diseases "Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats". Moscow. March 27-29, 2023. P. 160. (In Russ.)]
14. Michel M. L. Vaccination against hepatitis B: success and challenges // Med Sci (Paris). 2016; 8-9; 32 (8-9): 739-745. DOI: 10.1051/medsci/20163208022.
15. Pattyn J., Hendrickx G., Vorsters A., van Damme P. Hepatitis B Vaccines // J Infect Dis. 2021; 224 (12 Suppl 2): S343-S351. DOI: 10.1093/infdis/jiaa668.
16. Gerlich W. H. Hepatitis B vaccines-history, achievements, challenges, and perspectives // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022; 65 (2): 170-182. DOI: 10.1007/s00103-021-03484-w.
17. Weihrauch M. R., von Bergwelt-Baileton M., Kandic M., et al. T cell responses to hepatitis B surface antigen are detectable in non-vaccinated individuals // World J. Gastroenterol. 2008; 14 (16): 2529-2533.
18. Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А., Будницкая П. З., Никитина Г. И., Хац Ю. С., Коноплева М. В., Борисова В. Н., Ярош Л. В., Семененко Т. А., Суслов А. П. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 5 (60): 49-53. [Bazhenov A. I., Elgort D. A., Feldsherova A. A., Budnitskaya P. Z., Nikitina G. I., Khats Yu. S., Konopleva M. V., Borisova V. N., Yarosh L. V., Semenenko T. A., Suslov A. P. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in persons immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2011; 5 (60): 49-53. (In Russ.)]
19. Qin Y., Liao P. Hepatitis B virus breakthrough infection: surveillance of S gene mutants of HBV // Acta Virol. 2018; 62 (2): 115-121. DOI: 10.4149/av_2018_210.
20. Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И., Никитина Г. Ю. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 6 (67): 9-14. [Semenenko T. A., Yarosh L. V., Bazhenov A. I., Nikitina G. Yu. et al. Epidemiological assessment of the prevalence of "occult" forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2012; 6 (67): 9-14. (In Russ.)]
21. Schillie S., Vellozzi C., Reingold A., et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (No. RR-1): 1-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>.
22. Петров Р. В., Хайтова Р. М. Фенотипическая коррекция генетически контролируемого иммунного ответа // Иммунология. 2013; 4: 180-185. [Petrov R. V., Khatov R. M. Phenotypic correction of a genetically controlled immune response // Immunologia (Immunology). 2013; 4: 180-185. (In Russ.)]
23. Маркова Т. П. Вакцинация длительно и часто болеющих детей. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Р. М. Хайтова. М.: Медбиоэкстрем, 2003. С. 45-49. [Markova T. P. Vaccination of long-term and often ill children. Practical guide to clinical immunology and allergology / Edited by R. M. Khatova. M.: Medbioekstrom, 2003. P. 45-49. (In Russ.)]
24. Алпатова Н. А., Авдеева Ж. И., Гайдерова Л. А., Лысикова С. Л., Медуницын Н. В. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (1): 21-29. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29>.
- [Alpatova N. A., Avdeeva Zh. I., Gayderova L. A., Lysikova S. L., Medunitsyn N. V. Immune response induced by immunisation with antiviral vaccines // BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie (BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment). 2020; 20 (1): 21-29. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29>. (In Russ.)].
25. Toporovski R., Morrow M. P., Weiner D. B. Interferons as potential adjuvants in prophylactic vaccines // Expert Opin Biol Ther. 2010; 10 (10): 1489-500. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.521495>.
26. Miquilena-Colina M. E., Lozano-Rodríguez T., García-Pozo L., et al. Recombinant interferon- α 2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial // Vaccine. 2009; 27 (41): 5654-5660. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine>.
27. 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. [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. (In Russ.)].
28. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Аксенов А. Н., Малиновская В. В. 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. 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.
29. Чеботарева Т. А., Мазанкова Л. Н., Выжлова Е. Н., Каряева С. К. Форсированная вакцинация: исторический опыт и перспективы // Детские инфекции. 2011; 2: 4-7. [Chebotareva T. A., Mazankova L. N., Vyzhlova E. N., Karyeva S. K. Forced vaccination: historical experience and prospects // Detskie infektsii (Children's infections). 2011; 2: 4-7. (In Russ.)]
30. Костинов М. П., Костинов А. М. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (2): 118-128. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12015. [Kostinov M. P., Kostinov A. M. Twenty years clinical experience of pneumococcal polysaccharide vaccine in Russia in children with chronic medical conditions // Infektionsnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2019; 8 (2): 118-28. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12015. (In Russ.)]
31. Соловьева И. Л., Калманова В. П., Микава Е. И., Костинов М. П., Кусельман А. И., Малиновская В. С. Вакцинация часто болеющих детей против вирусного гепатита В на фоне применения Виферона // Инфекционные болезни. 2005; 3: 59-63. [Solvieva I. L., Kalmanova V. P., Mikava E. I., Kostinov M. P., Kuselman A. I., Malinovskaya V. S. Vaccination of frequently ill children against viral hepatitis B against the background of the use of Viferon // Infektionsnye bolezni (Infectious diseases). 2005; 3: 59-63. (In Russ.)]
32. Соловьева И. Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном. Дисс... док. мед. наук. 2006. [Solvieva I. L. Features of the vaccination process and ways to increase the effectiveness of vaccination against hepatitis B, measles, mumps in children with altered premorbid background. Diss... Doctor of Medical Sciences. 2006. (In Russ.)]
33. Rubin L. G., Levin M. J., Ljungman P., Davies E. G., Avery R., Tomblyn M., Bousvaros A., Dhanireddy S., Sung L., Keyserling H., Kang I. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host // Clin Infect Dis. 2014; 58 (3): e44-100. DOI: 10.1093/cid/cit684.

34. Heininger U., Gampon M., Gruber V., Margelli D. Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers // *Hum. Vaccin.* 2010; 6 (9): 725-728. <https://doi.org/10.4161/hv.6.9.12420>.
35. Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>.
- [Tkachenko N. E., Yasakov D. S., Fisenko A. P., Makarova S. G. Current problems of vaccination against hepatitis B // *Rossiyskiy Pediatriccheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2020; 23 (5): 313-317. DOI: [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317. \(In Russ.\)](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317)]
36. Соловьева И. Л., Костинов М. П., Кусельман А. И. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 140-146. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146.
- [Solov'yeva I. L., Kostinov M. P., Kuselman A. I., et.al. Peculiarities of specific immunity formation after viral hepatitis B vaccination in children with recurrent respiratory diseases // *Pediatria (Pediatrics)*. 2018; 97 (2): 140-146. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Кочетова Екатерина Олеговна, старший педиатр Государственного бюджетного учреждения города Москвы Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы; 129090, Россия, Москва, 1-й Коптельский переулок, 3, стр. 1; katerina.v1@mail.ru

Шамшева Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ch-infection@mail.ru

Полеско Ирина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; irinapolesko@yandex.ru

Семененко Анатолий Викторович, к.т.н., старший научный сотрудник 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; centronix@gmail.com

Майорова Ольга Андреевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1; olgatai@mail.ru

Белякова Вера Владимировна, к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И. А. Каспирского и А. И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального обра-

зования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая Централизованной клинико-диагностической лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Центр крови имени О. К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 14, стр. 1; BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

Горев Валерий Викторович, к.м.н., главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрининский переулок, 1/9; vvaler@inbox.ru

Information about the authors:

Ekaterina O. Kochetova, senior pediatrician of the State Budgetary Institution of the City of Moscow A. S. Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station of the Moscow Department of Health; 3 b.

1 Ist Kopitsky Lane, Moscow, 129090, Russia; katerina.v1@mail.ru

Olga V. Shamsheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; h-infection@mail.ru

Irina V. Polesko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; irinapolesko@yandex.ru

Anatoliy V. Semenenko, Cand. of Sci. (Tech.), Senior Researcher of the Department of Epidemiology 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; entronix@gmail.com

Olga A. Maiorova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V. A. Tabolin at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b.1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia; olgamai@mail.ru

Vera V. Belyakova, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after academicians I. A. Kassirsky and A. I. Vorobiev at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow O. K. Gavrilov Blood Center of the Department of Health of the City of Moscow; 14 b.1 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia; BelyakovaVV@zdrav.mos.ru

Valeriy V. Gorev, MD, chief freelance specialist neonatologist Department of Health of Moscow, chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; vvaler@inbox.ru

Поступила/Received 23.05.2023

Принята в печать/Accepted 25.05.2023

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, пневмония, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей²



Лауреат премии: «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»³

Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴



Реклама

ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. 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.

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.

³ Премия Russian Pharma Awards 2022.

Инструкция по медицинскому применению P N001142/02, P N001142/01 и P N000017/01.

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.

Выявление патологии органов репродуктивной системы у детей раннего и дошкольного возраста на амбулаторном приеме у педиатра

В. В. Коломацкая, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

В. С. Леднёва, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

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

Резюме. Распространенность заболеваний репродуктивной системы у детей составляет, по некоторым данным, более 60%, и этот показатель ежегодно увеличивается. Первое место среди патологии репродуктивной системы в детском возрасте, с которой педиатр сталкивается на своем приеме, занимают воспалительные заболевания. Нами было обследовано 54 ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет. Целью нашей работы являлось определение частоты встречаемости заболеваний наружных половых органов у девочек раннего и дошкольного возраста на амбулаторном приеме у педиатра. Для анализа полученных данных использовались методы непараметрической статистики. В результате проведенных исследований выявлен пиковый возраст по частоте заболеваний наружных половых органов среди девочек раннего и дошкольного возраста – 2 года. Такая частота может быть обусловлена в первую очередь анатомо-физиологическими особенностями детского организма: эпителиальный слой вульвы и слизистая оболочка влагалища нежные, ранимые, рыхлые, pH-реакция во влагалище щелочная, эпителий не содержит гликогена. Особенностью заболеваний репродуктивной системы у детей является тот факт, что жалобы, предъявляемые детьми, могут быть неспецифичны, а зачастую жалоб может и не быть вовсе. Вульвит протекает с более яркой клинической симптоматикой (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, гиперемия наружных половых органов), в то время как для вагинита характерна менее яркая клиническая картина (наличие патологических выделений). Наиболее часто во время амбулаторного приема родители предъявляли педиатру жалобы на боль и жжение при мочеиспускании у ребенка. Самым часто диагностированным заболеванием на амбулаторном приеме у девочек 1-6 лет стал вульвит – воспаление наружных половых органов. Факторами риска развития данного заболевания являются анатомо-физиологические особенности детского организма, несоблюдение личной гигиены, экстрагенитальные заболевания и экзогенные факторы.

Ключевые слова: дети, девочки, педиатрия, амбулаторный прием, педиатр, вульвит, вульвовагинит, ранний возраст, дошкольный возраст.

Для цитирования: Коломацкая В. В., Леднёва В. С. Выявление патологии органов репродуктивной системы у детей раннего и дошкольного возраста на амбулаторном приеме у педиатра // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 16-19. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.002

Detection of reproductive system pathology in children of early and preschool age at paediatric outpatient reception

Viktoriya V. Kolomatskaya, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

Vera S. Ledneva, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

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

Abstract. The prevalence of diseases of the reproductive system in children is, according to some data, more than 60% and this figure is increasing every year. The first place among the pathology of the reproductive system in childhood, with which the pediatrician meets at his appointment, is occupied by inflammatory diseases. We examined 54 children aged 1 to 6 years. The aim of our work was to determine the frequency of occurrence of diseases of the external genital organs in girls of early and preschool age at an outpatient appointment with a pediatrician. To analyze the obtained data, nonparametric statistics methods were used. As a result of our research, it was found that the peak age in the incidence of diseases of the external genital organs among girls of early and preschool age is the age of 2 years. This frequency may be due primarily to the anatomical and physiological characteristics of the child's body: the epithelial layer of the vulva and the vaginal mucosa are tender, vulnerable, loose, the pH in the vagina is alkaline, the epithelium does not contain glycogen. A fea-

ture of diseases of the reproductive system in children is the fact that the complaints made by children may be non-specific, and often there may not be any complaints at all. Vulvitis proceeds with more vivid clinical symptoms (itching, burning, pain during urination, hyperemia of the external genital organs), while vaginitis is characterized by a less vivid clinical picture (the presence of pathological discharge). The most common complaint that parents presented to a pediatrician during an outpatient appointment was the presence of pain and burning sensation when urinating in a child. Vulvitis was the most frequently diagnosed disease in outpatient appointments in girls aged 1 to 6 years. Vulvitis is an inflammation of the external genitalia. Risk factors for the development of this disease are: anatomical and physiological characteristics of the child's body, non-compliance with personal hygiene, extragenital diseases and exogenous factors.

Keywords: children, girls, pediatrics, outpatient visit, pediatrician, vulvitis, vulvovaginitis, early age, preschool age.

For citation: Kolomatskaya V. V., Ledneva V. S. Detection of reproductive system pathology in children of early and preschool age at paediatric outpatient reception // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 16-19. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.002

На большей части о состоянии своего репродуктивного здоровья люди начинают задумываться только в детородном возрасте, не придавая особого значения здоровью репродуктивной системы в подростковом, а уж тем более в раннем детском возрасте, хотя нынешние показатели репродуктивного здоровья диктуют абсолютно другие тенденции. Хронические заболевания в 70% случаев формируются уже в детстве. Патологию у девочек выявляют на 15% чаще, чем у мальчиков [1]. Состояние непосредственно репродуктивной системы уже в детском возрасте имеет неблагоприятные перспективы. Заболеваниями репродуктивной системы страдают, по некоторым данным, более 60% детей, и этот процент ежегодно увеличивается [2]. Конечно, если взять подростковый возраст, мы сможем выявить большое количество причин, приводящих к патологии репродуктивной системы: заболевания, передающиеся половым путем, нарушения становления менструации, отклонения в половом созревании, раннее вступление подростков в половые отношения и, конечно же, высокий показатель подростковых абортов [3]. Но если исследовать эту проблему более тщательно, корни заболеваний репродуктивной системы можно найти в раннем детстве. А первым врачом, который чаще всего встречается с патологией органов репродуктивной системы у детей, является педиатр, на плечи которого ложится важнейшая миссия по своевременному выявлению и ранней диагностике патологии репродуктивной системы у ребенка.

Цель настоящего исследования заключалась в определении частоты встречаемости патологии органов репродуктивной системы у девочек раннего и дошкольного возраста на амбулаторном приеме педиатра, а также предикторов, которые привели к этому заболеванию.

Материалы и методы исследования

Нами были выбраны 54 ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет с патологией органов репродуктивной системы, обратившихся на прием к педиатру в Воронеже. Всех детей на амбулаторном приеме сопровождали родители. С разрешения законных представителей и после подписания ими добровольного информированного согласия нами был проведен осмотр детей во время педиатрического приема, также, со слов родителей, был собран анамнез жизни и заболевания их ребенка. Все дети были направлены на консультацию к детскому гинекологу. Для анализа полученных данных использовались методы непараметрической статистики.

Результаты исследования

За время проведенного педиатрического приема нами выявлены 54 девочки раннего и дошкольного возраста с патологией органов репродуктивной системы. Было 33 ребенка (61%) раннего и 21 (39%) – дошкольного возраста. Если смотреть возрастную динамику, то в исследовании участвовали 21 (39%) девочка двух лет, 12 (22%) – трех лет, 12 (22%) – четырех лет, 5 (9%) – пяти лет и 4 девочки (8%) – шести лет. Превалирующее большинство патологии органов репродуктивной системы на амбулаторном приеме было выявлено у детей двухлетнего возраста – 21 ребенок (39%).

Одной из причин, приводящих к патологии органов репродуктивной системы в раннем и дошкольном возрасте, являются анатомо-физиологические особенности и недостаточно развитые механизмы защиты [4]. Эпителиальный слой вульвы более тонкий, слизистая влагалища нежная, pH в нем нейтральна, содержание жировой ткани незначительно, эпителий не содержит гликогена, отсутствуют лобковые волосы, наблюдается гипоэстрогения. Данные анатомо-физиологические особенности детского организма способствуют созданию благоприятной среды для роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры [5].

Жалобы, предъявляемые родителями девочек, были разнообразны: у 21 ребенка (39%) наблюдались боль и жжение при мочеиспускании, у 10 детей (18,5%) – ощущение зуда в области гениталий, 5 родителей (9%) отметили наличие выделений у своих детей, у 1 ребенка (2%) отмечался неприятный запах из наружных половых органов, еще у 1 ребенка (2%) – боль в животе, у троих детей (5,5%) – учащенное мочеиспускание, у 1 (2%) ребенка – повышение температуры тела до фебрильных цифр. У 23 детей (42,5%) родители самостоятельно выявили гиперемию наружных половых органов. У одной девочки 6 лет было отмечено увеличение молочных желез. Двое родителей (4%) не предъявляли жалоб, касающихся репродуктивного здоровья ребенка.

Особенностью заболеваний репродуктивной системы у детей является тот факт, что жалобы, предъявляемые детьми, могут быть неспецифичны, а зачастую жалоб может и не быть вовсе. Вульвит протекает с более яркой клинической симптоматикой (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, гиперемия наружных половых органов), в то время как для вагинита характерна менее яркая клиническая картина (наличие патологических выделений).

Стойти отметить, что жалобы у детей были как одиночными, так и сочетанными. Родители отмечали наличие нескольки-

ких жалоб у ребенка, например, гиперемию наружных половых органов и боль, а также жжение при мочеиспускании. Не стоит забывать, что помимо сбора жалоб педиатр должен в обязательном порядке во время амбулаторного приема проводить полный осмотр своих пациентов, в том числе осматривать наружные половые органы ребенка. Во время осмотра у 50 девочек (92,5%) были выявлены гиперемия и отечность наружных половых органов, у 13 девочек (24%) отмечались слизистые выделения без запаха, у 4 детей (7%) – выделения зеленоватого оттенка, у троих (5,5%) выделения были с резким запахом и у 7 девочек (13%) при осмотре были обнаружены синехии малых половых губ. Все девочки были отправлены на консультацию к детскому гинекологу.

На основании собранных жалоб и осмотра самым частым диагнозом, установленным у детей во время педиатрического приема, оказался вульвит (25 девочек – 43%), представляющий собой воспаление наружных половых органов. Факторами риска развития данного заболевания являются анатомо-физиологические особенности детского организма, несоблюдение личной гигиены, экстрагенитальные заболевания и экзогенные факторы [6]. Трем девочкам (5,5%) в столь раннем возрасте уже был выставлен диагноз «хронический вульвит». Стоит отметить, что отсутствует четкое разграничение острых и хронических вульвитов, однако низкая эффективность терапии указывает на большой процент хронизации воспалительных процессов.

Особое значение в развитии хронического воспаления имеет перенапряжение защитной системы организма, вызванное частыми респираторными заболеваниями. Назначение антибактериальных препаратов может носить временный эффект. Хроническое воспаление способствует формированию синехий, рубцовых изменений, возникновению полипов и кондилом [7]. Вульвовагинит был диагностирован у 11 девочек (21%). Вульвовагинит представляет собой воспаление наружных половых органов в сочетании с воспалением влагалища. Данное заболевание в структуре воспалительных заболеваний наружных половых органов в разные возрастные периоды составляет от 68% до 93%.

Воспалительные заболевания половых органов занимают первое место в структуре гинекологической патологии девочек от 1 года до 8 лет, причем самой частой локализацией воспалительного процесса являются вульва и влагалище [8]. Не стоит забывать, что возможен переход воспалительного процесса на матку и маточные трубы с формированием заболеваний, приводящих к нарушению менструальной функции в подростковом и бесплодию во взрослом возрасте. Вульвит на фоне ОРВИ был диагностирован у 4 детей (7%). Снижение иммунитета на фоне ОРВИ может привести к нарушению равновесия между организмом и биоценозом наружных половых органов. Происходит активация условно-патогенной флоры.

Аллергический вульвит был выявлен у 3 детей (5,5%). К его основным этиологическим факторам у девочек относят пищевую аллергию, аллергию на средства личной гигиены и экссудативно-катаральный диатез. Синехии полные были выявлены у 1 ребенка (2%), неполные – у 12 детей (22%).

Из-за повышенной травматизации мягких тканей наружных половых органов ребенка одним из вариантов естественного заживления микротрещин может стать слипа-

ние малых половых губ между собой. Так как кожа вульвы у девочек тонкая и легкоранимая, воздействие экзогенных факторов может привести к десквамации эпителия малых половых губ и в дальнейшем – к формированию соединительнотканной мембранны [9].

У семи детей имелось несколько диагнозов. Хронический вульвовагинит и неполные синехии были диагностированы у 1 девочки (2%), хронический вульвовагинит и полные синехии также были выявлены у 1 ребенка (2%). Острый вульвит в сочетании с неполными синехиями был диагностирован у 5 юных пациенток (9%). Нами был проведен анализ сопутствующих заболеваний наших пациенток. Отягощенный аллергологический анамнез имели 14 детей (26%). Из-за анатомо-физиологических особенностей тонкий край малых половых губ подвержен травматизации, а аллергические заболевания повышают процент травматизации [6]. Атопическим дерматитом болели 9 (16%) пациенток. Частыми провоцирующими факторами аллергического воспаления являются не истинные аллергены, а гистаминолибераторы – шоколад, цитрусовые, консервированные продукты.

Частыми отитами болели 6 (11%) обследуемых пациенток. Диагноз «аденоидит» имели 2 (4%) юные пациентки. Функциональными нарушениями кишечника страдали 4 детей (7%). Лактазная недостаточность была диагностирована у 2 пациенток (4%), запоры – у одной (2%) девочки.

Мы провели анализ анамнеза жизни обследуемых девочек. Четверо матерей (7%) сообщили, что беременность протекала с осложнениями. 18 пациенток (33%) были рождены путем кесарева сечения. На искусственном вскармливании находилось 7 (13%) девочек. При анализе личной гигиены девочек нами были получены следующие данные. Частые подмывания мылом проводилось 30 девочкам (55,5%). Гелем для душа подмывали 4 пациенток (7%). Детский шампунь использовали для подмывания родители одного (2%) ребенка. Средством для интимной гигиены пользовались 6 (11%) родителей. Не стоит забывать, что причиной воспалительных заболеваний часто становится не гигиена ребенка, а напротив, неправильное выполнение процесса подмывания, нечастое подмывание, занос кишечной палочки из анального отверстия в зону промежности во время гигиенической процедуры [10]. Также провоцирующими факторами могут быть ношение тесной одежды и белья, длительное ношение купальника и неправильное использование ребенком туалетной бумаги.

Заключение

В результате проведенных нами исследований обнаружилось, что пиковым возрастом по частоте заболеваний наружных половых органов среди девочек раннего и дошкольного возраста является возраст 2 лет. Наиболее частой жалобой родителей на амбулаторном приеме были боль и жжение при мочеиспускании у ребенка. Практически у всех детей во время педиатрического осмотра были выявлены гиперемия и отечность наружных половых органов. Самым часто диагностированным заболеванием у девочек в возрасте от 1 года до 6 лет на приеме у педиатра стал вульвит. ■

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

Литература/References

- Гуркин Ю. А. Современные проблемы детской гинекологии в России // Мать и Дитя в Кузбасс. 2001; 2 (3): 25-26.
[Gurkin Yu. A. Modern problems of pediatric gynecology in Russia // Mat' i Ditya v Kuzbass. 2001; 2 (3): 25-26.]
- Уварова Е. В., Батырова З. К. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в периоде детства // Репродукт. здоровье детей и подростков. 2012; 4: 35-50.
[Uvarova Ye. V., Batyrova Z. K. Physiology and pathology of the external genital organs in girls during childhood // Reprodukt. zdorov'ye detej i podrostkov. 2012; 4: 35-50.]
- Захарова И. Н., Коровина Н. А., Творогова Т. М. Вульвовагиниты в детском и подростковом возрасте. М., 2008. С. 25.
[Zakharova I. N., Korovina N. A., Tvorogova T. M. Vulvovaginitis in childhood and adolescence. M., 2008. P. 25.]
- Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. С. 698.
[Gurkin Yu. A. Children's and adolescent gynecology. M.: MIA, 2009. P. 698.]
- Творогова Т. М. Воспалительные заболевания гениталий у девочек // РМЖ. 2005; 7: 26-30.
[Tvorogova T. M. Inflammatory diseases of the genitals in girls // RMJ. 2005; 7: 26-30.]
- Коломацкая В. В., Ращепова Е. А., Ульянова Л. В. Наиболее распространенный причины вульвитов у девочек раннего возраста / В сб.: Неделя науки – 2021. Материалы международного молодёжного форума. 2021. С. 253-254.
[Kolomatskaya V. V., Rashchepova Ye. A., Ul'yanova L. V. The most common causes of vulvitis in young girls / V sb.: Nedelya nauki – 2021. Materialy mezhdunarodnogo molodozhnogo foruma. 2021. P. 253-254.]
- Миннигурова Г. М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек нейтрального периода. Автор. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2009. 26 с.
[Minnigulova G. M. Medical and social aspects of the occurrence of vulvar synechia in girls of the neutral period. Avtor. diss. ... kand. med. nauk. Samara, 2009. P. 26.]
- Уварова Е. В., Латыпова Н. Х., Донников А. Е. и др. Вульвовагиниты у детей и подростков: Учебное пособие. М., 2012. 27 с.
[Uvarova Ye. V., Latypova N. Kh., Donnikov A. Ye. i dr. Vulvovaginitis in children and adolescents: a textbook. M., 2012. P. 27.]
- Богданова Е. А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек // Гинекология. 1999; 3 (1): 86-89.
- Bogdanova Ye. A. Inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls // Ginekologiya. 1999; 3 (1): 86-89.]
- Коломацкая В. В., Леднёва В. С., Разувяева Ю. Ю., Перцева М. В., Ишкова О. И. Вопросы санитарного просвещения родителей девочек дошкольного возраста // Российский педиатрический журнал. 2021; 4 (24): 258-259.
[Kolomatskaya V. V., Lednova V. S., Razuvayeva Yu. Yu., Pertseva M. V., Ishkova O. I. Questions of health education of parents of preschool girls // Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2021; 4 (24): 258-259.]

Сведения об авторах:

Коломацкая Виктория Валерьевна, ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; viktoriaklm@mail.ru
Леднёва Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmed@yandex.ru

Information about the authors:

Viktoriya V. Kolomatskaya, Assistant of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmed@yandex.ru

Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmed@yandex.ru

Поступила/Received 06.03.2023

Принята в печать/Accepted 25.04.2023

Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии

С. Г. Макарова¹, ORCID: 0000-0002-3056-403X, sm27@yandex.ru

Т. Е. Лаврова², ORCID: 0000-0002-1884-4143, Tatyana.Lavrova@danone.com

Г. А. Новик³, ORCID: 0000-0002-7571-5460, ga_novik@mail.ru

¹ Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», строение В

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме. В рутинной педиатрической практике не-IgE-опосредованные формы гастроинтестинальной пищевой аллергии по-прежнему остаются плохо распознаваемыми. Это обусловлено многообразием клинических проявлений, отсутствием достоверных лабораторных диагностических методов, неочевидной ассоциацией со временем и причинно-следственной связью с аллергеном. Незрелость барьерных механизмов, ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание увеличивают проникновение в организм значительного количества чужеродных белков и способствуют развитию пищевой сенсибилизации. Принято выделять следующие клинические формы гастроинтестинальной не-IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей – синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками, индуцированная пищевая энтеропатия и индуцированный пищевая проктит. В случае не-IgE-опосредованных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта диета остается универсальным диагностическим и лечебным мероприятием. Элиминация значимого аллергена позволяет обеспечить иммунологический покой и формирование пищевой толерантности. В этой связи принципиально важными становятся строгость и продолжительность соблюдения элиминационной диеты (комплаентность). В статье описываются клинические фенотипы гастроинтестинальной пищевой аллергии, приводится дифференциальный диагноз в зависимости от уровня аллергического воспаления, описываются принципы и протоколы диагностической и элиминационной диеты.

Ключевые слова: пищевая аллергия, белки коровьего молока, диагностика, диетотерапия, энтероколит, проктит, энтеропатия, не-IgE-опосредованная.

Для цитирования: Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Новик Г. А. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 20-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003

Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy

Svetlana G. Makarova¹, ORCID: 0000-0002-3056-403X, sm27@yandex.ru

Tatyana E. Lavrova², ORCID: 0000-0002-1884-4143, Tatyana.Lavrova@danone.com

Gennady A. Novik³, ORCID: 0000-0002-7571-5460, ga_novik@mail.ru

¹ Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia

² Nutricia Limited Liability Company; B building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia

³ 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

Abstract. In routine pediatric practice, non-IgE-mediated forms of gastrointestinal food allergy are still poorly recognized. This is due to the variety of clinical manifestations, the lack of reliable laboratory diagnostic methods, the unclear association with time, and the causal relationship with the allergen. Immature barrier mechanisms and early transition to formula feeding increase the penetration of allergen proteins, leading to sensitization. The article discusses three clinical forms of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children: food protein-induced enterocolitis syndrome, food protein enteropathy, and food protein-induced proctocolitis. In these cases, diet is a universal diagnostic and therapeutic measure. Eliminating the allergen allows for immunological reset and the induce the food tolerance. Therefore, strict adherence to elimination diets is crucial. The article also provides a differential diagnosis based on the level of allergic inflammation of the intestine and outlines principles and protocols for diagnostic and elimination diets.

Keywords: food allergy, cow's milk proteins, diagnosis, diet therapy, enterocolitis, proctocolitis, enteropathy, non-IgE-mediated.

For citation: Makarova S. G., Lavrova T. E., Novik G. A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 20-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003

Mногообразие клинических фенотипов пищевой аллергии (ПА) от атопического дерматита, анафилаксии, проктоколита и т. д. обусловлено преимущественным поражением органа-мишени или системными иммунными реакциями. Несмотря на то, что клинически значимые симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются у 30-60% детей с ПА, диагностика по-прежнему вызывает у практикующих педиатров затруднения [1, 2].

Гастроинтестинальные проявления могут быть изолированными или сопровождаться вовлечением в патологический процесс других органов и систем. У детей первого года жизни аллергическое поражение ЖКТ протекает преимущественно при участии не-IgE-опосредованных механизмов, в связи с чем достоверные лабораторные методы по-прежнему не определены, а диагностика опирается на совокупность типичных симптомов и ответ на диагностическую диету с исключением причинно-значимого пищевого аллергена.

Цель настоящей статьи – предоставить современные данные о диагностике и тактике ведения детей с не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА.

Клинические фенотипы гастроинтестинальной ПА

Проникновение пищевых аллергенов в организм чаще всего осуществляется через ЖКТ. Возникновение ПА у детей, особенно раннего возраста, в большинстве случаев связано с недостаточностью барьерной функции ЖКТ по отношению к экзогенным аллергенам, обусловленной его морфофункциональной незрелостью. Повышенному поступлению пищевых антигенов во внутреннюю среду организма способствуют слабое развитие желудка как резервуара для гомогенизации пищи, преобладающее развитие мембранных и слабое – полостного пищеварения, морфофункциональная незрелость эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки, транзиторная недостаточность секреторного IgA. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание увеличивает проникновение в организм значительного количества чужеродных белков и способствует развитию пищевой сенсибилизации.

Для гастроинтестинальной ПА детей первого года жизни более характерны не-IgE-опосредованные патогенетические механизмы. В настоящее время выделяют три основные клинические формы гастроинтестинальной не-IgE-опосредованной ПА у детей – синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome – FPIES), индуцированная пищев

энтеропатия (Food Protein Enteropathy – FPE) и индуцированный пищевым проктоколит (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis – FPIAP) [3]. Сравнительные характеристики этих клинических форм представлены в табл. 1.

Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (FPIES)

FPIES классифицируется как не-IgE-опосредованная ПА, которая проявляется остро или хронически в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [4]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [5, 6], в настоящее время дана характеристика и хроническому варианту течения заболевания [7].

Частота FPIES оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт. [8]. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного белками коровьего молока (БКМ), составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась равной 0,5%. К сожалению, имеется только одно такое масштабное эпидемиологическое исследование в Израиле и результаты его не могут быть экстраполированы на другие популяции [3]. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаев, 16% детей развили проявления через 4 дня и 5 детей – через 2-4 недели от начала введения БКМ [8].

Характерные клинические проявления FPIES

FPIES встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных с энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, – это дети первых дней или месяцев жизни (1-3 месяца) [7]. В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведенные как одна из форм аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) в руководстве по ведению детей с АБКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, 2010) [5], представлены в табл. 1.

Помимо БКМ наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса [7, 9, 10].

Классификация клинических вариантов течения FPIES

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [7], выделяют следующие варианты заболевания:

Таблица 1

Сравнительные особенности течения, диагностики и ведения различных форм не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (адаптировано по [17]) / Comparative features of the course, diagnosis and management of various forms of non-IgE-mediated food allergy (adapted from [17])

	FPIES Индуцированный пищей энтероколит	FPE Индуцированная пищей энтеропатия	FPIAP Индуцированный пищей проктит
Возраст дебюта	БКМ (или соя) — первые недели или месяцы жизни. При реакции на продукты прикорма — 4-7 мес. Может встречаться и у взрослых	2-24 мес, но может встречаться и в более старшем возрасте	Первые недели или месяцы жизни, но может встречаться и в более старшем возрасте
Наиболее частые аллергены	БКМ, соя, рис, птица, рыба, фрукты, овощи	БКМ, соя, пшеница, яйца	БКМ, соя, яйца, кукуруза, пшеница
Множественная аллергия	Более чем на 3 продукта в 5-10% случаев	Очень редко	Редко
Тип вскармливания	Искусственное/смешанное	Искусственное/смешанное	Исключительно грудное > 50% случаев
Клиническая картина	(О): повторяющаяся рвота, диарея, обезвоживание (шок — 15%), вялость, бледность, гипотермия (Х): интермиттирующая рвота, диарея, задержка прибавки веса	Диарея, интермиттирующая рвота, задержка прибавки веса, мальабсорбция (стеаторея), кровянистый стул (редко)	Стул с прожилками крови и (или) слизи, легкая диарея. В остальном здоровый ребенок
Коморбидная атопическая патология	40-60% Семейный анамнез: 40-80%	20-40%	25-50% Семейный анамнез: 30-60%
Лабораторные показатели (кровь)	Анемия (Х) Эозинофилия (Х) Нейтрофилия (О, Х) Тромбоцитоз (О) Метгемоглобинемия (О, Х) Метаболический ацидоз (О, Х)	Анемия Гипоальбуминемия Дефицит железа	Небольшая анемия Гипоальбуминемия (редко) Эозинофилия
Лабораторные показатели (кал)	Скрытая кровь (О, Х) Эозинофилы (О, Х)	Нейтральный жир Ксилоза	Кровь, эозинофилы
Эндоскопия/морфология	Изъязвление слизистой оболочки Атрофия ворсинок Абсцессы крипты Воспалительные клеточные инфильтраты	Атрофия ворсинок Гиперплазия крипты Лимфоцитарный инфильтрат	Легкий очаговый колит Эозинофильная инфильтрация Лимфонодулярная гиперплазия
Результат аллергобследования	Отрицательный; sIgE + в 25%	Отрицательный (не рекомендуется)	Отрицательный (не рекомендуется)
Диагноз	На основании клинической картины, при необходимости — проведение провокационной пробы (при тяжелых реакциях не проводится)	На основании клинической картины и результатов гистологического исследования	На основании клинической картины, при необходимости — проведение провокационной пробы
Лечение	Исключение причинно-значимого аллергена*	Исключение причинно-значимого аллергена*	Исключение причинно-значимого аллергена*
Сроки улучшения состояния	(О) 4-12 ч (< 24 ч) (Х) 3-10 дней	1-2 недели	72 часа (до 2 недель)
Формирование толерантности	К 3-5 годам, позже при IgE-опосредованной форме и аллергии на продукты прикорма	К 1-2 годам	К 1-2 годам
Примечание. * При наличии грудного молока в рационе ребенка — элиминационная диета матери. О — острая форма FPIES. Х — хроническая форма FPIES. БКМ — белок коровьего молока.			

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес) начало;
- по тяжести — легкое, среднетяжелое и тяжелое течение;
- по времени возникновения симптомов:
 - острый энтероколит (начало симптомов — в пределах 1-4 часов), диарея — в пределах 24 часов от введения продукта (обычно 5-10 часов), купирование симптомов через 24 часа после элиминации, отсутствие отставания ребенка в весоростовых показателях;
 - хронический энтероколит — симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами, характерна интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки

массы тела, симптомы купируются через 3-10 дней элиминационной диеты;

- по наличию IgE: классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4-7 месяцев [7].

Ранее считалось, что развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит крайне редко

и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко [11]. Однако в настоящее время накоплены данные, которые показывают, что среди детей с FPIES доля находящихся исключительно на грудном вскармливании может составлять 5% и более [12-14].

Диагностические критерии FPIES [27]:

1. Возраст ребенка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но необязательно).

2. В результате воздействия провоцирующей пищи возникают повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2-4 ч. Симптомы делятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 часов. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5-10 часов).

3. Отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций.

4. Элиминация причинно-значимых белков из питания ребенка приводит к устраниению симптомов.

5. Повторный прием продукта или провокационная пробы вызывают типичные симптомы в течение 2-4 часов. Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (FPE)

FPE не включена в классификацию ПА, приведенную в рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology – EAACI) [4], в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5].

Частота FPE

Широкомасштабных исследований по изучению распространенности FPE не проводилось, однако FPE принято считать редким заболеванием. В отчете одного из медицинских центров Финляндии указано, что на долю FPE приходилось 20% пациентов от общего числа больных целиакией [15]. В другом финском исследовании распространенность FPE среди детей более старшего возраста составила 2,2% [16]. Ряд авторов считают, что распространенность FPE с возрастом уменьшается. Возможно, это связано с защитной ролью грудного вскармливания и применением адаптированных смесей, содержащих меньшее количество белка [17].

Характерные клинические проявления FPE

Отличительный признак энтеропатии — поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам FPE соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищевой энтероколита (FPIES). По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной ПА даст возможность объединить или более четко разграничить эти две клинические формы, создав единую классификацию.

У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия проявляется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором веса, анемией, гипопротеинемией. Наиболее часто встречается гиперчувствительность к БКМ, но возможно сочетание с сенсибилизацией к сое, яйцу, пшенице и другим продуктам [3].

Диагностические критерии FPE [27]:

1. Возраст ребенка младше 9 месяцев при первых проявлениях.

2. Повторный прием провоцирующей пищи вызывает те же желудочно-кишечные симптомы при отсутствии других причин, в основном рвоту и отсутствие прибавки массы тела.

3. Подтверждение диагноза у ребенка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (повреждение ворсинок, гиперплазия крипты и воспаление).

4. Элиминационная диета с исключением причинно-значимых продуктов приводит к купированию симптомов в течение нескольких недель, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (FPIAP)

Среди всех форм не-IgE-опосредованной ПА FPIAP встречается наиболее часто. Хотя его распространенность остается неизвестной, предполагается, что среди всех ректальных кровотечений у младенцев на долю проктоколита, индуцированного пищевыми белками, приходится от 0,16% до 64% [18-20].

Характерные клинические проявления FPIAP

Это не-IgE-опосредованное заболевание вызвано иммунным ответом против пищевых белков. Характерным признаком аллергического проктоколита является наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца. Задержка прибавки массы тела нехарактерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Наиболее частыми причинными факторами являются смеси на основе коровьего молока и сои, при этом синдром может развиться и у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [12]. Элиминация из питания ребенка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сою), приводит к исчезновению явного кровотечения в течение 72 часов.

Диагностические критерии FPIAP [27]:

1. Наличие небольшого количества крови в стуле у ребенка при отсутствии других клинических симптомов.

2. Исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков.

3. Исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Сравнительные особенности течения, диагностики и ведения различных форм не-IgE-опосредованной пищевой аллергии представлены в табл. 1.

Дифференциальный диагноз аллергического поражения ЖКТ

Дифференциальный диагноз аллергического не-IgE-поражения ЖКТ зависит от уровня патологии пищеварительного тракта, остроты возникновения симптомов и наличия мальабсорбции (рис. 1).

Дифференциально-диагностический поиск при энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, ее следует дифференцировать с аутоиммунным поражением кишечника и врожденными аномалиями, сопровождающимися диареей [21].

Аллергический проктит может иметь клинические проявления, характерные для болезни Гиршпрунга [22]. При этом для аллергического проктита характерна более ранняя манифестация болезни: средний возраст начала симптоматики — $3,1 \pm 1,5$ мес по сравнению с $1,4 \pm 0,9$ мес у детей с болезнью Гиршпрунга.

Важное клиническое значение имеет взаимосвязь и дифференциальный диагноз гастроинтестинальной ПА с воспа-

Аллергический энтероколит	Инфекционные болезни	Другие проявления гастроинтестинальной ПА	Другие проявления гастроинтестинальной ПА	Другие болезни
	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусный гастроэнтерит • Гастроэнтерит бактериальной (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>) этиологии • Зоонозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Индуцированная пищевыми белками • Гастроинтестинальная патология • IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА (анафилаксия) 	<ul style="list-style-type: none"> • ГЭРБ • Болезнь Гиршпрunga • Инвагинация • Кишечная непроходимость • Пилоростеноз • Целиакия • Дивертикул Меккеля • Некротизирующий энтероколит 	<ul style="list-style-type: none"> • Неврологические (эпилепсия, энцефалопатия) • Сердечно-сосудистые (врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма), интоксикации • Врожденные метаболические нарушения
Аллергическая энтеропатия	Мальабсорбция при иммунных нарушениях	Мальабсорбция при заболеваниях ЖКТ	Мальабсорбция при врожденных аномалиях	
	<ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунная энтеропатия • Первичный иммунодефицит 	<ul style="list-style-type: none"> • Протеин-теряющая энтеропатия • Панкреатическая недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфангиоэктазия кишечника • Патология эпителия (напр., болезнь цитоплазматических включений микроворсинок) 	
Аллергический проктоколит	Воспалительные заболевания кишечника			
	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Гиршпрunga • Болезнь Крона • Язвенный колит 			
<p>Примечание. ПА — пищевая аллергия, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.</p>				

Рис. 1. Дифференциальный диагноз не-IgE-поражения желудочно-кишечного тракта [21] / Differential diagnosis of non-IgE lesions of the gastrointestinal tract [21]

лительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК).

Боль в животе, тошнота/рвота и диарея являются общими симптомами ПА и ВЗК [9, 23]. Кроме того, эндоскопическая картина может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК. Соответственно, у ряда пациентов с ПА эти проявления ошибочно диагностируются как случаи ВЗК [6]. Помимо неправильной диагностики возможна и коморбидность между ПА и ВЗК [6], что может быть связано с общими факторами предрасположенности к обеим группам заболеваний. Среди генетических факторов могут определяться варианты аллелей, связанных с повышенным риском, среди факторов окружающей среды — теория дефицита витамина D, гигиеническая гипотеза и теория разнообразия микробиоты кишечника. К общим патогенетическим механизмам, определяющим возможную общность ВЗК и аллергического поражения ЖКТ, можно отнести иммунные нарушения эозинофильного ответа, особенности функционирования Т-хелперных клеток — Th-2 и Th-17 и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [24].

Показано, что диагноз АБКМ в младенчестве может быть связан с болезнью Крона [11]. Самая сильная связь была продемонстрирована между БК и гастроинтестинальной формой АБКМ, а не с кожными аллергическими реакциями. Известно, что для не-IgE-опосредованных форм АБКМ характерны вовлечение в патологический процесс кишечника, а также кишечное кровотечение, особенно у детей [30–33], но неясно, может ли это впоследствии привести к хроническому воспалению в кишечнике. В ряде случаев кишечные симптомы, связанные с АБКМ, действительно могут предшествовать симптомам ВЗК. Это сочетание патогенетических механизмов и сходство симптоматики может привести к поздней диагностике ВЗК [6].

По данным проведенного в НМИЦ здоровья детей исследования, тщательный сбор анамнеза детей с ВЗК с применением структурированной анкеты-опросника позволил установить, что частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК статистически значимо не отличалась от частоты ПА в группе детей с АБКМ [24].

Диагностическая диета — основной метод подтверждения гастроинтестинальной пищевой аллергии

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и не-IgE-опосредованных формах ПА.

При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери) [25].

Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины и должна быть достаточной, чтобы оценить уменьшение или исчезновение клинических симптомов. Обычно она составляет от 3–5 дней у детей с реакциями немедленного типа (ангивиевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) и до 1–2 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). В ряде случаев для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 недель.

Диагностическая безмолочная диета назначается при подозрении на аллергию на БКМ. В этом случае оценка эффективности диагностической элиминационной диеты проводится в течение 2–4 недель в зависимости от характера реакций

Таблица 2
Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций [28-31] / The choice of a special formula for dietary management of non-IgE-dependent CMPA based on international recommendations [28-31]

Клинические формы не-IgE-пищевой аллергии	iMAP	BSACI	DRACMA	ESPGHAN
FPE	ВСГ	ВСГ/АА	ВСГ	АА
FPIES		АА	ВСГ	АА
FPIAP	ВСГ	ВСГ	ВСГ	ВСГ

Примечание. ВСГ – высокогидролизованные смеси, АА – аминокислотные смеси. iMAP – рекомендации первичного звена по уходу за детьми с аллергией на белок коровьего молока. BSACI – Британское общество аллергии и клинической иммунологии. DRACMA – диагностика и обоснование действий против аллергии на белок коровьего молока. ESPGHAN – Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

(немедленного или замедленного типа) и характера течения аллергии (острый или хронический процесс). Ведение пищевого дневника имеет вспомогательное значение, особенно при подозрении на множественную ПА.

Диетотерапия

Диетотерапия при ПА основана на исключении из питания ребенка причинно-значимых продуктов. При легких проявлениях ПА и ограниченном количестве причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии. Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться коррекцией рациона по всем нутриентам и мониторингом показателей физического развития ребенка [7, 26, 27].

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра являются сохранение и поддержка грудного вскармливания [13]. При АБКМ из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина (а также телятина).

Учитывая тот факт, что ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на диагностическом этапе и до купирования острых проявлений у ребенка назначают гипоаллергенную диету – исключаются продукты-гистаминолибераторы, а также те, которые наиболее часто являются триггерами аллергических реакций, продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, а также содержащие искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ. При этом степень ограничений и набор продуктов в диете индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (1000 мг/сут в несколько приемов), витамин D. С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси.

После купирования клинических проявлений у ребенка продукты – неспецифические триггеры постепенно могут быть снова введены в рацион под контролем переносимости. Однако это не касается причинно-значимых аллергенов, прежде всего БКМ, длительность элиминации которых должна составлять не менее 6 мес и (или) до достижения возраста 12 мес. У детей с тяжелыми реакциями на молочные продукты в анамнезе продолжительность элиминационной диеты может составлять 12-18 мес и более [26].

Из питания ребенка на искусственном или смешанном вскармливании необходимо исключить все молочные про-

Таблица 3
Особенности состава высокогидролизных и аминокислотных смесей (на примере смесей ООО «Нутриция») [составлено авторами] / Features of the composition of extra hydrolyzed protein and amino acid formulas (on the Nutricia LLC formulas as an example) [compiled by the authors]

	Nutrilon Пепти Алергия	Nutrilon Пепти Гастро	Nutrilon Аминокислоты SYNEO	Neocate LCP	Neocate Junior
Возраст	С рождения			с 1 до 10 лет	
Показания	Изолированные кожные симптомы АБКМ (IgE- и не-IgE-опосредованная АБКМ)*	Кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ (IgE- и не-IgE-опосредованная АБКМ)*	Тяжелые кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ Множественная ПА Задержка физического развития Недостаточная эффективность ВСГ Тяжелая не-IgE-зависимая АБКМ: эозинофильный эзофагит, индуцированные БКМ энтеропатия и энтероколит АБКМ на грудном вскармливании		
Белковый компонент	Сывороточный белок с высокой степенью гидролиза		100% свободные аминокислоты		
Лактоза, г	2,9	–		–	
СЦТ, %	–	50	31	19	35
ARA/DHA*, мг/100 мл	12/11	6,6/6,6	17,1/17,1	16,6/16	–
Нуклеотиды, г	3,2		2,39	2,33	–
Пребиотики, г	scGOS/IcFOS 0,8	–	scFOS/IcFOS 0,64	–	
Пробиотики	–	–	BB breve M-16V	–	

Примечание. * См. табл. 2 «Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций». СЦТ – среднепепочечные триглицериды, ARA – арахидоновая кислота, DHA – докозагексаеновая кислота, GOS – галактоолигосахариды, FOS – фруктоолигосахариды, АБКМ – аллергия на белки коровьего молока, ПА – пищевая аллергия, СЦТ – среднепепочечные триглицериды, ВСГ – высокогидролизованные смеси.

дукты, включая смеси на основе коровьего или козьего молока и прикорм, содержащий БКМ.

В зависимости от клинической симптоматики и по данным исследований клинической эффективности используются смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотные смеси (табл. 3). В профессиональных сообществах нет единого мнения относительно стартовых формул при определенных состояниях за исключением применения ВГС при FPIAP [28-31]. В отличие от других рекомендаций, Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) более широко выступает за стартовое применение аминокислотных смесей при энтероколите и энтеропатии, обусловленных белками пищи, возможно, в связи с высокой частотой множественной пищевой аллергии при не-IgE-опосредованных симптомах.

Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций представлен в табл. 2.

Для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА разработаны специальные смеси на основе высокогидролизованного сывороточного белка, не содержащие лактозу, в состав которых входят среднепепочечные триглицериды (ТГ), поскольку эти ТГ не требуют эмульгирования и участия панкреатической липазы для усвоения, а также являются источником дополнительной энергии.

При купировании гастроинтестинальной симптоматики ребенок может быть переведен на высокогидролизованную смесь с пониженным содержанием лактозы. Поскольку лактоза обладает пребиотическим эффектом, эти смеси имеют преимущество в отношении формирования здоровой микробиоты кишечника [32]. Лактоза высокой степени очистки

хорошо переносится детьми с аллергией к коровьему молоку [33, 34]. В настоящее время считается, что ограничение лактозы в рационе питания грудных детей с АБКМ требуется только при наличии энтеропатии со вторичной лактазной недостаточностью [35]. Однако этой категории пациентов также рекомендуется осторожное введение лактозы в рацион питания в составе лактозосодержащей высокогидролизованной смеси через 1-2 месяца, после разрешения симптомов и восстановления лактазной активности в тонком кишечнике [35].

Алгоритм выбора лечебных смесей при АБКМ с учетом характера клинических проявлений ПА и особенностей состава смесей представлен на рис. 2.

Особенности состава высокогидролизных и аминокислотных смесей (на примере смесей ООО «Нутриция») представлены в табл. 3.

Лечебные смеси на основе аминокислот – это группа смесей, белковая составляющая которых полностью представлена смесью аминокислот. Абсолютными показаниями к назначению аминокислотных смесей являются наличие анафилактических реакций на БКМ, эозинофильный эзофагит и синдром Гейнера. Также они назначаются детям с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, мальабсорбией, задержкой физического развития и в тех случаях, когда не удается достичь ремиссии на фоне использования смесей на основе высокогидролизованного молочного белка. Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с ПА.

На этапе расширения рациона при АБКМ, не ранее чем через 6 месяцев от начала элиминационного этапа, предложены различные алгоритмы ведения пациентов [26, 36].

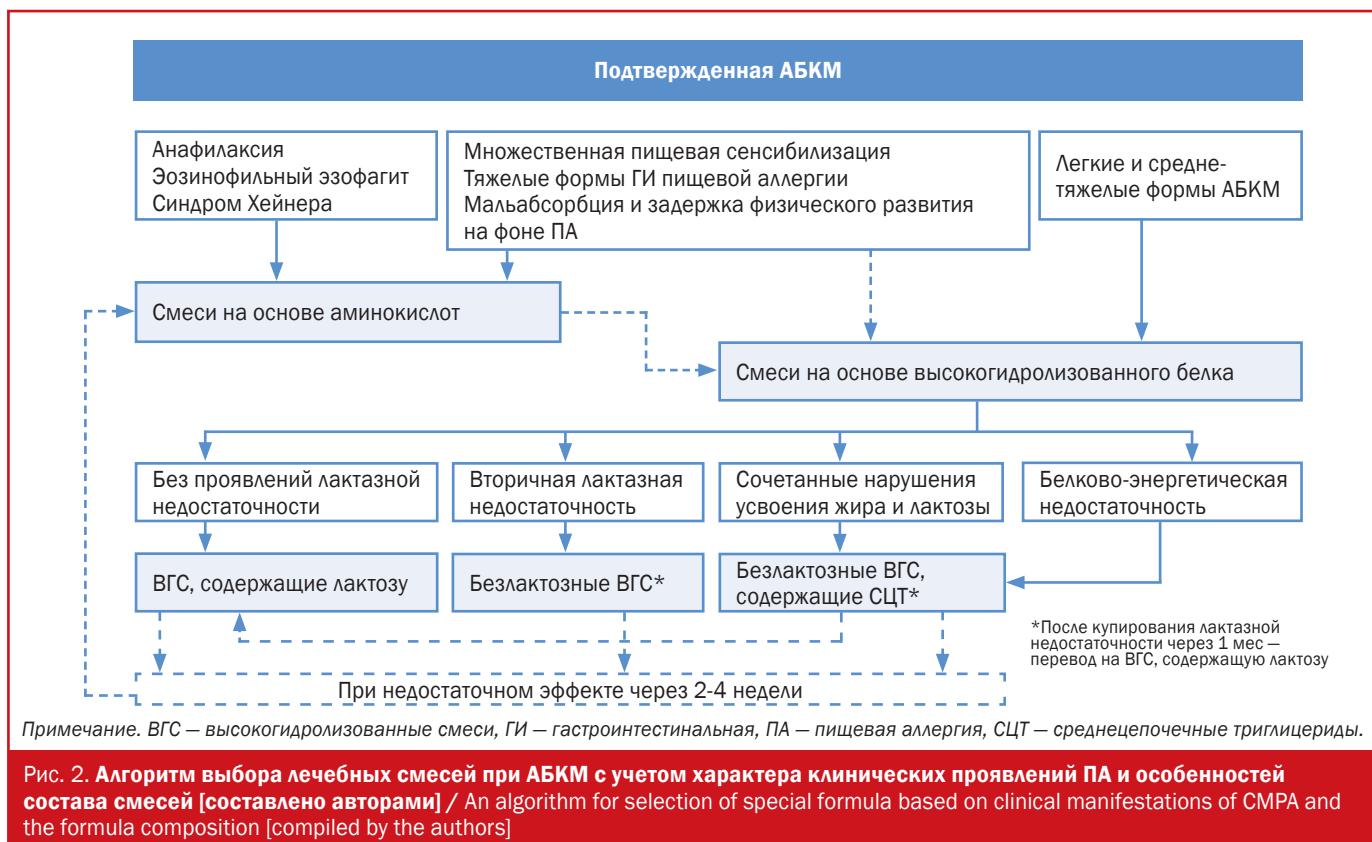




Рис. 3. Алгоритм перехода с аминокислотных смесей [составлено авторами] / Step down algorithm from amino acid formula [compiled by the authors]

Общепринятых рекомендаций нет, но на основании анализа литературы и существующих алгоритмов можно рекомендовать следующую этапность действий (рис. 3).

Заключение

Несмотря на развитие знаний о тонких механизмах аллергического воспаления ЖКТ, возможных ассоциациях и предрасполагающих факторах, диагностическая и лечебная диета при не-IgE-опосредованных и смешанных формах гастроинтестинальной пищевой аллергии по-прежнему остается ведущим диагностическим и лечебным методом контроля аллергического воспаления. Своевременное распознавание клинических симптомов позволяет предотвратить болезненные и необоснованные диагностические манипуляции, снизить затраты семьи и системы здравоохранения на ведение пациентов, уменьшить эмоциональный груз и улучшить качество жизни всей семьи. Выбор адекватной диетотерапии должен основываться на функциональных свойствах продукта, клиническом опыте врача и независимых доказательствах клинических исследований. Успех терапии не-IgE-опосредованной пищевой аллергии также напрямую зависит от соблюдения сроков элиминации и комплаентности пациентов.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Гурова М. М. Применение смесей на основе аминокислот в клинической практике у детей с аллергией к белку коровьего молока, комбинированными гастроинтестинальными и кожными симптомами. Взгляд гастроэнтеролога // Медицинский совет. 2020; (10): 81-85. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85. [Gurova M. M. The use of mixtures based on amino acids in clinical practice in children with cow's milk protein allergy, combined gastrointestinal and skin symptoms. View of a gastroenterologist // Meditsinskiy sovet. 2020; (10): 81-85. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85.]
- Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Суржик А. В. Международные и российские рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией и реальная практика: результаты анкетирования аллергологов 36 городов Российской Федерации // Педиатрия. 2016; 5 (95):123-128. [Makarova S. G., Lavrova T. Ye., Surzhik A. V. International and Russian recommendations for the management of children with food allergies and real practice: results of a survey of allergists in 36 cities of the Russian Federation // Pediatriya. 2016; 5 (95):123-128.]
- Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Ерешко О. А., Гордеева И. Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (3): 202-212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.173. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Vishnova Ye. A., Yereshko O. A., Gordeyeva I. G. Gastrointestinal food allergy in children // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (3): 202-212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.173]
- Баранов А. А., Балаболкин И. И., Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: ИД «Династия», 2002. 180 с. [Baranov A. A., Balabolkin I. I., Subbotina O. A. Gastrointestinal food allergy in children. M.: ID «Dinastiya», 2002. 180 p.]
- Straumann A., Aceves S., Blanchard C., et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences // Allergy. 2012; 67: 477-490.
- Wasieleska Z., Dolińska A., Wilczyńska D., Szaflarska-Popławska A., Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease // Postępy dermatologii i alergologii. 2019; 36 (3): 282-290. DOI: 10.5114/ada.2018.81189.
- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. 2014; 69 (8): 1008-1025.
- Nowak-Wegrzyn A., Chehade M., Groetch M., et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma, and immunology // The Journal of allergy and clinical immunology 2017. Available from: <http://fpies.org/images/FPIESGuidelines.pdf>.
- Walker M. M., Powell N., Talley N. J. Atopy and the gastrointestinal tract – A review of a common association in unexplained gastrointestinal disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 8: 289-99.
- Kacprzak A., Szturmowicz M., Kuś J. Respiratory system involvement in inflammatory bowel diseases // Adv Respir Med. 2017; 85: 161-168.
- Virta L. J., Ashorn M., Kolho K. L. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2013; 56 (6): 649-651. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318285e9d8> – дата последнего обращения 18.05.2023.
- Kotlyar D., Shum M., Hsieh J., et al. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: a qualitative review // World J Gastroenterol. 2014; 20: 11023-11032.
- Hemdan N., Birkenmeier G., Wichmann G., et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity // Autoimmun Rev. 2010; 9: 785-792.
- Gensollen T., Iyer S., Kasper D., et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system // Science. 2016; 352: 539-544.
- Savilahti E. Food-Induced Malabsorption Syndromes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: S61-S66.
- Kokkonen J., Haapalahti M., Tikkanen S., Karttunen R., Savilahti E. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: A population-based study // Acta Paediatr. 2004, 93, 880-886.
- Labrosse R. et al. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update // Nutrients. 2020; 12: 2086.

18. Nowak-Wegrzyn A., Katz Y., Mehr S. S., Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (5): 1114-1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.
19. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
20. Bierme P., Nowak-Wegrzyn A., Caubel J.-K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies // *Current Opinion in Pediatrics.* 2017; 29 (6): 697-703. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000554.
21. Garn H., Bahn S., Baune B., et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: interaction between microbes, cellular metabolism, and inflammation // *J Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 47-56.
22. Li M., Wang M., Donovan S. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders // *Semin Reprod Med.* 2014; 32: 74-86.
23. Sardecka I., Krogulska A., Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children // *Adv Dermatol Allergol.* 2017; 34: 89-96.
24. Макарова С. Г., Гордеева И. Г., Сурков А. Н. Воспалительные заболевания кишечника и пищевая аллергия: патогенетические и клинические параллели // *Педиатрия.* 2021; 100 (1): 112-119.
[Makarova S. G., Gordeeva I. G., Surkov A. N. Inflammatory bowel disease and food allergy: pathogenetic and clinical parallels // *Pediatriya.* 2021; 100 (1): 112-119.]
25. Meyer R., Chebar Lozinsky A., Fleischer D. M., et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – An EAACI Position Paper // *Allergy.* 2020; 75: 14-32.
26. Клинические рекомендации по пищевой аллергии. Союз педиатров России. 2018. Доступ по ссылке: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsiiPiщевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf – дата последнего обращения 22.05.2023.
[Clinical guidelines for food allergies. Soyuz pediatrov Rossii. 2018. Dostup po ssylke: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsiiPiщевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf data poslednego obrashcheniya 22.05.2023.]
27. Vandenplas I. et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy.
28. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *World Allergy Organ J.* 2010; 3 (4): 57-161.
29. Koletzko S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines // *JPGN* 2012; 55: 221-229.
30. Fox A. et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline // *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 40.
31. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M. R., Bravin K., Nasser S. M., Clark A. T. Clinical & Experimental Allergy. 2014; (44): 642-672.
32. Макарова С. Г., Фисенко А. П., Лебедева А. М. Лактазная недостаточность при аллергии к белкам коровьего молока – дифференцированный подход к выбору лечебной смеси // Вопросы детской диетологии. 2022; 20 (1): 21-31.
[Makarova S. G., Fisenko A. P., Lebedeva A. M. Lactase deficiency in case of allergy to cow's milk proteins – a differentiated approach to the choice of a therapeutic mixture // *Voprosy detskoj diyetologii.* 2022; 20 (1): 21-31.]
33. Niggemann B., von Berg A., Bollrath C., Berdel D., Schauer U., Rieger C., et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy // *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 348-354.
34. Vandenplas Y., Steenhout P., Planoudis Y., Grathwohl D., Althera SG. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics // *Acta Paediatr.* 2013; 102: 990-998.
35. Heine R. G., Al Refaei F., Bachina P., De Leon J. C., Geng L., Gong S., et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited // *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 41. DOI: 10.1186/s40413-017-0173-0. PMID: 29270244; PMCID: PMC5726035.
36. Yvan Vandenplas et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus, 2019.

Сведения об авторах:

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1; sm27@yandex.ru
Лаврова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, руководитель научно-медицинского педиатрического отдела Общества с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», строение B; Tatyana.Lavrova@danone.com
Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ga_novik@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Makarova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Preventive Pediatrics at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; sm27@yandex.ru
Tatyana E. Lavrova, MD, Head of the Scientific and Medical Pediatric Department of Nutricia Limited Liability Company; B building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia; Tatyana.Lavrova@danone.com
Gennady A. Novik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases named after Professor I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education 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; ga_novik@mail.ru

Поступила/Received 24.05.2023

Принята в печать/Accepted 26.05.2023

Специализированная линейка продуктов Nutricia

Первая помощь при диетотерапии АБКМ*

Кожные симптомы АБКМ



с рождения

-  глубокий гидролиз белка
-  50% лактоза
-  scGOS/IcFOS

Nutrilon® Пепти Алергия

- ✓ Облегчает кожные симптомы АБКМ¹
- ✓ Достоверно снижает потребность в наружной терапии¹
- ✓ Наиболее приятный вкус среди высокогидролизованных смесей²

Кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ



с рождения

-  глубокий гидролиз белка
-  СЦТ
-  без добавления лактозы

Nutrilon® Пепти Гастро

- ✓ Облегчает кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ^{3,4}
- ✓ Снижает потребность в ферментных препаратах¹⁶
- ✓ Наиболее приятный вкус среди безлактозных высокогидролизованных смесей²

Тяжелые симптомы АБКМ



с рождения

-  Аминокислоты 100%
-  scGOS/IcFOS
-  BBM-16V Пробиотики



с рождения до 12 месяцев

от 1 года

-  Аминокислоты 100%
-  СЦТ
-  LCP
-  без лактозы, фруктозы, сахараозы, глютена

Nutrilon® Аминокислоты SYNEO

- ✓ Эффективно купирует тяжелые симптомы АБКМ⁵⁻⁸
- ✓ Наиболее приближена к составу синбиотиков грудного молока для формирования здоровой микробиоты⁹
- ✓ Снижает частоту инфекций и потребность в антибиотиках^{5,7-10}

Neocate® LCP, Neocate® Junior

- ✓ Эффективно купирует кожные и гастроинтестинальные симптомы в течение 3-14 дней¹¹⁻¹³
- ✓ Снижает потребность в медикаментозной терапии¹¹⁻¹³
- ✓ Обеспечивает рост и развитие ребенка с тяжелой АБКМ¹⁴⁻¹⁵

1. А.Н. Пашура, Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014;59(4):91-99. 2. С.Грибакин, Вопросы детской диетологии, 2020, том 18, №5, с.42-48. 3. Verwimp J. European Journal of Clinical Nutrition, 1995;49, Suppl. 1, 5, 39-48. 4. В.Макарова, Педиатрия №9, 2006г 45-51. 5. Candy DCA, Pediatric research, 2018; 83(3):677-686. 6. Fox A.T., Clinical and Translational Allergy, 2019;9:15. 7. Burks A.W., Pediatric Allergy and Immunology, 2015; 26(4): 316-322. 8. Harvey B.M. et al. Pediatr Res. 2014; 75:343-51. 9. По данным сравнительного анализа эпикоточных надглазных аминокислотных смесей на рынке РО, март 2023. 10. Presto study, submitted for publication. 11. de Boissieu D, J Pediatr, 1997 Nov;131(5):744-7. 12. Vanderhoof J.A., J Pediatr 1997; 131:741-744. 13. Новик Г.А., Вестник РАМН, 2016; 71(6): 446-457. 14. Isolauri E. J Pediatr. 1995; Oct.; 127(4): 550-7. 15. Sorensen K, Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 17-21 June 2017, Helsinki, Finland; Vol. 72, Issue 5/103. 16. Харынин А.В., Вопросы детской диетологии, 2005; т.3, №2, с.5-8.

Грудное молоко — лучшее питание для детей раннего возраста. Информация только для сотрудников системы здравоохранения
*АБКМ — аллергия к белкам коровьего молока. Клинические рекомендации по лечению АБКМ. Союз педиатров России, 2018.

Клинический случай приобретенной идиопатической aplastic anemii

А. В. Серёжкина¹, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

И. Г. Хмелевская¹, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Н. С. Разинькова¹, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Т. А. Миненкова¹, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

А. А. Безыкина¹, ORCID: 0009-0000-5022-0560, abezykina@gmail.com

Е. А. Сентищева², ORCID: 0000-0003-3769-0490, elenasentischeva@yandex.ru

Р. Е. Громов¹, ORCID: 0000-0002-2372-375X, RostisLove24@ya.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Юго-Западный государственный университет; 305040, Россия, Курск, ул. 50 лет Октября, 94

Резюме. Приобретенная идиопатическая aplastic anemii – это крайне редкое тяжелое заболевание крови, при котором происходит остановка пролиферации и гибель стволовых клеток крови в костном мозге, что морфологически выражается в замещении функциональных клеток костного мозга жировыми клетками, а также абсолютной панцитопенией. Заболевание является иммуноопосредованным, по главной теории развитие заболевания происходит в результате нарушения работы иммунной системы, что в свою очередь приводит к ауторазрушению гемопоэтических клеток и соответствующим изменениям в анализах крови и появлению характерных симптомов. Проявляется данное заболевание в основном тремя синдромами – анемическим, геморрагическим, токсико-инфекционным, которые и определяют клинику и тяжесть течения заболевания. Несмотря на то, что данное заболевание изучается уже более 100 лет, знания о нем всегда оставались скучными, что не позволяло эффективно вести больных данной группы. В статье описан клинический случай приобретенной идиопатической aplastic anemii у девочки семи лет, с представленными современными методами диагностики и лечения данного синдрома. Описанный нами случай в очередной раз подтверждает, что этиология и патогенез синдрома на современном этапе изучены недостаточно, вследствие чего диагностика и лечение данной патологии затруднены, а разработанных методов терапии недостаточно для эффективного лечения большинства пациентов. Таким образом, прогноз для данных больных остается относительно неблагоприятным, так как подбор донора костного мозга достаточно сложен из-за того, что регистр не обладает достаточным количеством доноров, имеется проблема подбора донора по тканевой совместимости, а сама операция по трансплантации сопряжена с большим количеством постоперационных осложнений при неправильном подходе. Консервативная терапия, в свою очередь, далеко не всегда оказывает достаточный терапевтический эффект, необходимый для улучшения состояния пациента.

Ключевые слова: педиатрия, заболевания крови, aplastic anemii, дети, клинический случай.

Для цитирования: Серёжкина А. В., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Безыкина А. А., Сентищева Е. А., Громов Р. Е. Клинический случай приобретенной идиопатической aplastic anemii // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 30-34.

DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.004

Clinical case of acquired idiopathic aplastic anemia

Aleksandra V. Serezhkina¹, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

Irina G. Khmelevskaya¹, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Natalya S. Razinkova¹, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Tatyana A. Minenkova¹, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

Anzhelika A. Bezykina¹, ORCID: 0009-0000-5022-0560, abezykina@gmail.com

Elena A. Sentischeva², ORCID: 0000-0003-3769-0490, elenasentischeva@yandex.ru

Rostislav E. Gromov¹, ORCID: 0000-0002-2372-375X, RostisLove24@ya.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Southwest State University; 94, 50 let Oktyabrya str., Kursk, 305040, Russia

Abstract. Acquired idiopathic aplastic anemia is an extremely rare severe blood disease in which proliferation stops and blood stem cells die in the bone marrow, which is morphologically expressed in the replacement of functional BM cells with fat cells, as well as absolute pancytopenia. The disease is immune-mediated, according to the main theory, the development of the disease occurs as a result of a malfunction of the immune system, which in turn leads to autodestruction of hematopoietic stem cells, and leads to corresponding changes in blood tests and the appearance of characteristic symptoms. This disease is manifested mainly by three syndromes – anemic, hemorrhagic, toxic-infectious, which in turn determine the clinic and the severity of the disease. Despite the fact that this disease has been studied for more than 100 years, knowledge about it has always remained scarce, which did not allow effective management of patients in this group. This article describes a clinical case of acquired idiopathic aplastic anemia in a 7-year-old girl, with presented modern methods for diagnosing and treating this syndrome. The case described by us once again indicates that the etiology and pathogenesis of the syndrome at the present stage have not been studied enough, as a result of which the diagnosis and treatment of this pathology is difficult, and the developed methods of therapy at the current time are not enough to effectively treat most patients. Thus, the prognosis for these patients remains relatively unfavorable, since the selection of a bone marrow donor is quite complicated, as a result of the fact that the registry does not have a sufficient number of donors, there is a problem of selecting a donor according to tissue compatibility, and the transplant operation itself is associated with a large number of postoperative complications with the wrong approach. Conservative therapy, in turn, does not always have a sufficient therapeutic effect, necessary to improve the patient's condition.

Keywords: pediatrics, blood diseases, aplastic anemia, children, clinical case.

For citation: Serezhkina A. V., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Bezykina A. A., Senthicheva E. A., Gromov R. E. Clinical case of acquired idiopathic aplastic anemia // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 30-34. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.004

Приобретенная апластическая анемия (АА) – крайне редкий синдром, который характеризуется недостаточностью костного мозга (КМ) и проявляется панцитопенией в периферической крови и заменой в КМ нормальных кроветворных клеток жировыми. По результатам исследования Elena Solomou, факторами, влияющими на развитие АА, могут быть лекарственные препараты (в частности, НПВС и химиотерапевтические средства), радиационное излучение, вирусные заболевания и другие причины. Что касается идиопатической АА, она является аутоиммунным заболеванием, причины и механизмы развития которого на данный момент недостаточно изучены [1].

В практическом руководстве А. Г. Румянцева и Е. В. Са мочатовой приведена статистика, согласно которой около 1% всех регистрируемых случаев АА связаны с какими-либо доказанными причинами, таким образом, этиологию развития большинства аплазий не удается идентифицировать, т. е. аплазия в данном случае является идиопатической [2].

Обычно АА развивается в молодом возрасте, первый пик заболеваемости приходится на 15-25 лет, а второй (меньший) наступает после 60 лет, с частотой встречаемости 2 случая на миллион человек в западных странах и 4-6 случаев в странах Азии (по данным А. М. Mansour, J. W. Lee, S. A. Yahng) [3].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению АА под редакцией Е. А. Михайловой указано, что распространенность данного заболевания различается в зависимости от конкретной страны и колеблется от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год [4].

Изучение анемии как синдрома проводилось еще в XVI веке, когда различные ученые отмечали определенную совокупность симптомов, таких как бледность кожных покровов, учащенное сердцебиение, одышка, отвращение к мясной пище, и называли данное заболевание «хлороз». Впервые именно трехлинейная АА была описана в 1888 г. Паулем Эрлихом у беременной женщины, которая в 21 год погибла от молниеносной болезни. У пациентки наблюдались тяжелая анемия, кровотечения и лихорадка, а при аутопсии было выявлено резкое снижение клеточности костного мозга [5].

По данным исследования M. L. Schoettler, D. G. Nathan о патогенезе идиопатической АА, данная область недостаточно изучена, но основная теория развития данного вида анемии заключается в нарушении регуляции иммунной системы, которая приводит к ауторазрушению Т-клетками гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток у генетически восприимчивого хозяина. В дополнение к иммунному компоненту считается, что врожденные дефекты гемопоэтических стволовых клеток и дисфункция микроокружения КМ способствуют развитию заболевания [6]. По классификации, приведенной в статье N. Alzahrani, АА делится на нетяжелую, тяжелую и очень тяжелую. Данная классификация основана на степени цитопении периферической крови, абсолютном количестве ретикулоцитов и степени клеточности КМ, оцениваемой с помощью трепанобиопсии [7].

На данный момент разработано несколько методов лечения АА. В своей статье Нил С. Янг подразделяет все способы лечения на две группы – трансплантационные и нетрансплантационные. Также на всем протяжении лечения и диагностики необходимо проводить активную поддерживающую терапию. В качестве такого лечения используют трансфузии облученными препаратами крови и антимикробную терапию, так как высок риск присоединения инфекции на фоне иммунодефицита [8].

Для трансплантационной терапии ведущим фактором является возраст, определяющий выживаемость при трансплантации от родственного донора. В статье В. Гупта приводятся данные ретроспективного анализа, проведенного Центром международных исследований трансплантации крови и КМ, более 1300 пациентов, получавших MSD-БМТ, который показал скорректированную пятилетнюю выживаемость 53% у пациентов старше 40 лет по сравнению с 82% у пациентов младше 20 лет [9]. Таким образом, трансплантация КМ в педиатрии является приоритетным способом лечения.

В качестве нетрансплантационной терапии на современном этапе применяется несколько видов лечения. Скотт Песлак в своей работе по диагностике и лечению АА описывает два ведущих метода первой линии терапии. Первый основывается на использовании комбинации лошадиного антитромбоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А.

Второй перспективный метод лечения предполагает использование перорального агониста рецептора тромбо-поэтина элтромбопага. Данный препарат ранее был одобрен для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Элтромбопаг используется в качестве комплексной терапии наряду с лошадиным АТГ и циклоспорином. При такой терапии полный ответ наблюдался в 36% случаев, в то время как при стандартной иммуносупрессивной терапии данный показатель составляет 10% [10]. На данный момент вопрос о лечении идиопатической АА активно изучается, решается множество вопросов, касающихся эффективности используемого лечения, токсичности применяемых препаратов и, соответственно, разработки новых методов терапии.

Обратимся к клиническому случаю приобретенной идиопатической АА у девочки Екатерины Г. (06.03.2013 года рождения), которая поступила в Курскую областную детскую клиническую больницу, а затем находилась на лечении в отделении детской гематологии и онкологии с 10.02.2021 по 07.04.2021 г.

Клинический случай

Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в конце декабря 2020 г., когда появились симптомы респираторной инфекции. При проведении терапии (Арбидол, Нурофен, Флемоксин) было достигнуто улучшение состояния. С середины января появились симптомы – субфебрилитет, слабость, вялость, головокружение. На гемограмме от 21.01.2021 г. была выявлена анемия (Нb – 70 г/л). Была предложена госпитализация, от которой мать отказалась. Проводилась антианемическая терапия – Малтофер и фолиевая кислота.

22.01.2021 г. появились жалобы на кожный геморрагический и болевой абдоминальный синдромы, вследствие чего была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в стационар по месту жительства.

На гемограмме при поступлении: лейкопения (1,4 тыс./мкл), гемоглобин – 53 г/л, тромбоцитопения (единичные тромбоциты).

25.01.2021 г. на миелограмме выявлен гипоклеточный КМ (ядерность – 14,2-15,6 тыс./мкл), тип кроветворения нормобластический. Бластные клетки – 0,8/0,2%. Гранулоцитарный и эритроидный ростки КМ сужены, мегакариоциты не обнаруживаются, обнаружен 1 тромбоцит. Также в препарате присутствуют жировые пустоты и единичные участки, состоящие из ретикулярных, эритроидных клеток и лимфоцитов. Определен уровень экспрессии ПНГ-ассоциированных маркеров на эритроцитах (тип II – 0,03%, суммарная величина клона – 0,04%), гранулоцитах (0,84%) и на моноцитах (6,4%).

Для исключения анемии Фанкони 21.01.2021 г. был проведен тест с дизоксибутаном: результат отрицательный. При проведении 28.01.2021 г. цитогенетического исследования FISH-методом для исключения хронического миелолейкоза моносомии или делекции 7-й хромосомы не выявлено.

Выполнено определение длины теломер: индекс RTL – 8% (при норме 17,5), kB – 3,5 (норма 2,8-11). При HLA-типовании с сиблином по низкому разрешению не идентична.

Пациентке проводилась антибактериальная, противогрибковая, трансфузионная и симптоматическая терапия в стационаре по месту жительства. Далее была госпитали-

зирована в отделение детской гематологии и онкологии с целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения с направительным диагнозом: «Приобретенная идиопатическая апластическая анемия».

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Вес при рождении – 3200 г, рост – 51 см, закричала сразу. Профилактические прививки – в соответствии с национальным календарем. Болеет ОРВИ 1-2 раза в год, в 2015 г. перенесла ветряную оспу. В 11 месяцев было выполнено оперативное вмешательство (удаление гемангиомы).

Объективный осмотр при первичном поступлении: состояние ребенка по основному заболеванию тяжелое и стабильное. Сознание ясное, самочувствие не страдает. Основные жизненные показатели – в пределах нормы и соответствуют возрасту. При аусcultации легких дыхание везикулярное, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. В области спины справа отмечается постоперационный рубец после удаления гемангиомы.

Локальный статус: кожные покровы и видимые слизистые бледные, с постинъекционными экхимозами. Наблюдаются слоистость ногтевых пластин, вялость, слабость, преходящее головокружение и субфебрилитет.

В общем анализе крови – панцитопения: лейкоциты – 1,6 тыс./мкл, нейтрофилы – 0,09 тыс./мкл, гемоглобин – 80 г/л, ретикулоциты – 3%, тромбоциты – 143 тыс./мкл. В лейкоцитарной формуле обнаружен лимфоцитоз (85%), снижение других форм лейкоцитов (сегментоядерные нейтрофилы – 12%, эозинофилы – 1%, базофилы – 1%, моноциты – 1%).

В биохимическом анализе крови снижение уровня сывороточного железа (52,6 мкмоль/л) и повышение ферритина (345,9 мкг/л), остальные показатели соответствуют возрастным нормам.

В системе гемостаза наблюдается снижение протромбина (87%), удлинение активированного частичного тромбо-пластинового времени до 33,4 сек и тромбинового времени – до 25,6 сек. Остальные показатели коагулограммы – в пределах нормальных значений: международное нормализованное отношение – 1,1, фибриноген – 2,3 г/л, протромбиновое время – 12,4 сек. Анализы на гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ), герпес 6-го типа, парвовирус В19 – отрицательные.

Также был выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) крови: вирус простого герпеса (IgG – положительный, IgM – отрицательный), ЦМВ (IgG – положительный, IgM – отрицательный), ЭБВ капсидный (IgG – положительный, IgM – отрицательный), ЭБВ ядерный (IgG – положительный), токсоплазма (IgG – положительный, IgM – отрицательный).

Анализ миелограммы: все пунктаты бедны миелокарицитами, содержат большое количество нейтрального жира, немногочисленные элементы стромы. При обзорном просмотре препаратов встречаются тучные и плазматические клетки. Нейтрофильный росток угнетен, моноцитарный сужен, мегакариоцитарный редуцирован. Эритроидный росток – в точках № 1 и № 3 угнетен, в точке № 2 редуцирован.

Иммунофенотипирование КМ: эритроидный росток – 18,5%, гранулоциты – 65,7%, моноциты – 8,9%, лимфоциты – 3,4%, В-клеточные предшественники – 2,1%, миелоидные предшественники – 1,4%.

При выполнении трепанобиопсии выявлена морфологическая картина аплазии гемопоэза. КМ с резко выраженной гипоплазией миелоидной ткани. Межбалочные пространства заполнены жировой тканью, среди которой определяются небольшие островки гемопоэтической ткани, представленной клетками эритронов и единичными бластными формами, клеточность – около 5%.

На магнитно-резонансной томографии КМ среднее содержание жира: в теле левой подвздошной кости – 87%, правой – 89%, в теле позвонка L4 – 82%, L5 – 86%, что превышает нормальные значения.

На электрокардиограмме – положение электрической оси сердца горизонтальное, умеренная синусовая аритмия, частота сердечных сокращений – 75-90 уд./мин. Рентгенография грудной клетки: дистальный конец центрального венозного катетера расположен в проекции верхней полой вены. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен шеи с допплерографией: проходимость визуализируемых экстракраниальных отделов бронхиальных вен не нарушена.

УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

При эхокардиографии – минимальная регургитация митрального клапана, камеры сердца не расширены, сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена, фракция выброса – 72,67%.

Офтальмологом в свете щелевой лампы и на глазном дне патологии не выявлено, очаговой симптоматики в неврологическом статусе нет.

Таким образом, на основании вышеописанных данных при обследовании установлен диагноз: «Приобретенная идиопатическая АА, сверхтяжелая форма».

Для обеспечения венозного доступа под аппаратно-масочным наркозом установлен ЦВК справа (типа Никман, двухканальный, 7Fr).

Назначена схема лечения, проведена беседа с матерью и получено от нее согласие.

Так как отсутствует HLA-совместимость с родственным донором, проводилась иммуносупрессивная терапия: Атгам внутривенно, циклоспорин *per os*.

Дополнительно осуществлялась противогрибковая терапия Ноксафилом *per os* и антибактериальная терапия Тазоцином и метронидазолом внутривенно и ванкомицином *per os*.

Из сопроводительной терапии была назначена инфузионная глюкозо-солевыми растворами с электролитами (в/в), омез (в/в), при задержке диуреза – лазикс (в/в). Использовались растворы антисептиков: для обработки слизистых – хлоргексидин (0,05%) и кожных покровов – меналиндон.

В качестве премедикации перед введением Атгама применяли внутривенно дексаметазон, Перфалган и Димедрол, а также Медопред *per os*, далее преднизолон *per os*, Тавегил и трамадол внутривенно. Также была проведена стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) – Зарсио внутривенно, а также гемотрансфузионная терапия (эритроцитарная взвесь и тромбоконцентрат).

Процесс иммуносупрессивной терапии пациентка перенесла с токсикодермии и артериальной гипертензией, в связи с чем проводилась антигистаминная терапия Димедролом и Тавегилом внутривенно и гипотензивная терапия нифедипином сублингвально.

На фоне лечения глюкокортикоидами наблюдалась эмоциональная лабильность. С 9-х суток присоединились начальные признаки сывороточной болезни в виде болевого синдрома в нижней челюсти, что потребовало обезболивания дротаверином и трамадолом внутривенно.

За время наблюдения у ребенка отмечались эрозия на букальной поверхности справа, которая разрешилась на фоне местной терапии, а также гастроэнтероколит, вызванный *C. difficile*. Энтероколит разрешился на фоне противомикробной терапии тазоцином, метронидазолом (в/в) и ванкомицином (*per os*).

На 51-е сутки состояние ребенка стабильное, лихорадки не наблюдается, иммуносупрессивная терапия переносится без признаков нефротоксичности. Концентрация циклоспорина на 49-й день была снижена ниже терапевтической дозы (81,5 нг/мл). Также наблюдается билирубинемия и повышение уровня гранулоцитов до 4,78 тыс./мкл на фоне стимуляции Г-КСФ. Гемотрансфузионная терапия продолжалась эритроцитарной взвесью и тромбоконцентратом.

В гемограмме на 51-й день уровень лейкоцитов – 7,22 тыс./мкл, гемоглобина – 82 г/л, тромбоцитов – 74 тыс./мкл, нейтрофилов – 4,78 тыс./мкл.

Прогноз у данной пациентки относительно неблагоприятный, так как вследствие отсутствия донора на данный момент невозможна аллогенная трансплантация. Назначено иммуносупрессивное лечение, при котором велик риск развития рецидивов (в 30-40% случаев по данным Нила С. Янга) [11].

Заключение

Вышеописанный клинический случай показывает, что данное заболевание действительно является трудным как для диагностики, так и для лечения. Несмотря на проведенное комплексное обследование, определить этиологический фактор анемии и апластических процессов в костном мозге не удалось, что доказывает сложность и неясность патогенеза и этиологии заболевания. Врачам необходимо помнить о данном синдроме и вовремя диагностировать его, так как своевременная диагностика позволяет направить влиять на тяжесть течения заболевания и его прогноз. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Solomou E. E. Idiopathic Aplastic Anemia: An Update // Clin Hematol Int. 2019; 1 (1): 52-57.
2. Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А. Г. Румянцева и Е. В. Самочатовой. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. 792 с. [Hematology/oncology of childhood / Pod red. A. G. Rumyantseva i Ye. V. Samochatovoy. M.: ID Medpraktika-M, 2004. P. 792.]
3. Mansour A. M., Lee J. W., Yahng S. A., et al. Ocular manifestations of idiopathic aplastic anemia: retrospective study and literature review // Clin Ophthalmol. 2014; 8: 777-787.
4. Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Клясова Г. А., Кулагин А. Д., Воронова Е. В., Двирных В. Н., Гальцева И. В., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) // Гематология и трансфузиология. 2020; 65 (2): 208-226. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226>.

Педиатрия

- [Mikhaylova Ye. A., Fidarova Z. T., Troitskaya V. V., Klyasova G. A., Kulagin A. D., Voronova Ye. V., Dvirnyk V. N., Gal'tseva I. V., Kovrigina A. M., Obukhova T. N., Gaponova T. V., Parovichnikova Ye. N., Savchenko V. G. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition) // Gematologiya i transfuziologiya. 2020; 65 (2): 208-226. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226>.]
5. Богданов А. Н., Щербак С. Г., Павлович Д. Анемии в гериатрической практике: история и современность // Вестник гематологии. 2018. № 3. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/anemii-v-geriatriceskoy-praktike-istoriya-i-sovremenost](https://cyberleninka.ru/article/n/anemii-v-geriatriceskoy-praktike-istoriya-i-sovremennost).
- [Bogdanov A. N., Shcherbak S. G., Pavlovich D. Anemia in geriatric practice: history and modernity // Vestnik hematologii. 2018. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemii-v-geriatriceskoy-praktike-istoriya-i-sovremenost>.]
6. Schoettler M. L., Nathan D. G. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited // Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (4): 581-594.
7. Alzahrani N., Ashor N., Fathi T., Bukhari D., Zaher G. Idiopathic severe aplastic anemia with a delayed response to immunosuppressive therapy: a case report // Clin Case Rep. 2018; 6 (6): 1029-1032.
8. Young N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013 (1): 76-81.
9. Gupta V., Eapen M., Brazauskas R., Carreras J., Aljurf M., Gale R. P., et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors // Haematologica. 2010; 95 (12): 2119-2125.
10. Peslak S. A., Olson T., Babushok D. V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia // Curr Treat Options Oncol. 2017; 18 (12): 70.
11. Young N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013 (1): 76-81.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

Безыкина Анжелика Александровна, студентка 5-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; abezykina@gmail.com

Сентищева Елена Александровна, к.п.н., старший преподаватель кафедры международных отношений и государственного управления Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Юго-Западный государственный университет; 305040, Россия, Курск, ул. 50 лет Октября, 94; elenasentischeva@yandex.ru

Громов Ростислав Евгеньевич, студент 3-го курса стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; RostisLove24@ya.ru

Information about the authors:

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

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

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

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

Anzhelika A. Bezykina, 5th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; abezykina@gmail.com

Elena A. Sentishcheva, Cand. of Sci. (Psych.), Senior Lecturer of the Department of International Relations and Public Administration at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Southwest State University; 94, 50 let Oktyabrya str., Kursk, 305040, Russia; elenasentischeva@yandex.ru

Rostislav E. Gromov, 3rd year student of the Faculty of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; RostisLove24@ya.ru

Поступила/Received 17.04.2023

Принята в печать/Accepted 21.04.2023

Лактазная недостаточность: современная концепция питания

С. В. Бельмер, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Лактазная недостаточность широко распространена по всему миру. Развитие клинических симптомов при лактазной недостаточности обусловлено метаболизмом лактозы, нерасщепленной в тонкой кишке и перерабатываемой преимущественно микроорганизмами толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов, приводящих к развитию диареи, метеоризма и нередко болевого синдрома. Постановка предварительного диагноза на основании жалоб и клинической картины относительно проста, однако для подтверждения окончательного диагноза разработано достаточно много методов. К ним относятся, в частности, гликемический тест с нагрузкой лактозой и дыхательный тест с определением водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой. Также возможны исследование активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки и генетическое исследование. Также в амбулаторной педиатрической практике используется определение углеводов в кале. Данный анализ не является специфичным, но может помочь в диагностике синдрома мальабсорбции углеводов, особенно у детей первых месяцев жизни. Общая концепция питания при лактазной недостаточности включает в себя ограничение лактозы в диете путем исключения содержащих лактозу продуктов или назначения заместительной терапии ферментами (лактазой). При этом степень ограничения зависит от степени непереносимости лактозы и лактоза может оставаться в питании в переносимых количествах. Безмолочная диета не рекомендуется, т. к. молоко является важным источником необходимых для роста и метаболизма нутриентов, особенно в детском возрасте. Значение молока в этом отношении сохраняется и у взрослых. Большинство лиц с лактазной недостаточностью могут переносить кисломолочные продукты с пониженным содержанием лактозы. Употребление пробиотиков способствует уменьшению клинической симптоматики лактазной недостаточности. Возможно также употребление безлактозных молочных продуктов промышленного производства. Важным остается коррекция возможного дефицита минералов и витаминов в условиях ограничения молочных продуктов в рационе.

Ключевые слова: лактоза, лактаза, лактазная недостаточность, непереносимость лактозы, диетотерапия, ферментотерапия, вскармливание, прикорм, остеопороз, кальций, пробиотики, дети.

Для цитирования: Бельмер С. В. Лактазная недостаточность: современная концепция питания // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.005

Lactase insufficiency: a modern concept of nutrition

Sergey V. Belmer, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

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

Abstract. Lactase insufficiency is widespread throughout the world. The development of clinical symptoms in lactase deficiency is due to the metabolism of lactose, which is not broken down in the small intestine and processed mainly by colon microorganisms with the formation of short-chain fatty acids and gases, leading to the development of diarrhea, flatulence, and often pain. Making a preliminary diagnosis based on complaints and the clinical picture is relatively simple, but a lot of methods have been developed to confirm the final diagnosis. These include, in particular, a glycemic test with a lactose load and a breath test with the determination of hydrogen in exhaled air after a lactose load. It is also possible to study the activity of lactase in biopsies of the mucous membrane of the small intestine and genetic research. Also in outpatient pediatric practice, the determination of carbohydrates in feces is used. This analysis is not specific, but can help in the diagnosis of carbohydrate malabsorption syndrome, especially in children in the first months of life. The general concept of nutrition in lactase insufficiency includes limiting lactose in the diet by eliminating lactose-containing foods or prescribing enzyme (lactase) replacement therapy. However, the degree of restriction depends on the degree of lactose intolerance and lactose can remain in the diet in tolerable amounts. A dairy-free diet is not recommended because milk is an important source of nutrients necessary for growth and metabolism, especially in childhood. The importance of milk in this regard is preserved in adults. Most individuals with lactase insufficiency can tolerate lactose-reduced fermented milk products. The use of probiotics helps to reduce the clinical symptoms of lactase insufficiency. It is also possible to use industrial lactose-free dairy products. It is important to correct a possible deficiency of minerals and vitamins in conditions of restriction of dairy products in the diet.

Keywords: lactose, lactase, lactase insufficiency, lactose intolerance, diet therapy, enzyme therapy, feeding, complementary foods, osteoporosis, calcium, probiotics, children.

For citation: Belmer. S. V. Lactase insufficiency: a modern concept of nutrition// Lechashchi Vrach. 2023; 6 (26): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.005

Лактазная недостаточность (ЛН) широко распространена по всему земному шару. Под ЛН понимают врожденное или приобретенное снижение активности фермента лактазы, расщепляющего молочный сахар лактозу в тонкой кишке. Термин «непереносимость лактозы» предполагает клинически проявляющуюся врожденную или приобретенную неспособность кишечных ферментов расщеплять лактозу.

ЛН подразделяют на врожденную, первичную, вторичную, транзиторную, а по степени выраженности — на частичную (гиполактазию) и полную (алактазию) [1].

Врожденная ЛН (семейная ЛН) — относительно редкое заболевание, обусловленное мутацией в кодирующем лактазу гене *LCT* и проявляющееся с первых дней жизни ребенка, получающего в питании лактозу.

Первичная ЛН (ЛН взрослого типа, конституциональная ЛН) — широко распространенное состояние, генетически запрограммированное снижение активности лактазы при морфологически сохранном энteroците после завершения периода грудного вскармливания при изначально высокой активности фермента в первые месяцы жизни ребенка. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Вторичная ЛН — снижение активности лактазы, связанное с повреждением энteroцита, возможном при инфекционном (кишечная инфекция), иммунном (целиакия, аллергическая реакция на белки молока) воспалении в кишечнике или атрофических процессах, например, после длительного парентерального питания.

Транзиторная ЛН недоношенных и/или незрелых к моменту рождения детей связана с низкой активностью лактазы вследствие незрелости ферментативных систем кишечника при рождении, чаще всего восстанавливаяющейся в первые недели жизни ребенка.

В Европе распространенность первичной ЛН варьирует от 2% в Скандинавии до 70% в некоторых регионах Италии. Распространенность ее в белой популяции США составляет 20%. Распространенность ЛН у взрослых в Швеции, Дании составляет около 3%, Финляндии, Швейцарии — 16%, Англии — 20-30%, Франции — 42%, в странах Юго-Восточной Азии, Африки — 80-100%, в Европейской части России — 16-18%.

Непереносимость лактозы в результате генетически запрограммированного снижения активности лактазы после прекращения молочного вскармливания является нормальным состоянием для всех млекопитающих, и только некоторые представители *Homo sapiens* сохранили способность расщеплять лактозу на протяжении последующей жизни. В этой связи можно считать, что ЛН для детей старшего возраста и взрослых является в большей степени индивидуальной особенностью, мало влияющей на качество жизни. Более того, нередко у части лиц этих возрастных групп наблюдаются индивидуальные пищевые предпочтения, выражаяющиеся в ограничении или полном исключения молока из рациона. Наоборот, для детей первых месяцев жизни ЛН является критическим состоянием, так как грудное молоко (или детские молочные смеси) является единственным оптимальным продуктом питания в этом возрасте.

Развитие клинических симптомов при ЛН обусловлено метаболизмом лактозы, нерасщепленной в тонкой кишке и перерабатываемой преимущественно микроорганизмами толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов, приводящих к развитию диареи, метеоризма и нередко болевого синдрома. Постановка предварительного диагноза на основании жалоб и клинической картины относительно проста, однако для подтверждения окончательного диагноза разработано достаточно много методов. К ним относятся, в частности, гликемический тест с нагрузкой лактозой и дыхательный тест с определением водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой. Также возможны исследование активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки и генетическое исследование. Также в амбулаторной педиатрической практике используется определение углеводов в кале. Следует отметить, что данный анализ не является специфичным, но может помочь в диагностике синдрома мальабсорбции углеводов, особенно у детей первых месяцев жизни [2].

В основе лечения ЛН лежит либо ограничение продуктов, содержащих лактозу, либо применение препаратов лактазы. Наряду с этим проводятся коррекция дисбиоза кишечника и симптоматическое лечение.

Детям первых месяцев жизни, находящимся на естественном вскармливании, в первую очередь следует применять препараты лактазы. Источниками лактазы для производства препаратов заместительной терапии являются в первую очередь дрожжи *Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis* или плесени *Aspergillus niger* и *Aspergillus oryzae*. Лактаза выпускается в форме порошка или в растворе, но в любом случае стандартной дозой лактазы являются 700-800 FCC/7 г лактозы, т. е. на 100 мл грудного молока. Это количество фермента разводится примерно в 1/3 разового количества сгущенного молока и после инкубации (примерно 15 мин) ферментированное молоко дается ребенку как первая порция питания, после чего его докармливают грудью.

Лишь при невозможности заместительной терапии допустим переход на низколактозные или безлактозные смеси для искусственного вскармливания. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, могут быть сразу переведены на указанные выше смеси. Прикорм вводится в общепринятые сроки, однако следует исключить из питания продукты, содержащие лактозу, например, использовать безмолочные каши, детские мясные, овощные и фруктовые пюре без молочного компонента. Важно подчеркнуть преимущества продуктов прикорма промышленного выпуска — это химическая, микробиологическая безопасность, удобство применения и сбалансированный состав. Примером таких продуктов являются продукты прикорма «ФрутоНяня», имеющие широкий ассортимент, что позволяет составить сбалансированный и полноценный рацион питания как здоровых детей, так и с ЛН.

Употребление низколактозных или безлактозных молочных продуктов возможно после того, как ребенку исполнится год, и широко применяется у детей старшего возраста и взрослых. В настоящее время пицевая промышленность предлагает значительный ассортимент таких продуктов питания.

Диета должна формироваться строго индивидуально в связи с тем, что степень снижения активности лактазы в кишечнике может варьировать в широком диапазоне, а следовательно, и переносимость (или непереносимость) лактозы также значительно варьирует от индивидуума к индивидууму. В связи с этим при исключении

цельного молока очень часто возможно употребление низколактозных продуктов, в первую очередь кисломолочных. Большинство лиц с ЛН могут употреблять творог и сыры (при незначительном содержании лактозы в сырах, твердые сыры содержат ее меньше, чем мягкие).

Длительность диетотерапии (или заместительной терапии лактазой) определяется характером ЛН. При врожденной ЛН низколактозная диета назначается пожизненно или на тот период, когда ребенок (или уже взрослый) употребляет молочные продукты. При транзиторной ЛН недоношенных многие дети в течение нескольких недель постепенно восстанавливают способность переваривать лактозу. При первичной ЛН часто имеет место самоограничение молочных продуктов, что, как будет описано ниже, не всегда оправдано. Наконец, при вторичной ЛН от диеты можно уйти вскоре после выздоровления от основного заболевания. Отмена диеты проводится под индивидуальным контролем переносимости лактозы.

Важно отметить, что в современной пищевой промышленности широкое распространение получило использование лактозы в немолочных продуктах, например, хлебобулочных изделиях, сухих завтраках, напитках и переработанном мясе (так называемая скрытая лактоза). Это осложняет строгое соблюдение безлактозной диеты, а лица с ЛН (и родители детей с ЛН) вынуждены постоянно сверяться с этикетками на продуктах питания, проверяя содержание в них лактозы. К сожалению, маркировка безлактозных продуктов не в полной мере регламентирована и необходимая информация может отсутствовать. Разработка специальной маркировки безлактозных продуктов с необходимой для потребителей информацией представляется важной задачей [3]. Также и в фармакологической промышленности лактоза широко используется в качестве наполнителя в составе лекарственных препаратов, однако эта информация всегда указывается в инструкции к препарату.

Представленные выше принципы организации питания детей и взрослых с ЛН широко используются в повседневной практике, в то же время вопросы диетотерапии при ЛН, ранее представлявшиеся вполне очевидными, в настящее время вновь требуют уточнения.

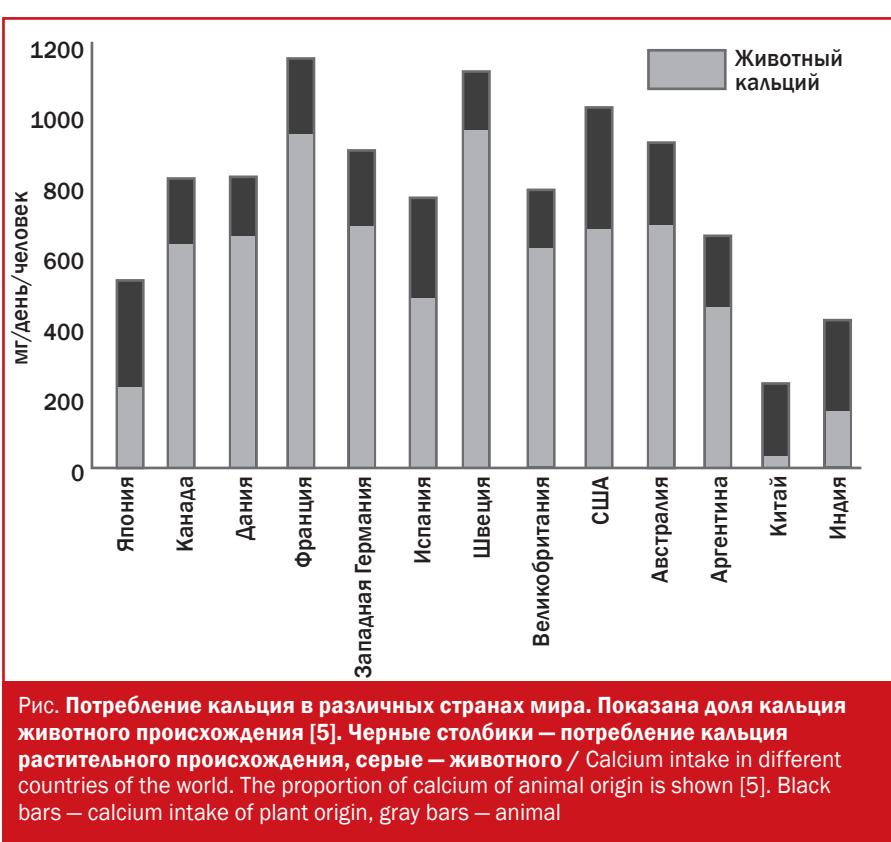


Рис. Потребление кальция в различных странах мира. Показана доля кальция животного происхождения [5]. Черные столбики – потребление кальция растительного происхождения, серые – животного / Calcium intake in different countries of the world. The proportion of calcium of animal origin is shown [5]. Black bars – calcium intake of plant origin, gray bars – animal

В первую очередь встает вопрос о потенциальных рисках, связанных с ограничением употребления молока как важного источника многих нутриентов. Критичными могут быть возникающие ограничения белка, кальция и витамина D, необходимых для формирования костной ткани у детей и взрослых [4, 5]. Кроме того, молочные продукты содержат больше кальция, белка, магния, калия, цинка и фосфора в перерасчете на 1 калорию, чем любая другая пища, обладая при этом более высокой биодоступностью [6].

Поскольку молочные продукты являются источником кальция и других важных питательных веществ для здоровья костной ткани, встает вопрос о том, не может ли безмолочная диета предрасполагать к остеопорозу. Основанием для этого является тот факт, что в популяции с ЛН потребляют меньше молочных продуктов, чем в популяции без ЛН [7-9]. Причиной этого может быть самоограничение употребления молока в связи с развитием желудочно-кишечных симптомов [10, 11]. Другие причины низкого потребления молочных продуктов, вероятно, связаны с диетой, обусловленной культурными традициями [12]. Исследование A. Baldan с соавт., про-

веденное в Италии, показало, что при гиполактазии у взрослых даже потребление безлактозного молока приводило к снижению потребления кальция по сравнению с рекомендуемым [13].

Из приведенной ниже диаграммы (рис.) видно, что большая часть кальция, поступающего с пищей, имеет животное происхождение. При этом в странах с низким потреблением кальция из продуктов животного происхождения (молока) отмечается и низкое потребление кальция в целом. В связи с этим лицам, ограничивающим по тем или иным причинам употребление молока и молочных продуктов, следует компенсировать возникающий дефицит кальция из других источников, причем решить эту проблему без назначения препаратов вряд ли возможно [5]. Так, добровольное ограничение молочных продуктов у девочек с ЛН (в возрасте 10-13 лет) привело к дефициту потребления кальция примерно на 210 мг по сравнению с девочками без ЛН [14].

В систематическом обзоре R. P. Heaney с соавт., в который вошли 52 рандомизированных и 89 обсервационных исследований, значение потребления молочных продуктов для нормального состояния костей подтвердилось большинством исследований [15].

Эти работы позволяют сделать вывод, что молочные продукты являются ключевым источником питательных веществ, необходимых для здорового состояния костей, и что трудно выполнить рекомендации по потреблению достаточного количества кальция без употребления молочных продуктов.

Действительно, оценка глобального потребления кальция с пищей, проведенная в 74 странах, выявила большие различия в различных регионах мира. В Азии (высокая частота ЛН взрослых) обычно потребляют < 500 мг/день. В Африке и в Южной Америке (средняя распространенность ЛН взрослых) потребление составляет 400-700 мг/день, а в Северной Европе (относительно низкая частота ЛН взрослых) достигает > 1000 мг/день [16].

Имеются данные и о том, что у людей с ЛН, потребляющих меньше кальция из молока, наблюдаются снижение плотности костной ткани и увеличение частоты переломов [17, 18]. При этом отмечается, что нарушение переваривания лактозы само по себе не приводит к снижению плотности костей [19], если только оно не связано со снижением потребления кальция [20], особенно при выраженных симптомах непереносимости [21].

Систематический обзор S. W. Wade и соавт. обнаружил самый высокий показатель остеопороза у женщин в Японии (частота ЛН > 73%) и самый низкий – в Великобритании (ЛН – 8%). Для мужчин различия были менее четкими [22]. В исследовании Hernlund с соавт. было обнаружено, что в Германии (ЛН – 16%) имеет место самая высокая распространенность остеопороза, а Италия (ЛН – 72%) занимает второе место [23]. Эти сообщения приводят к заключению о неоднозначной связи между распространностью ЛН и остеопорозом в той или иной популяции [24].

Тем не менее в целом связь между потреблением молочных продуктов и здоровьем костной ткани подтверждается, но она более существенна у детей и подростков, чем у взрослых.

Как уже было сказано выше, степень переносимости лактозы варьирует в очень широких пределах, в связи с чем многие лица с ЛН могут употреблять некоторое количество этого углевода. Большинство людей с ЛН могут переносить до 12-15 граммов лактозы в день. В связи с этим лицам с ЛН следует рекомендовать ограничение, а не отказ от лактозы с включением в раци-

он некоторых молочных продуктов для получения питательных веществ с высокой биодоступностью.

Таким образом, в лечении ЛН необходимо учитывать риск развития дефицитных состояний. В связи с этим избегать всех молочных продуктов пациентам с ЛН сегодня больше не рекомендуется, а доступность и относительная дешевизна молочных продуктов делает их потребление приемлемым в большинстве случаев. Остается тем не менее дискуссионный вопрос: стоит ли настаивать на употреблении молочных продуктов у детей старшего возраста и взрослых в популяциях, традиционно не употребляющих молоко в питании?

Особой темой для обсуждения является использование в питании заменителей молочных продуктов, получаемых из растительного сырья. Тенденция к потреблению немолочных заменителей растет в первую очередь среди взрослого населения, и пищевая промышленность отреагировала на это производством широкого ассортимента таких продуктов, которые производят из сои, риса, овса, кокосов, миндаля. Они могут быть обогащены одним или несколькими макро- и микронутриентами – кальцием, витаминами D, A, B₁₂ и рибофлавином.

Важно иметь в виду, что некоторые производители используют слово «молоко» в названии продукта и многие из этих продуктов находятся в холодильном отделе магазинов рядом с молочными продуктами, что может ввести в заблуждение потребителей, полагающих, что эти альтернативные продукты по пищевой ценности не уступают молоку. Однако это не так. Эти продукты не являются полноценными аналогами молока. Более того, требования к их составу не являются едиными, и хотя формально состав того или иного продукта по макро- и микронутриентам может быть приближен к составу молока, биодоступность питательных веществ после обогащения не всегда полностью известна и часто бывает сниженной [25].

Использование в качестве основных напитков заменителей молочных продуктов на растительной основе может иметь последствия для здоровья, особенно у детей младшего возраста (1-8 лет). Так, исследование М. Е. Могенса с соавт. показало, что потребление этих напитков ассоциировалось с более низким ростом в детстве [26]. Кроме того, употребление немолочных замените-

лей детьми может привести к быстрому насыщению, снижению чувства голода и вытеснению других, более питательных продуктов из рациона [27]. Многие из этих заменителей подслащены сахаром, медом, агавой, тростниковым соком или другими подсластителями с повышением калорийности. В целом влияние указанных продуктов на рост и метаболические процессы в детском возрасте изучено недостаточно, в связи с чем использовать их в питании детей следует с осторожностью.

Также обсуждается вопрос о возможности адаптации ферментных систем организма на фоне поступления лактозы с питанием и повышение в этих условиях ее переносимости. Понятие адаптации при непереносимости лактозы восходит к середине прошлого века, когда сухое молоко стало поставляться в некоторые развивающиеся страны [28, 29]. В ряде исследований была показана возможность уменьшения выраженности симптомов ЛН на фоне регулярного потребления небольших доз лактозы и даже улучшение показателей водородного дыхательного теста, однако клиническое улучшение в большей степени касалось уменьшения метеоризма и в меньшей – диареи. Механизмы же этого феномена остаются неясными, и данный подход не может быть рекомендован в широкую практику, особенно у детей [30, 31].

С целью повышения переносимости лактозы могут быть использованы пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [32]. Бактерии, продуцирующие β-D-галактозидазу, потенциально могут быть использованы для расщепления избытка лактозы в кишечнике и, как следствие, для уменьшения симптомов ЛН. Помимо этого, пробиотики необходимы для коррекции дисбиоза, неизбежно развивающегося при ЛН. Кисломолочные продукты, обогащенные или необогащенные пре- и пробиотиками, важны в структуре питания при ЛН не только как источник питательных веществ, о чем уже говорилось выше, но и для коррекции кишечного дисбиоза и улучшения процессов расщепления лактозы.

Неслучайно во многих регионах мира наблюдается предпочтительное потребление йогурта и аналогичных продуктов людьми с непереносимостью лактозы. Йогурт производится путем ферментации коровьего молока *L. bulgaricus* и *Strep. thermophilus* обычно

в количестве 10^8 КОЕ/мл. Другие бактерии с пробиотическими свойствами (определенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий) могут быть добавлены для производства пробиотического йогурта. Эти бактерии обладают бета-галактозидазой (бактериальной лактазой), которая гидролизует лактозу, снижая рН йогурта. Кроме того, было обнаружено, что бактериальное переваривание лактозы продолжается в тонкой кишке. Это обуславливает снижение осмотического давления в кишечнике, что приводит к увеличению времени кишечного транзита, а также к меньшему газообразованию и уменьшению боли в животе [33]. Однако в связи с содержанием лактозы в йогуртах (хотя и сниженным, как и в других кисломолочных продуктах) возможность их употребления в пищу определяется степенью непереносимости лактозы конкретного индивидуума [5].

Также был показан положительный эффект введения *L. reuteri* в виде снижения содержания водорода в выдыхаемом воздухе и уменьшения клинических проявлений через 10 дней приема пробиотика [34]. Еще одно исследование с использованием двух пробиотиков, *L. casei shirota* и *Bifidobacterium breve*, показало положительный эффект через четыре недели приема пробиотика и даже через три месяца после окончания курса лечения, когда прием пробиотиков был уже прекращен [35]. Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых испытаний с 8 различными пробиотиками привел авторов к выводу, что, несмотря на разную эффективность, этот тип лечения дает в целом положительный эффект [36]. Наконец, в систематическом обзоре R. Leis и соавт., проведенном с использованием методологии Cochrane Collaboration, было показано, что применение пре- и пробиотиков при ЛН имеет разную степень эффективности, но в целом авторы отметили положительный эффект пробиотиков при ЛН в отношении конкретных штаммов и концентраций [37].

Таким образом, общая концепция питания при ЛН включает в себя ограничение лактозы в рационе путем исключения содержащих лактозу продуктов или назначения заместительной терапии ферментами (лактазой). При этом степень ограничения зависит от степени непереносимости лактозы и лактоза может оставаться в питании в переносимых количествах.

Безмолочная диета не рекомендуется, так как молоко является важным источником необходимых для роста и метаболизма нутриентов, особенно в детском возрасте. Значение молока в этом отношении сохраняется и у взрослых. Большинство лиц с ЛН могут переносить кисломолочные продукты с пониженным содержанием лактозы. Употребление пробиотиков способствует уменьшению клинической симптоматики ЛН. Возможно также употребление безлактозных молочных продуктов промышленного производства. Важной остается коррекция возможного дефицита минералов и витаминов в условиях ограничения молочных продуктов в рационе.

В целом учет представленных выше принципов организации питания при ЛН важен во всех возрастных группах, хотя дети, особенно первого года жизни, должны находиться в зоне повышенного внимания. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Suchy F. J., Brannon P. M., Carpenter T. O., Fernandez J. R., Gilsanz V., Gould J. B., Hall K., Hui S. L., Lupton J., Mennella J., Miller N. J., Osganian S. K., Sellmeyer D. E., Wolf M. A. NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. NIH Consens / State Sci. Statements. 2010; 27: 1-27.
- Детская гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 864 с. С. 293-307. DOI: 10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864. ISBN 978-5-9704-6990-3. [Pediatric gastroenterology. National leadership / Pod red. S. V. Bel'mera, A. Yu. Razumovskogo, A. I. Khavkina. M.: GEOTAR-Media, 2022. p. 864. S. 293-307. DOI: 10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864. ISBN 978-5-9704-6990-3.]
- Facioni M. S., Raspini B., Pivari F., Dogliotti E., Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling // J Transl Med. 2020; 18 (1): 260. DOI: 10.1186/s12967-020-02429-2.
- Heine R. G., AlRefaei F., Bachina P., Deleon J. C., Geng L., Gong S., Madrazo J. A., Ngamphaiboon J., Ong C., Rogacion J. M. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children-common misconceptions revisited // World Allergy Organ. J. 2017; 10: 1-8. DOI: 10.1186/s40413-017-0173-0.
- Silanikove N., Leitner G., Merin U. The Interrelationships between lactose intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds // Nutrients. 2015; 7: 7312-7331. DOI: 10.3390/nu7095340.
- Body J. J., Bruyère O., Bergmann P., Brandi M. L., Cooper C., Devogelaer J. P., Gielen E., Goemaere S., Kaufman J. M., Rizzoli R., Reginster J. Y. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs — A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases // Calcif. Tissue Int. 2016; 98: 1-17. DOI: 10.1007/s00223-015-0062-x.
- Shrier I., Szilagyi A., Correa J. A. Impact of lactose containing foods and the genetics of lactase on diseases: An analytical review of population data // Nutr. Cancer. 2008; 60: 292-300. DOI: 10.1080/01635580701745301.
- Almon R., Sjöström M., Nilsson T. K. Lactase non-persistence as a determinant of milk avoidance and calcium intake in children and adolescents // J. Nutr. Sci. 2013; 2: e26. DOI: 10.3748/wjg.v12.i45.7329.
- Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miguel J. F. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: A case-control and population-based study // BMJ Open. 2011; 1: e000125. DOI: 10.1136/bmjjopen-2011-000125.
- He T., Venema K., Prieb M., Welling G., Brummer R., Vonk R. The role of colonic metabolism in lactose intolerance // Eur. J. Clin. Investig. 2008; 38: 541-547. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x.
- Windey K., Houben E., Deroover L., Verbeke K. Contribution of colonic fermentation and fecal water toxicity to the pathophysiology of lactose-intolerance // Nutrients. 2015; 7: 7505-7522. DOI: 10.3390/nu7095349.
- Lukito W., Malik S. G., Surono I. S., Wahlgqvist M. L. From lactose intolerance to lactose nutrition // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2015; 24: S1-S8. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.01.
- Baldan A., Tagliati S., Saccomandi D., Brusaferro A., Busoli L., Scala A., Malaventura C., Maggiore G., Borgna-Pignatti C. Assessment of Lactose-Free Diet on the Phalangeal Bone

- Mineral Status in Italian Adolescents Affected by Adult-Type Hypolactasia // *Nutrients*. 2018; 10: 558. DOI: 10.3390/nu10050558.
14. Matlik L., Savaiano D., McCabe G., VanLoan M., Blue C. L., Boushey C. J. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents // *Pediatrics*. 2007; 120: e669-e677. DOI: 10.1542/peds.2006-1240.
15. Heaney R. P. Calcium, dairy products and osteoporosis // *J. Am. Coll. Nutr.* 2000; 19 (Suppl. 2): 83S-99S. DOI: 10.1080/07315724.2000.10718088.
16. Balk E. M., Adam G. P., Langberg V. N., Earley A., Clark P., Ebeling P. R., Mithal A., Rizzoli R., Zerbini C. A. F., Pierroz D. D., Dawson-Hughes B. International Osteoporosis Foundation Calcium Steering Committee. Global dietary calcium intake among adults: A systematic review // *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 3315-3324. DOI: 10.1007/s00198-017-4230-x.
17. Honkanen R., Pulkkinen P., Järvinen R., Kröger H., Lindstedt K., Tuppurainen M., Uusitupa M. Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women // *Bone*. 1996; 19: 23-28. DOI: 10.1016/8756-3282(96)00107-x.
18. Obermayer-Pietsch B. M., Bonelli C. M., Walter D. E., Kuhn R. J., Fahrleitner-Pammer A., Berghold A., Goessler W., Stepan V., Dobnig H., Leb G., Renner W. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 42-47. DOI: 10.1359/JBMR.0301207.
19. Ennatah N., Välimäki V. V., Välimäki M. J., Löytyniemi E., Sähi T., Järvelä I. Molecularly defined lactose malabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young finnish men // *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75: 488-493. DOI: 10.1007/s00223-004-0029-9.
20. Goulding A., Taylor R. W., Keil D., Gold E., Lewis-Barned N. J., Williams S. M. Lactose malabsorption and rate of bone loss in older women // *Age Ageing*. 1999; 28: 175-180. DOI: 10.1093/ageing/28.2.175.
21. Di Stefano M., Veneto G., Malservisi S., Cecchetti L., Minguzzi L., Strocchi A., Corazza G. R. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass // *Gastroenterology*. 2002; 122: 1793-1799. DOI: 10.1053/gast.2002.33600.
22. Wade S. W., Strader C., Fitzpatrick L. A., Anthony M. S., O'Malley C. D. Estimating prevalence of osteoporosis: Examples from industrialized countries // *Arch. Osteoporos.* 2014; 9: 182. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3.
23. Hernlund E., Svedb A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E. V., Jönsson B., Kanis J. A. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) // *Arch. Osteoporos.* 2013; 8: 136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
24. Storhaug C. L., Fosse S. K., Fadnes L. T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2: 738-746. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1.
25. Singhal S., Baker R. D., Baker S. S. A Comparison of the Nutritional Value of Cow's Milk and Nondairy beverages // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 799-805. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001380.
26. Morency M. E., Birken C. S., Lebovic G., Chen Y., L'Abbé M., Lee G. J., Maguire J. L., TARGET Kids! Collaboration. Association between noncow milk beverage consumption and childhood height // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106: 597-602. DOI: 10.3945/ajcn.117.156877.
27. Fenton T. Plant Based Beverages – Are They Really Healthier for Young Children. November 2017. Available online: <http://healthaction.ca/media-centre/members-in-the-news/312-dietitians-paediatricians-advise-parents-to-exercise-caution-with-plant-based-beverages.html>.
28. Habe D., Sterby G., Jijalmassen B. Lactose malabsorption in Ethiopian children // *Acta Paediatr. Scand.* 1973; 62: 649-654. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1973.tb17080.x.
29. Sadre M., Karbasi K. Lactose intolerance in Iran // *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 1948-1954. DOI: 10.1093/ajcn/32.9.1948.
30. Szilagyi A., Malolepszy P., Yesovitch S., Nathwani U., Vinokuroff C., Cohen A., Xue X. Inverse Dose effect of pretest dietary lactose intake on breath hydrogen results and symptoms in lactase non persistent subjects // *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 2178-2182. DOI: 10.1007/s10620-005-3028-4.
31. Szilagyi A., Rivard J., Fokeeff K. Improved parameters of lactose maldigestion using lactulose // *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46: 1509-1519. DOI: 10.1023/a:101065223705.
32. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., Morelli L., Canani R. B., Flint H. J., Salminen S., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11: 506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
33. Savaiano D. A. Lactose digestion from yogurt: Mechanism and relevance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (Suppl. 5): 1251S-1255S. DOI: 10.3945/ajcn.113.073023.
34. Ojetti V., Gigante G., Gabrielli M., Ainora M. E., Mannocci A., Lauritano E. C., Gasbarrini G., Gasbarrini A. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: Randomized trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14: 163-170.
35. Almeida C. C., Lorena S. L., Pavan C. R., Akasaka H. M., Mesquita M. A. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients // *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27: 247-251. DOI: 10.1177/0884533612440289. Epub 2012 Mar 8.
36. Oak S. J., Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 57: 1-9. DOI: 10.1080/10408398.2018.1425977.
37. Leis R., de Castro M. J., de Lamas C., Picáns R., Couce M. L. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials // *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1487. DOI: 10.3390/nu12051487.

Сведения об авторе:

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Федерального государственного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; belmersv@mail.ru

Information about the author:

Sergey V. Belmer, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; belmersv@mail.ru

Поступила/Received 15.05.2023

Принята в печать/Accepted 18.05.2023

НА ПРОГУЛКУ
И НЕ ТОЛЬКО

Фруто Няня

- Любимое фруктовое пюре в удобной упаковке
- Нежные пюре с натуральным йогуртом, творогом или сливками
- Без добавленного сахара
- Удобство и самостоятельность – малыш может кушать сам* дома и на прогулке



Лучшим питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «Фрутояня» смотрите на индивидуальной упаковке. На правах рекламы.
*под присмотром взрослых

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей, в том числе у паллиативных педиатрических пациентов

Ю. Ю. Разуваева, ORCID: 0000-0003-2410-4544, y.y.razuvaeva@vrngmu.ru

В. С. Леднёва, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

В. В. Леонова, ORCID: 0000-0003-0416-1971, vika.sorokina27072000@mail.ru

С. А. Леонов, ORCID: 0000-0002-7582-3066, savhrebet@ya.ru

Л. В. Ульянова, ORCID: 0000-0002-8345-7668, lusha8722@yandex.ru

О. А. Разуваев, ORCID: 0000-0002-3648-5076, oleg.razuvaev@gmail.com

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

Резюме. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это ретроградный заброс содеримого желудка (соляной кислоты, пищеварительных ферментов и иногда желчи) в пищевод, что приводит к появлению соответствующих симптомов. Заболевание чаще встречается у паллиативных пациентов в силу анатомических особенностей, генетической предрасположенности в семье, неврологических заболеваний, гастростаза, длительного пребывания в положении лежа, непереносимости смеси. Для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и заболеваний пищевода у детей можно использовать эзофагогастродуоденоскопию, суточное pH-мониторирование пищевода, гастроэзофагеальную сцинтиграфию, внутрипищеводную манометрию и рентгеноскопию. Большинство методик рутинно использовать в педиатрической практике достаточно сложно из-за инвазивности и лучевой нагрузки, поэтому большое значение имеет применение неинвазивных тестов. Одним из таких неинвазивных исследований и является ультразвуковое исследование желудка, чувствительность которого по сравнению с суточной pH-метрией пищевода составляет до 95%. Целью исследования является изучение клинических и инструментальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Исследование было проведено на базе медицинского центра «Здоровый ребенок» г. Воронеж в период с сентября по декабрь 2022 года. В ходе исследования все дети прошли осмотр у гастроэнтеролога и ультразвуковое исследование желудка с водно-сифонной пробой. Выяснялись жалобы, проводились сбор анамнеза и общий осмотр, оценивался специальный статус. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь встречается практически в любой возрастной группе, а наиболее часто дебют заболевания приходится на возраст до 6 лет, из чего можно сделать вывод, что на современном этапе происходит омоложение болезни. В связи с разнообразными клиническими проявлениями гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может протекать под масками различных заболеваний, что затрудняет своевременную постановку диагноза и отсрочку рациональной терапии и требует настороженности по отношению к этой болезни не только педиатров и гастроэнтерологов, но и врачей других специальностей. Ультразвуковое исследование желудка является одним из наиболее щадящих методов исследования при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что особенно актуально в детском возрасте, а также у паллиативных пациентов в педиатрической практике.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, рефлюкс, ультразвуковое исследование желудка, паллиативная помощь.

Для цитирования: Разуваева Ю. Ю., Леднёва В. С., Леонова В. В., Леонов С. А., Ульянова Л. В., Разуваев О. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей, в том числе у паллиативных педиатрических пациентов // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 42-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.006

Gastroesophageal reflux disease in children including palliative pediatric patients

Yuliya Yu. Razuvaeva, ORCID: 0000-0003-2410-4544, y.y.razuvaeva@vrngmu.ru

Vera S. Ledneva, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmed@yandex.ru

Viktoriya V. Leonova, ORCID: 0000-0003-0416-1971, vika.sorokina27072000@mail.ru

Saveliy A. Leonov, ORCID: 0000-0002-7582-3066, savhrebet@ya.ru

Lyudmila V. Ulyanova, ORCID: 0000-0002-8345-7668, lusha8722@yandex.ru

Oleg A. Razuvaev, ORCID: 0000-0002-3648-5076, oleg.razuvaev@gmail.com

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

Abstract. Gastroesophageal reflux disease is a retrograde throwing of stomach contents (hydrochloric acid, digestive enzymes and sometimes bile) into the esophagus, which leads to the appearance of symptoms. Gastroesophageal reflux disease occurs more often in palliative patients due to its anatomical features, genetic predisposition in the family, neurological diseases, gastostasis, prolonged lying down, intolerance to the mixture. For the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and esophageal diseases in children, it is possible to use esophagogastroduodenoscopy, daily pH monitoring of the esophagus, gastroesophageal scintigraphy, intraesophageal manometry and X-ray. Most of the techniques are difficult to use routinely in pediatric practice due to invasiveness and radiation exposure, so the use of non-invasive tests is of great importance. One of the non-invasive is ultrasound examination of the stomach, compared with the daily PH-metry of the esophagus, the sensitivity is up to 95%. The aim of the study was to study the clinical and instrumental manifestations of gastroesophageal reflux disease in children. The study was conducted on the basis of the "Zdorovy rebenok" medical center in Voronezh in the period from September to December 2022. During the examination, all children were examined by a gastroenterologist and ultrasound of the stomach with a water-siphon test. During the inspection, the following: clarification of complaints, collection of anamnesis, general examination and special status. Gastroesophageal reflux disease occurs in almost any age group, and most often the onset of the disease occurs at the age of up to 6 years, from which it can be concluded that at the present stage there is a "rejuvenation of the disease". Due to various clinical manifestations, gastroesophageal reflux disease can occur "under the masks of various diseases", which makes it difficult to make a timely diagnosis and delay rational therapy which requires a cautious attitude regarding this disease not only pediatricians and gastroenterologists, but also doctors of other specialties. Ultrasound examination of the stomach is one of the "gentlest" methods of gastroesophageal reflux disease research, which is especially important in childhood, as well as in palliative patients in pediatric practice.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, children, reflux, gastric ultrasound, palliative care.

For citation: Razuvaeva Yu. Yu., Ledneva V. S., Leonova V. V., Leonov S. A., Ulyanova L. V., Razuvaev O. A. *Gastroesophageal reflux disease in children including palliative pediatric patients* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 42-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.006

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это ретроградный заброс содержимого желудка (соляной кислоты, пищеварительных ферментов и иногда желчи) в пищевод, что приводит к появлению соответствующих симптомов [1]. У многих пациентов с ГЭРБ выявляется нарушение моторики кардиального сфинктера пищевода, что позволяет желудочной кислоте перемещаться вверх по пищеводу, вызывая симптомы заболевания [2]. Истинная распространенность ГЭРБ у детей изучена мало, что связано с многообразием клинических проявлений и трудностями достоверной диагностики. Согласно крупному общественному исследованию детей в США, распространенность различных симптомов, указывающих на гастроэзофагеальный рефлюкс, составляла от 1,8% до 8,2% [3]. От 3% до 5% подростков жаловались на изжогу, а от 1% до 2% принимали антациды. Распространенность ГЭРБ у взрослых в западном мире составляет примерно от 10% до 20%. Вопреки распространенному ранее мнению, ГЭРБ, по-видимому, не ограничивается западными странами. Распространенность ГЭРБ у детей неоспоримо растет во всем мире, при этом болезнь молодеет, хотя неясно, отражает ли этот рост увеличение числа выявленных случаев или связан с повышением распространенности ожирения и других состояний, способствующих развитию ГЭРБ [4].

Основные медицинские проблемы и линии паллиативной терапии в педиатрической практике – это неправильное положение тела, снижение двигательной активности и, как следствие, образование контрактур, деформаций, нарушение функции пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и опорно-двигательной систем; терапия и профилактика остеопорозов; коррекция дисфагий, лечение ГЭРБ.

ГЭРБ у паллиативного ребенка может возникать в силу его анатомических особенностей, генетической предрасположенности в семье, неврологических заболеваний, гастростаза, длительного пребывания в положении лежа, непереносимости смеси. Неврологическая патология увеличивает риск развития ГЭРБ в результате нарушения иннервации гладкомышечных клеток ЖКТ, общей спастичности, судорожного синдрома, приема противоэпилептических препаратов, неспособности поддерживать позу и непродолжительной вертикализации, сколиоза и т. д. ГЭРБ чаще наблюдается у детей с недоношенностью в анамнезе, бронхолегочными и нервно-мышечными заболеваниями, такими как детский церебральный паралич (ДЦП) и мышечная дистрофия. Распространенность ГЭРБ среди детей с ДЦП достигает 70% [5]. Дети с синдромом Дауна также подвергаются повышенному риску развития ГЭРБ и других моторных нарушений пищевода по причинам, которые плохо изучены [6]. Также эти группы детей подвергаются повышенному риску развития респираторных осложнений, связанных с ГЭРБ, и составляют значительную долю детей, направляемых на антирефлюксное хирургическое лечение. ГЭРБ относительно часто встречается у детей с ожирением или муковисцидозом [7].

Для диагностики ГЭРБ и заболеваний пищевода у детей можно использовать эзофагогастродуоденоскопию, суточное pH-мониторирование пищевода, гастроэзофагеальную сцинтиграфию, внутрипищеводную манометрию и рентгеноскопию. Большинство методик довольно сложно рутинно использовать в педиатрической и паллиативной практике из-за инвазивности и лучевой нагрузки, поэтому большое значение имеет применение неинвазивных тестов. Одним из таких неинвазивных тестов является ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка. По сравнению с суточной

pH-метрией пищевода чувствительность УЗИ составляет до 95% [8]. Оказание помощи пациентам с ГЭРБ (в том числе паллиативным) в педиатрической практике – это междисциплинарное сотрудничество, направленное на улучшение качества жизни всех детей, а также их семей [9]. Масштаб проблемы создает как социальные, так и экономические негативные эффекты для общества развитых стран. Это обуславливает актуальность изучения ГЭРБ у детей.

Лечение ГЭРБ у детей

В терапии ГЭРБ можно использовать сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. В качестве начального подхода к лечению детей и подростков с легкими или редкими симптомами гастроэзофагеального рефлюкса, такими как периодическая изжога или безболезненная отрыжка, можно использовать мероприятия по изменению образа жизни. Изменение образа жизни также может быть полезно в качестве дополнения к медикаментозному лечению у пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами, указывающими на ГЭРБ. Ребенку с ГЭРБ можно рекомендовать следующие мероприятия:

- контроль и снижение веса для детей с избыточной массой тела [1, 10];
- приподнятое изголовье кровати, а также положение во сне лежа на левом боку. Приподнять головной конец кровати можно с помощью постановки брусков высотой 15 см под ножки у изголовья. Также возможно использование специальных ортопедических клиновидных подушек. Позиционная терапия целесообразна для детей с симптомами ГЭРБ, но не рекомендуется младенцам до года [11, 13]. Недостаток сна также усиливает проявления ГЭРБ, возможно, за счет повышения чувствительности болевых рецепторов в пищеводе;
- изменение рациона питания. Диетические ограничения должны быть лимитированы теми продуктами, которые связаны с симптомами у конкретного ребенка, например, снижающими давление в нижнем пищеводном сфинктере (шоколад, мята, напитки с кофеином) или кислыми (апельсиновый сок и томатный соус). На данный момент польза от снижения потребления жира у детей не доказана. Решение о том, следует ли ограничивать потребление жиров в рационе, зависит от общего состояния ребенка;
- следует избегать положения лежа на спине сразу после еды;
- стимуляция слюноотделения. У детей старшего возраста можно использовать жевательную резинку и сосательные конфеты после еды. Слюноотделение нейтрализует кислоту, тем самым увеличивая скорость ее выведения из пищевода;
- исключение алкоголя и табака (включая пассивное воздействие табачного дыма). Данные вещества снижают давление в нижнем пищеводном сфинктере, а курение уменьшает слюноотделение.

Медикаментозная терапия ГЭРБ у детей предполагает использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, антацидов, прокинетиков.

ИПП блокируют секрецию кислоты путем необратимого связывания и ингибирования водородно-калиевой АТФазной помпы, которая находится на поверхности мембранны париетальных клеток. Препараты этого класса включают оме-

празол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол и декслансопразол.

По данным о внутрижелудочном pH, существуют различия в относительной эффективности ИПП [14]. Однако различия в эффективности между препаратами данного класса невелики и имеют неопределенное клиническое значение, поэтому правильно было бы принимать решения о лечении, основываясь на стоимости и форме выпуска препарата для удобства дозирования ребенку.

Генетически обусловленные изменения в гене *CYP2C19*, кодирующем первичный фермент, который метаболизирует ИПП (за исключением рабепразола), влияют на уровень накопления препарата в организме. Следовательно, необходимо учитывать дозу, эффективность, побочные эффекты (например, инфекции) и риск лекарственного взаимодействия [12, 15, 16]. Тестирование перед лечением на эти варианты генов в настоящее время не рекомендуется. Наиболее широко изучены у детей такие препараты, как омепразол, эзомепразол, лансопразол [1].

Для лечения подтвержденного эндоскопией эзофагита и связанных с ним симптомов у детей предпочтительнее использовать ИПП, а не блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, так как ИПП имеют преимущества – они эффективнее снижают секрецию соляной кислоты, действуют дольше и без развития тахифилаксии, удобны в применении (один-два раза в день) [17]. Рекомендации по дозированию ИПП у детей и взрослых различаются: дети раннего возраста быстрее усваивают ИПП, и им требуется более высокая доза на килограмм массы тела [1, 17, 18]. Эффективные дозы омепразола для детей – от 0,3 до 3,5 мг/кг/сут (максимум 80 мг/сут), а лансопразола – от 0,73 до 1,66 мг/кг/сут (максимум 30 мг/сут) [19]. Тем не менее существует мало доказательств в поддержку доз омепразола более 40 мг в день для детей. Некоторым детям требуется прием препарата дважды в день для достижения оптимального подавления кислотности. Продолжительность терапии составляет от 4 до 8 недель при умеренной и сильной симптоматике и до 12 недель при документированном эзофагите. При тяжелом эрозивном эзофагите лечение ИПП может быть продлено до 3-6 месяцев с последующей повторной эндоскопией для оценки заживления. Форма препарата важна при выборе ИПП для детей, особенно у паллиативных пациентов в связи с затруднением глотания. Например, лансопразол выпускается в виде капсул, содержащих гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, которые можно добавлять к пище (яблочное пюре), а эзомепразол – в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь.

Антациды у детей не следует применять на постоянной основе для лечения ГЭРБ, но их можно использовать для кратковременного облегчения изжоги у детей старшего возраста с нечастыми симптомами (реже одного раза в неделю) [1].

Прокинетические препараты (домперидон, метоклопрамид), как правило, не рекомендуются для лечения ГЭРБ у детей из-за низкой безопасности и эффективности [1, 4]. Эти препараты следует рассматривать для использования только у тех пациентов, у которых ГЭРБ сопровождается задержкой опорожнения желудка при отсутствии запора.

Целью данного исследования было изучить клинические и инструментальные проявления ГЭРБ у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе медицинского центра «Здоровый ребенок» г. Воронеж с сентября по декабрь 2022 г. Критериями включения в исследование являлись возраст ребенка до 18 лет, наличие информированного добровольного согласия, впервые подтвержденный диагноз ГЭРБ (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование желудка с водно-сифонной пробой, суточная внутрипищеводная pH-метрия, манометрия пищевода, консультация гастроэнтеролога).

В настоящем исследовании приняли участие 30 детей от 2 до 17 лет. В ходе обследования все дети прошли осмотр у гастроэнтеролога амбулаторно или на дому с составлением заключения и УЗИ желудка с водно-сифонной пробой. Во время осмотра выяснялись жалобы, проводились сбор анамнеза основного заболевания и жизни ребенка (в т. ч. семейный, социально-бытовой, акушерский, наследственность, заболеваемость и т. д.), общий осмотр и оценка специального статуса. Всем детям были даны рекомендации по последующим дополнительным методам диагностики и лечению. Во время УЗИ желудка первое сканирование было нативным с оценкой диаметра нижнего пищеводного сфинктера, затем ребенку предлагался стакан воды с последующей регистрацией возникновения регургитации – положительная водно-сифонная проба. Оценка физического развития производилась с помощью компьютерных программ WHO Anthro (у детей до 5 лет) и WHO AnthroPlus (у детей с 5 лет). Для анализа полученных данных использовались методы непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании принимали участие 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек). Средний возраст обследуемых составил 6 [4; 9] лет. Всем детям был поставлен диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Направление к гастроэнтерологу детей было инициировано в 33,3% случаев педиатром, в 26,7% – самостоятельно, в 20% – оториноларингологом, в 16,7% – инфекционистом и в остальных 3,3% случаев – стоматологом. Заболевание манифестирувало у детей в среднем в возрасте 6 [4; 9] лет, что указывает на возможность развития заболевания вне зависимости от возраста.

При этом дебют в 10% случаев приходился на ранний возраст, 46,7% – на дошкольный, 33,3% – на младший школьный и 10% – на старший школьный период. Сезонность обострений заболевания приходилась в 60% случаев на осенний период, далее в равной степени распределялась на зимний, весенний и летний периоды (по 13,3% соответственно). Длительность обострения до момента назначения лечения в среднем составляла 30 [25; 70] дней. Среди возможных факторов развития заболевания можно выделить нарушение диеты и режима питания (злоупотребление жирной, жареной пищей, крепкими бульонами, кофе, томатами, цитрусовыми, кислыми соками, газированными напитками), состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления (запоры, неадекватная физическая нагрузка, длительное наклонное положение туловища), сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит, дисплазия соединительной ткани, патология центральной нервной системы (ЦНС), пищевая аллергия, железодефицитная анемия, ожирение, сахарный диабет),

образ жизни (активное и пассивное курение, алкоголь, стресс, снижение активности), другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь, гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника), инфекционные факторы (хронические ЛОР-заболевания, паразитарные инвазии, повторные кишечные инфекции), отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ, патологию ЦНС, бронхолегочную патологию [19].

Курение в семье как фактор риска отмечено в 40% случаев у одного родителя, в 13,3% у обоих родителей, и в 46,7% случаев в семьях отсутствовали курильщики. Вся когорта имела оценку по шкале Апгар на первой минуте 4 балла и выше, а на пятой минуте – не ниже 6 баллов, что позволяет говорить об отсутствии связи заболевания с тяжелыми формами асфиксии. При оценке влияния вскармливания детей до года на риск формирования ГЭРБ никогда не находились на грудном вскармливании 20% пациентов, длительность грудного вскармливания до 3 месяцев имела место в 30% случаев, далее дети равномерно распределялись по возрастам до 6 месяцев, до 12 месяцев и более 12 месяцев (по 16,7% соответственно).

Введение прикорма во всех случаях совпадало с «окном толерантности» (наиболее благоприятный промежуток времени для введения прикорма ребенку первого года жизни – с 4 до 6 месяцев), в 43,3% случаев он был введен в 6 месяцев, в 26,7% – с 5 месяцев и в 23,3% – с 4 месяцев. Родители отмечали наличие срыгиваний до года в 76,7% случаев, в среднем длительность срыгиваний составила 4 [2; 6] месяца. Частые эпизоды срыгивания в младенчестве могут быть связаны с повышенной вероятностью появления симптомов ГЭРБ в более позднем возрасте [20]. В исследование были включены 693 ребенка, которые наблюдались в течение первых двух лет жизни, а затем были повторно обследованы через 8–11 лет. Дети, у которых в анамнезе были частые срыгивания (> 3 месяцев в течение первых двух лет жизни), значительно чаще сообщали о симптомах ГЭРБ во время наблюдения в возрасте девяти лет [21]. У всех больных в анамнезе отмечалось одно или несколько сопутствующих заболеваний ЖКТ: чаще всего наблюдался гастрит (гастродуоденит) – в 86,7% случаев, запор – в 26,7%, функциональная диспепсия – в 23,3%, желчнокаменная болезнь – в 6,6%. Сопутствующие заболевания со стороны других органов и систем встречались у 63,3% пациентов. Чаще всего наблюдались избыточная масса тела и ожирение (SDS ИМТ более 1) – в 36,7% случаев, тогда как белково-энергетическая недостаточность (SDS ИМТ менее 1) встречалась у 13,3% детей, хронические заболевания ЛОР-органов – у 13,3%, бронхиальная астма и аллергия к белкам коровьего молока встречались в равной степени у 3,3% соответственно.

Также в исследовании принимали участие паллиативные педиатрические пациенты: 2 ребенка с ДЦП, 1 – с нейрофиброматозом 1-го типа, 1 ребенок со спинальной мышечной атрофией. Отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ (исследовались родственные связи 1-й и 2-й линии) встречалась у 83,3% детей, среди них отягощенная наследственность по язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалась у 13,3%, гастрит (гастродуоденит) – у 26,7%, по ГЭРБ – у 40%, по заболеваниям поджелудочной железы – у 10%, по желчнокаменной болезни – у 3,3%.

Двигательная активность в виде упражнений на пресс на регулярной основе отмечалась у 26,7% детей, что может

отягощать проявления заболевания. При этом общая двигательная активность была значительно снижена в 26,7% случаев, у 40% пациентов она составляла по 60 минут 1 раз в неделю, у 30% – по 60 минут 2-3 раза в неделю и только у 6,7% детей – по 60 минут и более ежедневно. В основном выбранная когорта имела в 50% случаев нормостеническое, в 13,3% – астеническое и в 36,7% – гиперстеническое телосложение.

При оценке физического развития с помощью компьютерных программ WHO Anthro и WHO AnthroPlus средняя SDS индекса массы тела составила 0,85 [-0,24; 1,68]. Основные предъявляемые жалобы ассоциировались в 76,7% случаев с приемом пищи, а 23,3% участников эту закономерность отрицали. Обострения могли возникать в дневное (30%) и ночное время (33,3%) или имели постоянный характер (36,7%), что может быть связано с различными морфологическими особенностями, вариантами циркадных ритмов, а также режимом питания. Связывали обострение заболевания с острыми кишечными инфекциями или острыми респираторными инфекциями 36,7%, а 63,3% участников отрицали такую взаимосвязь.

Клиническую картину ГЭРБ можно разделить на пищевые и внепищевые симптомы: первые наблюдались у 66,7%, а вторые у 93,3% детей. Среди эзофагеальных симптомов изжога отмечалась в 56,7% случаев, отрыжка – в 43,3%, симптом «мокрого пятна» на подушке – в 13,3%, ощущение кома за грудной – в 6,7%, рвота – в 26,7%. Среди экстразофагеальных симптомов чаще всего встречались тошнота – у 53,3% детей, неприятный запах изо рта – у 46,7%, неинфекционные фарингиты – у 36,7%, кашель по утрам – у 23,3% детей, длительный кашель (более 3 недель) – у 20%, ощущение кома в горле – у 13,3%. Поражение зубной эмали и осиплость голоса встречались с одинаковой частотой – по 16,7% соответственно. Стул у детей только в 50% случаев имел 4 балла по Бристольской шкале, у остальных наблюдалась склонность к запорам.

По заключениям УЗИ желудка в подавляющем большинстве (90%, 83,3%, 73,3% случаев соответственно) были также выявлены гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, дискинезия двенадцатиперстной кишки и лишь в 10% случаев сопутствующей патологии не было обнаружено. Диаметр нижнего пищеводного сфинктера по оценке врача ультразвуковой диагностики у всех больных был в пределах возрастной нормы, что подтверждает его морфологическую зрелость.

Водно-сифонная пробы была положительна у 100% детей, что позволяет достоверно подтвердить заболевание. Симптом «снежной звезды» также был положителен в 100% случаев (ярко выражен в 58,6%, умеренно – в 13,8% и незначительно – в 27,6%). Всем больным была назначена стандартная антисекреторная терапия ГЭРБ, а также препараты для лечения сопутствующей патологии ЖКТ.

Таким образом, ГЭРБ встречается практически в любой возрастной группе, а наиболее часто дебют заболевания приходится на возраст до 6 лет, из чего можно сделать вывод, что на современном этапе происходит омоложение болезни. Пол больного не является фактором риска развития ГЭРБ, что в целом сопоставляется с данными литературы. В связи с разнообразными клиническими проявлениями ГЭРБ может протекать под масками различных заболеваний, что затрудняет своевременную постановку диагноза и отсрочку рациональной терапии. Принято считать, что сезонное обострение

заболеваний ЖКТ происходит в весенний и осенний период, но в нашем исследовании обострения чаще всего встречались осенью, что можно связать с тем, что исследование проводилось в период с сентября по декабрь, а для полной дальнейшей оценки сезонности заболевания необходимо увеличивать длительность исследования в различные времена года.

Заключение

В результате проведенного исследования при оценке факторов риска развития заболевания выявлено, что большинство больных либо не находились на грудном вскармливании до года, либо перешли на раннее искусственное вскармливание, а у 75% детей отмечались срыгивания в возрасте до одного года. Средняя продолжительность срыгиваний в младенческом возрасте составила 4 месяца, что является одним из факторов риска формирования ГЭРБ. У всех обследованных детей ГЭРБ являлась не единственным заболеванием со стороны ЖКТ, чаще всего она сочеталась с гастритом (гастродуоденитом) и запором, а среди других сопутствующих заболеваний важную роль играли ожирение и избыточная масса тела. Также у исследуемых детей отмечается тенденция к гиподинамии. Среди клинических симптомов в большинстве случаев встречались жалобы на экстразофагеальные проявления, при этом чем младше ребенок, тем чаще встречались эти жалобы. Данные УЗИ желудка во всех случаях сопоставлялись с анамнестическими факторами и клиническим осмотром, что позволяет повсеместно использовать этот метод диагностики заболевания. Таким образом, ГЭРБ является одним из часто встречающихся заболеваний ЖКТ с разнообразными клиническими проявлениями, которое может протекать под масками различных заболеваний, что требует настороженности в отношении этой болезни не только педиатров и гастроэнтерологов, но и врачей других специальностей. УЗИ желудка является одним из наиболее щадящих методов исследования ГЭРБ, что особенно актуально в детском возрасте, а также у паллиативных пациентов в педиатрической практике. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018.
 2. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) – An Update // J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16 (1): 8-21. PMID: 20535321; PMCID: PMC2879816; DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8.
 3. Nelson S. P., Chen E. H., Syniar G. M., Christoffel K. K. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group // Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 150.
 4. Quitadamo P., Buonavolontà R., Miele E., et al. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55.
 5. Савва Н. Н. Азбука паллиативной помощи детям. М.: Проспект, 2020. 44-92 с.
- [Savva N. N. ABC of palliative care for children. M.: Prospekt, 2020. P. 44-92.]

6. Zárate N., Mearin F., Hidalgo A., Malagelada J. R. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome // Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1718.
7. Vandenas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 498.
8. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Избранные главы клинической гастроэнтерологии / Под ред. Л. В. Лазебника. М.: Анахарис, 2005. С. 7-27, 414-417.
- [Vasil'yev Yu. V. Gastroesophageal reflux disease. Selected chapters of clinical gastroenterology. Pod red. L. V. Lazebnika. M.: Anakharsis, 2005; pp. 7-27, 414-417.]
9. Schuitensma J. M. van Dijk M., Oude Nijhuis, Renske A. B., Smout A. J. P. M., Bredenhoed A. J. Associations Between Sleep Position and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Study Using Concurrent Monitoring of Sleep Position and Esophageal pH and Impedance // The American Journal of Gastroenterology. 2022; 117 (2): 346-351. DOI: 10.14309/ajg.00000000000001588.
10. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L. B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // Arch Intern Med. 2006; 166: 965.
11. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65: 19.
12. Bernal C. J., Aka I., Carroll R. J., et al. CYP2C19 Phenotype and Risk of Proton Pump Inhibitor-Associated Infections // Pediatrics. 2019; 144.
13. Sabet S., McGhee J. E. New Guidance on Cytochrome P450 2C19 Phenotype-based Use of Proton Pump Inhibitors // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021; 72: 697.
14. Tighe M., Afzal N. A., Bevan A., et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux // Cochrane Database Syst Rev. 2014; CD008550.
15. Litalien C., Théorêt Y., Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children // Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 441.
16. Phillips J. O., Parsons D. S., Fitts S. W. Flavored lansoprazole suspension in pediatric GERD. World congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2000. Abstract 750966.
17. Gibbons T. E., Gold B. D. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review // Paediatr Drugs. 2003; 5: 25.
18. Davies I., Burman-Roy S., Murphy M. S., Guideline Development Group. Gastroesophageal reflux disease in children: NICE guidance // BMJ. 2015; 350: g7703.
19. Field M. J., Behrman R. E. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Palliative and End-of-Life Care for. When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families, National Academy Press, Washington DC 2003.
20. Wang Y. G., Guo Y. H., Li C. F., et al. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2020; 34 (1): 33-35. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008.
21. Martin A. J., Pratt N., Kennedy J. D., et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age // Pediatrics. 2002; 109: 1061.

Сведения об авторах:

Разуваева Юлия Юрьевна, ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; y.y.razuvayeva@vrngmu.ru

Леднёва Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; vika.sorokina27072000@mail.ru

Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmed@yandex.ru

Леонова Виктория Владимировна, студентка 5-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; vika.sorokina27072000@mail.ru

Леонов Савелий Александрович, студент 5-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; savhrebet@ya.ru

Ульянова Людмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lusha8722@yandex.ru

Разуваев Олег Александрович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; oleg.razuvayev@gmail.com

Information about the authors:

Yuliya Yu. Razuvayeva, Assistant of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; y.y.razuvayeva@vrngmu.ru

Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmed@yandex.ru

Viktoriya V. Leonova, 5th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; vika.sorokina27072000@mail.ru

Saveliy A. Leonov, 5th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; savhrebet@ya.ru

Lyudmila V. Ulyanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lusha8722@yandex.ru

Oleg A. Razuvayev, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; oleg.razuvayev@gmail.com

Поступила/Received 13.02.2023

Принята в печать/Accepted 21.04.2023

Тирозинемия 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития: обзор литературы и клиническое наблюдение

Е. А. Саркисян^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7305-9036, heghinesarg@gmail.com

С. В. Черкасова^{1, 3}, cherkasovasv@mail.ru

А. А. Фадеева¹, ORCID: 0009-0001-0614-9215, anastasifade@gmail.com

А. С. Ярушникова¹, ORCID: 0000-0003-2279-5230, anastasiyyarrr@gmail.com

Ю. С. Пилюзина¹, ORCID: 0009-0003-2946-4773, miss.piliuzina@yandex.ru

А. Б. Смольянникова¹, ORCID: 0000-0001-8342-405X, anas24smol@mail.ru

Е. И. Шабельникова¹, eishabelnikova@rambler.ru

Л. М. Макарова², makarova.inf8@yandex.ru

М. А. Овсянникова², marinaovs81@mail.ru

Л. А. Левченко^{1, 3}, ORCID: 0000-0003-0172-0520, levchenko.doctor@gmail.com

Т. Г. Демьянова¹, ORCID: 0009-0008-5910-023X, demyanova@yandex.ru

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Резюме. Наследственная тирозинемия 1-го типа, или гепаторенальная тирозинемия, – тяжелое орфанное аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением обмена тирозина, вызванное дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase, FAH). Заболевание встречается с частотой 1:100 000-1:120 000 случаев живорождения, в ряде регионов (например, на территории Чеченской Республики) наследственная тирозинемия 1-го типа может встречаться значительно чаще. При наследственной тирозинемии 1-го типа отмечается повышение тирозина, сукцинилацетона и других токсических метаболитов в крови, а также их накопление в органах-мишениях, что приводит к поражению печени с развитием цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, почечных канальцев – с развитием синдрома Фанкони и гипофосфатемического ракита, а также центральной нервной системы. В ряде случаев в патологический процесс может вовлекаться миокард с формированием гипертрофической кардиомиопатии. Заболевание представляет большую сложность для дифференциальной диагностики ввиду полигранности поражения, частого сочетания с другими наследственными патологиями. Лечение наследственной тирозинемии 1-го типа на современном этапе основано на применении элиминационной диетотерапии и препаратов для патогенетической терапии. Активно изучаются возможности генно-инженерных методов в этиотропной терапии данного заболевания. В представленной статье описан случай острой формы наследственной тирозинемии 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития центральной нервной системы, включающими в себя синдром Денди – Уокера, с нарушением формирования челюстно-лицевого аппарата, с проявлениями иммунодефицита состояния и тяжелым генерализованным редицирующим инфекционным процессом, обусловленным полирезистентной смешанной бактериально-грибковой флорой. Описана динамика неврологической симптоматики у пациента на первом году жизни на фоне патогенетической терапии основного заболевания, приведены лабораторные показатели функции печени. **Ключевые слова:** тирозинемия 1-го типа, гепаторенальная тирозинемия, множественные врожденные пороки развития, синдром Денди – Уокера, тубулопатия.

Для цитирования: Саркисян Е. А., Черкасова С. В., Фадеева А. А., Ярушникова А. С., Пилюзина Ю. С., Смольянникова А. Б., Шабельникова Е. И., Макарова Л. М., Овсянникова М. А., Левченко Л. А., Демьянова Т. Г. Тирозинемия 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития: обзор литературы и клиническое наблюдение // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.007

Hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects

Heghine A. Sarkisyan^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7305-9036, heghinesarg@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova^{1, 3}, cherkasovasv@mail.ru

Anastasia A. Fadeeva¹, ORCID: 0009-0001-0614-9215, anastasifade@gmail.com

Anastasia S. Yarushnikova¹, ORCID: 0000-0003-2279-5230, anastasiyyarr@gmail.com

Yulia S. Piliuzina¹, ORCID: 0009-0003-2946-4773, miss.piliuzina@yandex.ru

Anastasia B. Smolyannikova¹, ORCID: 0000-0001-8342-405X, anas24smol@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova¹, eishabelnikova@rambler.ru

Lyudmila M. Makarova³, makarova.inf8@yandex.ru

Marina A. Ovsyannikova³, marinaovs81@mail.ru

Lyudmila A. Levchenko^{1, 3}, ORCID: 0000-0003-0172-0520, levchenko.doctor@gmail.com

Tatyana G. Demyanova¹, ORCID: 0009-0008-5910-023X, demyanovat@yandex.ru

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

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia

Abstract. Hereditary tyrosinemia type 1 or hepatorenal tyrosinemia is a severe orphan autosomal-recessive disorder of tyrosine metabolism caused by a deficiency of the enzyme fumarylacetate hydrolase (FAH). The disease is diagnosed in approximately 1:100 000-1:120 000 cases of live births, and in certain regions (such as the Chechen Republic in Russian Federation) the estimated frequency of diagnosis can be significantly higher. In hereditary tyrosinemia type 1, blood levels of tyrosine, succinylacetone and other toxic metabolites are increased, which results in the accumulation of the toxic metabolites in target organs causing liver damage with progressive development of liver failure and liver cirrhosis, damage to the renal tubules resulting in Fanconi syndrome and hypophosphatemic rickets, and central nervous system. In some patients, myocardium could be involved in the pathological process, resulting in the development of hypertrophic cardiomyopathy. The disease presents a great challenge for differential diagnosis due to its polyorganic nature and frequent combination with other hereditary disorders. The modern treatment of hereditary tyrosinemia type 1 includes an elimination-based diet and pathogenetic drug therapy. The potential of genetic engineering methods in target therapy of hereditary tyrosinemia type 1 is being actively researched. Within the article if presented a case of early onset hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects of central nervous system, including Dandy – Walker syndrome, and congenital defects of maxillofacial area, with signs of an immunodeficiency state and a severe generalized recurring infectious process involving poly-resistant mixed flora. The dynamic changes of neurologic signs are provided for the first year of life of the patient receiving the pathogenetic therapy for the main disease. Laboratory findings are provided, showing the dynamic changes in liver function of the patient.

Keywords: tyrosinemia type 1, hepatorenal tyrosinemia, multiple congenital defects, Dandy – Walker syndrome, tubulopathy.

For citation: Sarkisyan H. A., Cherkasova S. V., Fadeeva A. A., Yarushnikova A. S., Piliuzina Yu. S., Smolyannikova A. B., Shabelnikova E. I., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A., Levchenko L. A., Demyanova T. G. Hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.007

Наследственная тирозинемия 1-го типа (E70.2, нарушения обмена тирозина), или гепаторенальная тирозинемия (наследственная детская тирозинемия, HT1, дефицит фумарилакетоацетатгидролазы, FAHD) – редкое заболевание обмена аминокислот с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями гена FAH (фермент фумарилакетогидролаза) [1-3]. При HT1 нарушен заключительный этап метаболизма тирозина, что приводит к накоплению токсичных метаболитов фумарилакетоацетата (FAA), малеилацетоацетата (MAA) и сукцинилакетона (SA) и проявляется прогрессирующим поражением печени, повреждением почечных канальцев с развитием синдрома Фанкони, гипофосфатемического ракита [1].

Впервые HT1 была описана M. Baber в 1956 г. [4]. Частота ее распространенности в различных популяциях колеблется в пределах 1:100 000-120 000 живорожденных. Современные исследования выявили повышенную частоту встречаемости HT1 в ряде регионов мира. В Финляндии этот показатель составил около 1:60 000 населения, а в некоторых популяциях – 1:5000 населения [5]. Частота встречаемости в России неизвестна, однако установлено, что Чеченская Республика имеет один из самых высоких показателей распространенности в мире – 1:16 020 случаев живорождения [6, 7].

Острая форма HT1 дебютирует в первые месяцы жизни и характеризуется тяжелой печеночной недостаточностью, гепатосplenомегалией, нарушением свертываемости крови,

выраженной интоксикацией и гипогликемией и часто является причиной летального исхода [2]. Первые клинические проявления отмечаются уже на 3-й неделе жизни в виде частых срыгиваний, рвоты, нарастающей мышечной гипотонии, апатии, сонливости. Основные клинические проявления у пациентов с НТ1 связаны с прогрессирующим поражением печени вплоть до цирроза. Ведущие симптомы нарушения функции печени – явления гипокоагуляции [8]. Пациенты с НТ1 уже в раннем возрасте подвержены риску развития гепатоцеллюлярной карциномы [9-11].

Дисфункция почечных канальцев при НТ1 сопровождается синдромом Фанкони [12]. В современной литературе описаны случаи нарушения фильтрационной функции почек с развитием протеинурии и хронической болезни почек у пациентов с определенными мутациями в гене *FAH* [13]. Нередко у детей с НТ1 на момент постановки диагноза выявляется клинически значимая гипертрофическая кардиомиопатия, часто приводящая к летальному исходу [14]. Частыми неврологическими проявлениями НТ1 являются судороги, выраженный гипертонус [2].

Диагноз НТ1 может быть подтвержден на основании биохимических методов исследования и молекулярного тестирования мутаций в обоих аллелях гена. Для биохимического подтверждения диагноза НТ1, а также с целью проведения дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ применяется комплексное определение концентрации аминокислот и сукцинилацетона в биологических жидкостях методом tandemной масс-спектрометрии [5, 8]. Патогномоничным признаком НТ1 является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови [15]. У больных отмечается повышение концентрации альфа-фетопротеина, тирозина и метионина в плазме крови, в моче выявляются «тироэзильные соединения» [16]. С 31.12.2022 г. НТ1 входит в программу расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ (НБО) [17, 18].

Основой лечения является применение патогенетической терапии в сочетании с низкобелковой элиминационной диетой на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин. На данный момент для патогенетического лечения при НТ1 применяется только один препарат – Орфадин (нитизинон), конкурентный ингибитор 4-гидроксифенилпирватдиоксигеназы [19]. Нитизинон предотвращает накопление промежуточных продуктов метаболизма, приводит к повышению уровня тирозина в плазме [20]. Безопасной считается концентрация тирозина ниже 400 мкмоль/л [13]. Лечение проводится непрерывно, доза подбирается индивидуально с учетом концентрации тирозина в организме, лабораторных данных. Важным моментом в ведении пациентов (в частности, новорожденных и детей раннего возраста) является элиминационная диетотерапия [19-21]. Лечение обязательно должно сочетаться с назначением витаминов, гепатопротекторов и симптоматической терапией [21-24].

Прогноз НТ1 с применением нитизиона значительно улучшился [25, 26]. При поздней диагностике, отсутствии специфической терапии около 90% больных погибают до 10 лет. Показатели смертности высоки при раннем начале заболевания, присутствии сопутствующей врожденной и инфекционной патологии. Важную роль в повышении смертности играет также несоблюдение терапии [27, 28].

Детям с НТ1 в связи с частыми обильными срыгиваниями, повторной рвотой нередко требуется проведение фундопликации желудка с выведением гастростомы [5].

В литературе описаны случаи сочетания НТ1 с пороками развития центральной нервной системы (ЦНС). I. Ferrer-Bolufer с соавт. описали сочетание НТ1 с синдромом Ангельмана – генетически обусловленным пороком развития ЦНС [29]. Сочетание с НТ1 приводит к усугублению неврологического дефицита. Развитие гипертензионно-гидроцефального синдрома ухудшает прогноз у таких детей и может потребовать вентрикулоперитонеального шунтирования [30].

На фоне первичного либо вторичного иммунодефицита у детей с НТ1 возникают частые инфекции, требующие продолжительного лечения.

Целью работы было представить раннюю форму НТ1 у ребенка с множественными пороками развития ЦНС на фоне иммунодефицита и рецидивирующей бактериальной инфекции.

Клинический случай

Девочка Н., от близкородственного брака. Наследственность со стороны обоих родителей не отягощена. От матери 29 лет с отягощенным акушерским анамнезом (кесарево сечение, рубец на матке, внутриутробная гибель плода, гибель ребенка в неонатальном периоде); от 5-й беременности, 5-х родов. Беременность протекала на фоне токсикоза, анемии, вагинита. Родоразрешение – на 36-й неделе гестации оперативным путем. Масса девочки при рождении – 3840 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 5/6/7 баллов. Гестационный сахарный диабет у матери не был выявлен. Крупные для срока гестации размеры ребенка обусловлены наличием наследственной предрасположенности к рождению крупных и крупновесных детей.

При рождении присутствовали признаки кардиореспираторной депрессии, выраженных респираторных расстройств, угнетения ЦНС. Особого внимания заслуживали множественные стигмы дизэмбриогенеза: низкорасположенные уши, деформация голеней, асимметрия костей черепа, расщелины твердого и мягкого нёба. До 10 суток жизни ребенок находился на аппаратной ИВЛ, получал кардиотоническую поддержку. Отмечалась кровоточивость из пупочной ранки, из мест инъекций, обусловленная выявленной гипокоагуляцией. В биохимическом анализе крови – стойкая гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы.

На основании биохимических данных в сочетании с увеличением индекса почечной массы по данным допплерографии сосудов почек у ребенка диагностирована тубулопатия.

На нейросонографии – множественные врожденные пороки развития (МВПР) головного мозга: тетравентрикулярная вентрикуломегалия, ретроцеребеллярная киста, гипоплазия червя мозжечка, гипоплазия мозолистого тела. Диагностирован синдром Денди – Уокера. С 17 суток жизни – появление миоклонических судорог, псевдобульбарного синдрома, требующих назначения противосудорожной терапии (леветирацетам). По данным электроэнцефалографии установлено несоответствие степени зрелости нервной системы возрасту, тяжелое нарушение функционального состояния ЦНС.

Наличие множественных стигм дизэмбриогенеза в сочетании с анамнестическими, клиническими данными (неврологическая симптоматика, геморрагический синдром, ренальная тубулопатия), данными лабораторных исследований

(гипофосфатемия) аргументировало проведение селективного неонатального скрининга на НБО. Выявлено повышение уровня сукцинилакетона. Диагностирована НТ1. С возраста 1 месяца было назначено лечебное элиминирующее питание, ребенок получал смесь TYRAнамикс инфант.

Назначена терапия нитизиноном в дозе 2 мг/кг. На фоне терапии ребенок начал прибавлять массу тела. Впоследствии доза нитизинона была уменьшена в связи с нарастающим эксфолиативным дерматитом. После полного дообследования, назначения соответствующего лечения и стабилизации состояния ребенок выписан домой в возрасте 3 месяцев. В течение 2 месяцев после выписки – неоднократные госпитализации с жалобами на обильные срыгивания, повторную рвоту, жидкий стул. Наблюдались рецидивирующие проявления кожного синдрома с участками массивной мацерации кожных покровов, однократно – эпизод энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Ребенок получал соответствующую терапию. Доза нитизинона корректировалась, однако режим приема со стороны родителей не соблюдался.

В возрасте 6 месяцев ребенок вновь госпитализирован со схожими жалобами. Наблюдалось повышение температуры до 38 °С, нарастила иктеричность кожных покровов. У ребенка отмечалось волнообразное рецидивирующее течение грибково-бактериальной инфекции, ассоциированной с полирезистентными *Klebsiella pneumoniae* и *Candida parapsilosis*. В возрасте 7 месяцев ребенок перенес гематогенный остеомиелит дистального метафиза левой бедренной кости и проксимального метафиза левой большеберцовой кости, в 8 месяцев – тяжелый энтероколит, в 9 месяцев – инвазивный кандидоз, кандидозный и бактериальный эндокардит, коронарит. Данные состояния сопровождались выраженными воспалительными изменениями в периферической крови (лейкоцитоз до $21,84 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным нейтрофилезом до $10,17 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы до 8%, с абсолютным лимфоцитозом до $9,74 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютным моноцитозом до $2,13 \times 10^9/\text{л}$), видимой активностью острофазных белков – прокальцитонин (ПКТ) до 6,9 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – до 37,6 мг/л, длительным интоксикационным синдромом.

Наблюдалось нарушение функции печени: гипербилирубинемия (общий билирубин – до 94 мкмоль/л) за счет конъюгированного билирубина (до 75 мкмоль/л). У ребенка сохранялось стойкое выделение полирезистентной микрофлоры из разных локусов (*Klebsiella pneumoniae ESBL*, *E. coli*, *Candida parapsilosis*), неоднократно менялись схемы антибиотикотерапии с кратковременным положительным эффектом.

Иммунодефицитное состояние объясняло многократные консультации иммунолога, назначение иммунокорригирующей терапии внутривенными иммуноглобулинами. Первичный иммунодефицит не был исключен: родители отказались от проведения генетического обследования.

Констатировалась постепенная отрицательная динамика со стороны функции печени с прогрессированием синдрома холестаза (конъюгированный билирубин – до 94,9 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза – до 336 Ед/л), цитолиза (повышение аланинаминотрансферазы до 85 Ед/л, аспартатаминотрансферазы – до 149 Ед/л).

У ребенка сохранялась вторичная коагулопатия со стойкой нарастающей гипофибриногенемией (до 0,55 г/л), гипотром-

бинемией. Коагуляционные нарушения обусловили периодическое проведение трансфузий свежезамороженной плазмы и криопреципитата. В возрасте 7 месяцев проведена операция по выведению гастростомы. Несмотря на постепенное расширение объема энтерального питания после операции, сохранялись диспептические нарушения, признаки гастроэзофагеального рефлюкса. Допустимый объем энтерального питания составлял 50–60 мл. Выполнение фундопликации откладывалось по причине тяжелого, нестабильного состояния ребенка. Сохранялся псевдобульбарный синдром, отмечалась грубая задержка психомоторного развития, к неврологической симптоматике присоединились двигательные нарушения, спастическая диплегия.

По данным серии магнитно-резонансных томограмм головного мозга выявлено прогрессирование тетравентрикулярной гидроцефалии в стадии субкомпенсации. Подтверждены ранее диагностированные пороки развития головного мозга. Состояние ребенка требовало проведения повторных лечебно-диагностических вентрикулярных пункций. Полученная ликворограмма – без воспалительных изменений. Нарастающие клинические симптомы гипертензионно-гидроцефального синдрома с быстро прогрессирующим нарастанием размеров желудочковой системы головного мозга обусловили необходимость проведения вентрикулоперитонеального шунтирования в возрасте 10 месяцев. В 11 месяцев состояние ребенка позволило провести фундопликацию желудка. В послеоперационном периоде – рецидив бактериально-грибковой инфекции с высокой активностью воспалительных маркеров (в клиническом анализе крови – лейкоцитоз до $15,94 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный нейтрофилез – до $8,86 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – до 12%; в биохимическом анализе крови – СРБ до 66,7 мг/л, ПКТ – до 6,20 нг/мл).

Проведена коррекция проводимой терапии, в частности антибактериальной и противогрибковой. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось нарастание признаков поражения печени, общеотечного синдрома, вторичной коагулопатии. На фоне течения основного заболевания, рецидивирующей грибково-бактериальной инфекции развились признаки полиорганной недостаточности. Сердечно-сосудистая недостаточность с выраженным нарушениями гемодинамики требовала проведения комбинированной вазопрессорной и кардиотонической поддержки. Дыхательная недостаточность с развитием острого респираторного дыхательного синдрома обусловила проведение ИВЛ с жесткими параметрами и дотацией 100% кислорода. Наблюдалась печеночная недостаточность (холестаз, цитолиз), острое повреждение почек (KDIGO III ст.) с развитием анасарки, абдоминального компартмент-синдрома, гепаторенального синдрома (анурия, гиперкалиемия до 7,9 ммоль/л). Нарастала неврологическая симптоматика в виде спастической диплегии, миоклонусов, псевдобульбарного синдрома. В биохимическом анализе крови – резкое увеличение воспалительных белков (ПКТ – 31 нг/мл, СРБ – 179 мг/л). Наблюдалось развитие декомпенсированного смешанного ацидоза с гиперлактатемией. В возрасте 11 месяцев и 15 дней произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводились в течение 30 минут без эффекта. Констатирована клиническая смерть ребенка.

Обсуждение

HT1 – редкое врожденное метаболическое заболевание, острая форма которой часто приводит к летальному исходу в раннем возрасте. Низкая приверженность лечению, наличие сопутствующей патологии негативно влияют на прогноз. Аутосомно-рецессивный тип наследования обуславливает более высокую частоту встречаемости HT1 у детей от близкородственных браков. Заболевание довольно сложно поддается дифференциальной диагностике, однако включение HT1 в программу расширенного неонатального скрининга облегчает правильную и своевременную постановку диагноза [31].

В представленном клиническом случае описан ребенок от двоюродных брата и сестры, с ранним появлением клинических симптомов – на первом месяце жизни. Проведение селективного неонатального скрининга позволило вовремя диагностировать HT1 у данного ребенка, назначить элиминационную диетотерапию и необходимое лечение с 1 месяца жизни [25]. Однако у данного пациента, несмотря на лечение, сохранялась стойкая неврологическая симптоматика, которая могла быть связана как с действием токсических метаболитов тирозина, так и с наличием у ребенка МВПР головного мозга: тетравентрикулярная вентрикуломегалия, ретроцеребеллярная киста, гипоплазия червя мозжечка (синдром Денди – Уокера). Вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка нередко приводят к раннему формированию выраженного психомоторного дефицита, а при наличии синдрома Денди – Уокера часто являются причиной летального исхода [29, 30, 32].

Сочетание HT1 с тяжелой патологией ЦНС привело к прогрессирующему ухудшению состояния ребенка, развитию нейропсихического дефицита и полиорганной недостаточности, снижению эффективности проводимого лечения. Протекающая на фоне иммунодефицита рецидивирующая полирезистентная смешанная бактериально-грибковая инфекция также способствовала развитию полиорганной недостаточности. Летальный исход наступил в раннем возрасте (11 месяцев и 15 дней) и мог быть обусловлен течением основного заболевания у ребенка с МВПР головного мозга и с генерализацией бактериально-грибковой инфекции на фоне иммунодефицита.

Заключение

Данный случай демонстрирует тяжелое течение HT1 с сочетанной патологией ЦНС (МВПР головного мозга). С учетом отягощенного акушерского анамнеза, семье ребенка рекомендована консультация генетика с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства. Данный клинический случай иллюстрирует, что, несмотря на раннее начало терапии, нитизинон не способен полностью остановить развитие HT1 и прогрессирование поражения печени. Сочетание HT1 с пороками развития ЦНС, первичным либо вторичным дефицитом ухудшает прогноз для пациента. Это обуславливает важность разработки более современных подходов к лечению данного заболевания. В настоящее время активно изучаются возможности генно-инженерной терапии в лечении HT1. В исследованиях на животных хорошо себя проявили препараты на основе мРНК [33]. Лентивирусная векторная терапия *in vivo* в испытаниях на свиньях с моделью HT1 позволила достичь полного излечения и предотвратить прогрессирование поражения печени [34]. Внедрение в клиническую практику генной и клеточной тера-

пии в будущем может привести к значительному улучшению прогноза для детей с HT1, а также исключить необходимость пожизненной терапии. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Russo P. A., Mitchell G. A., and Tanguay R. M. Tyrosinemia: a review // Pediatr Dev Pathol. 2001;4(3):212-221. DOI: 10.1007/s100240010146.
2. Клинические рекомендации: «Наследственная тирозинемия I типа». Год утверждения: 2021. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. [Clinical guidelines: "Hereditary tyrosinemia type I". Year of approval: 2021. Russian Union of Pediatricians, Association of Medical Genetics. (In russ.)]
3. Morrow G., Angileri F., Tanguay R. M. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease // AdvExp Med Biol. 2017; 959: 25-48. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_36.
4. Baber M. D. A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome // Arch Dis Child. 1956; 31 (159): 335-339. DOI: 10.1136/adc.31.159.335.
5. Åärelä L., Hiltunen P., Soini T., Vuorela N., Huhtala H., Nevalainen P. I., et al. Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study // Orphanet J. 2020; 15 (1): 281. DOI: 10.1186/s13023-020-01547.
6. Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Раджабова Г. М. и др. Особенности спектра мутаций при наследственной тирозинемии I типа в различных популяциях Российской Федерации // Медицинская генетика. 2017; 16 (6): 43-47. [Baydakova G. V., Ivanova T. A., Mikhaylova S. V., et al. The Unique Spectrum of Mutations in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Different Regions of the Russian Federation // JIMD Reports. 2019; 45: 89-93. DOI: 10.1007/8904_2018_144. (In russ.)]
7. Maksimova N. R., Gurinova E. E., Sukhomyslova A. L., Danilova A. L., Kaimonov V. S., Savvina M. T., et al. A novel homozygous mutation causing hereditary tyrosinemia type I in yakut patient in Russia: case report // WiadLek. 2016; 69 (2 Pt 2): 295-308.
8. Полякова С. И., Савостянов К. В., Пушкин А. А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам // Журнал Практика педиатра. 2014. Февраль. С. 4-16. [Polyakova S. I., Savostyanov K. V., Pushkin A. A. Hereditary tyrosinemia type 1: what pediatricians need to know // Journal of Pediatric Practice. 2014. February. P. 4-16. (In russ.)]
9. Schady D. A., Roy A., Finegold M. J. Liver tumors in children with metabolic disorders // TranslPediatr. 2015; 4 (4): 290-303. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.08.
10. Hajji H., Imbard A., Spraul A., Taibi L., Barbier V., Habes D. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening // Mol Genet Metab Rep. 2022; 33: 100933. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100933.
11. Khanna Rajeev, Verma Sanjeev Kumar. Pediatric hepatocellular carcinoma // World JGastroenterol. 2018; 24 (35): 3980-3999. Published online 2018 Sep 21. DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
12. Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K. A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity // Mol Genet Metab Rep. 2022; 32: 100892. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100892.
13. Chi H., Gan C., Jiang Y., Chen D., Qiu J., Yang Q., et al. The compound heterozygous mutations of c.607G>a and c.657delC in the FAH gene are associated with renal damage with hereditary tyrosinemia type 1 (HT1) // Mol Genet Genomic Med. 2023; 11 (1): e2090. DOI: 10.1002/mgg3.2090.
14. Berrak Bilginer Gürbüz, H. Hakan Aykan, Kismet Çiku. Cardiomyopathy in patients

- with type 1 tyrosinemia, and the effect of nitisinone treatment on cardiomyopathy // Cukurova Medical Journal. 2021; 46 (4): 1419-1425. DOI: 10.17826/cumj.984072.
15. Sniderman King L., Trahms C., Scott C. R. In: Adam M. P., Everman D. B., Mirzaa G. M., et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301688.
16. Кузнецова М. А., Зрячkin Н. И., Цареева Ю. А., Зуева Е. И. Тирозинемия 1-го типа. Обзор литературы с описанием клинического случая // Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (1): 57-64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64.
- [Kuznetsova M. A., Zryachkin N. I., Tsareva Yu. A., Zueva E. I. Tyrosinemia type (literature review) with a description of the clinical case // Rossiiskiy Pediatriceskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2019; 22 (1): 57-64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64. (In russ.)]
17. Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 21, 2022 N 274n "On approval of the procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases". (In russ.)]
18. Tang Y, Kong Y. Hereditary tyrosinemia type I: newborn screening, diagnosis and treatment // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 50 (4): 514-523. English. DOI: 10.3724/zdxbxyb-2021-0255.
19. Clinical Review Report: Nitisinone (MDK-Nitisinone): (MendeliKABS Inc.): Indication: For the treatment of patients with hereditary tyrosinemia type I in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr. PMID: 30457782.
20. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Бушueva Т. В., Маслова О. И. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. М., 2013. 97 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Ladodo K. S., Bushueva T. V., Maslova O. I., et. al. Diet therapy for hereditary diseases of amino acid metabolism // Methodical letter. Moscow, 2013. 97 p. (In russ.)]
21. Daly A., Adam S., Allen H., et al. UK Dietary Practices for Tyrosinaemias: Time for Change // Nutrients. 2022; 14 (24): 5202. Published 2022 Dec 7. DOI: 10.3390/nu14245202.
22. Maiorana A., Dionisi-Vici C. NTBC and Correction of Renal Dysfunction // AdvExp Med Biol. 2017; 959: 93-100. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_8.
23. Chen H. Y., Yeh Y. C. Detection of tyrosine and monitoring tyrosinase activity using an enzyme cascade-triggered colorimetric reaction // RSC Adv. 2020; 10 (50): 29745-29750. DOI: 10.1039/d0ra05581f.
24. Chinsky J. M., Singh R., Ficicioglu C., van Karnebeek C. D. M., Grompe M., Mitchell G., Waisbren S. E., et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations // Genet Med. 2017; 19 (12). DOI: 10.1038/gim.2017.101.
25. Spiekerkoetter U., Couce M. L., Das A. M., de Laet C., Dionisi-Vici C., Lund A. M., et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9 (7): 427-435. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9.
26. Van Ginkel W. G., Rodenburg I. L., Harding C. O., Hollak C. E. M., Heiner-Fokkema M. R., van Spronsen F. J. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1 // Paediatr Drugs. 2019; 21 (6): 413-426. DOI: 10.1007/s40272-019-00364-4. PMID: 31667718; PMCID: PMC6885500.
27. Škarić A., Zekušić M., Fumić K., Rogić D., Uroić V., Petković Ramadža D., et al. Diagnosis and the importance of early treatment of tyrosinemia type 1: A case report // Clin Mass Spectrom. 2019; 12: 1-6. DOI: 10.1016/j.clinms.2019.01.005.
28. Dweikat I., Qawasmi N., Najeeb A., Radwan M. Phenotype, genotype, and outcome of 25 Palestinian patients with hereditary tyrosinemia type 1 // Metabol Open. 2021; 9: 100083. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100083.
29. Ferrer-Bolufer I., Dalmau J., Quiroga R., et al. Tyrosinemia type 1 and Angelman syndrome due to paternal uniparental isodisomy 15 // J Inherit Metab Dis. 2009; 32 Suppl1: S349-S353. DOI: 10.1007/s10545-009-9014-9.
30. Oria M. S., Rasib A. R., Pirzad A. F., Wali Ibrahim Khel F., Ibrahim Khel M. I., Wardak F. R. A Rare Case of Dandy-Walker Syndrome // Int Med Case Rep J. 2022; 15: 55-59. Published 2022 Feb 15. DOI: 10.2147/IMCRJ.S350858.
31. Черкасова С. В. Клинический случай тирозинемии тип I у новорожденного ребенка // Медицинская генетика 2022; 21 (5): 46-48. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.05.46-48.
- [Cherkasova S. V. Clinical case of tyrosinemia type I in the newborn // Medicinskayagenetika [Medical genetics]. 2022; 21 (5): 46-48. (In Russ.)]
32. Chen H., Bai P., Yang S., et al. Short-Term and Long-Term Outcomes of Fetal Ventriculomegaly beyond Gestational 37 Weeks: A Retrospective Cohort Study // J Clin Med. 2023; 12 (3): 1065. Published 2023 Jan 30. DOI: 10.3390/jcm12031065.
33. Cacicero M. L., Weinl-Tenbruck C., Frank D., Wirsching S., Straub B. K., Hauke J., Okun J. G., et al. mRNA-based therapy proves superior to the standard of care for treating hereditary tyrosinemia 1 in a mouse model // Mol Ther Methods Clin Dev. 2022; 26: 294-308. DOI: 10.1016/j.omtm.2022.07.006.
34. Nicolas C. T., VanLith C. J., Hickey R. D., et al. In vivo lentiviral vector gene therapy to cure hereditary tyrosinemia type 1 and prevent development of precancerous and cancerous lesions // Nat Commun. 2022; 13 (1): 5012. Published 2022 Aug 25. DOI: 10.1038/s41467-022-32576-7.

Сведения об авторах:

Саркисян Егине Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; heghinesarg@gmail.com

Черкасова Светлана Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; cherkasovasv@mail.ru

Фадеева Анастасия Андреевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasifade@gmail.com

Ярушникова Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Педиатрия

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasiyyarrr@gmail.com

Пилюзина Юлия Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; miss.piliuzina@yandex.ru

Смольянникова Анастасия Борисовна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anas24smol@mail.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eishabelnikova@rambler.ru

Макарова Людмила Михайловна, заведующая 8-м инфекционным отделением (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; makarova.inf8@yandex.ru

Овсянникова Марина Анатольевна, неонатолог 8-го инфекционного отделения (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; marinaovs81@mail.ru

Левченко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; levchenko.doctor@gmail.com

Демьянова Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; demyanovat@yandex.ru

Information about the authors:

Heghine A. Sarkisyan, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; heghinesarg@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov

Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; cherkasovasv@mail.ru

Anastasia A. Fadeeva, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasifade@gmail.com

Anastasia S. Yarushnikova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasiyyarrr@gmail.com

Yulia S. Piliuzina, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; miss.piliuzina@yandex.ru

Anastasia B. Smolyannikova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anas24smol@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova, MD, assistant of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

Lyudmila M. Makarova, MD, Head of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after

G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; makarova.inf8@yandex.ru

Marina A. Ovsyannikova, MD, Neonatologist of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; marinaovs81@mail.ru

Lyudmila A. Levchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; levchenko.doctor@gmail.com

Tatyana G. Demyanova, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., 117997, Russia; demyanovat@yandex.ru

Поступила/Received 24.04.2023

Принята в печать/Accepted 26.04.2023

Современные аспекты диагностики и лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

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

А. В. Сабанов, ORCID: 0000-0003-4170-1332, sabanov@yandex.ru

А. А. Еременко, ORCID: 0000-0001-8361-9922, reach.froman@mail.ru

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

Резюме. В настоящее время заболевания артерий нижних конечностей являются актуальной проблемой современной медицины, одним из распространенных вариантов заболеваний периферических артерий. Из них отдельного внимания заслуживает облитерирующий атеросклероз нижних конечностей и, как следствие, перемежающаяся хромота, которая является одним из основных и ярких симптомов заболеваний артерий нижних конечностей, основной причиной инвалидности, оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента. В 60% случаев можно точно установить диагноз с помощью общеклинических методов исследования (анализ жалоб пациента, сбор анамнеза, осмотр, пальпация, аускультация, проведение функциональных проб). При осмотре необходимо обратить внимание на цвет кожных покровов пораженных конечностей, наличие волосяного покрова, состояние ногтевых пластинок. Пальпация позволяет определить пульсацию в стандартных точках (бедренные треугольники, подколенные ямки, задние поверхности медиальных мышцелков большеберцовых костей, тыльные поверхности стоп), тем самым выявив уровень поражения артерий нижних конечностей. Аускультация также позволяет определить уровень поражения артерий нижних конечностей — над стенозированной артерией будет выслушиваться систолический шум. К функциональным пробам относятся симптом плантарной ишемии Оппеля, пробы Гольдфлама и Самюэлса, пробы Гольдфлама, пробы Ситенко — Шамовой, коленный феномен Панченко. На сегодняшний день эндолетий сосудов считается активным эндокринным органом, поддерживающим сосудистый гемостаз за счет синтеза и выделения биологически активных соединений. Этот факт нашел применение при диагностике и лечении данной группы заболеваний. Несмотря на обширный спектр лекарственных препаратов отдельное внимание уделяют циолостазолу и алпростадилу. При недостаточной эффективности медикаментозного лечения приходится прибегать к оперативному вмешательству с использованием наиболее рациональной в данном случае методики. Немаловажную роль в лечении играют модификация образа жизни и физическая нагрузка, что подтверждено результатами исследований.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, перемежающаяся хромота, циолостазол, алпростадил.

Для цитирования: Скворцов В. В., Сабанов А. В., Еременко А. А. Современные аспекты диагностики и лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Лечщий Врач. 2023; 6 (26): 55-60. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.008

Modern aspects of diagnosis and treatment of obliterating atherosclerosis of the lower extremities

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

Alexey V. Sabanov, ORCID: 0000-0003-4170-1332, sabanov@yandex.ru

Andrey A. Eremenko, ORCID: 0000-0001-8361-9922, reach.froman@mail.ru

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

Abstract. Currently, diseases of the arteries of the lower extremities are an urgent problem of modern medicine, one of the most common variants of peripheral artery diseases. Of these, obliterating atherosclerosis of the lower extremities and, as a consequence, intermittent lameness deserve special attention. Intermittent claudication is one of the main and striking symptoms of diseases of the arteries of the lower extremities, the main cause of disability, has a significant negative impact on the quality of life of the patient. In 60% of cases, it is possible to accurately establish the diagnosis using general clinical research methods (analysis of patient complaints, history taking, examination, palpation, auscultation, functional tests). On examination, it is necessary to pay attention to the color of the skin of the affected limbs, the presence of hairline, the condition of the nail plates. Palpation allows you to determine the pulsation at standard points (femoral triangles, popliteal fossae, posterior surfaces of the medial condyles of the tibia, dorsal surfaces of the feet), thereby revealing

the level of damage to the arteries of the lower extremities. Auscultation also allows you to determine the level of damage to the arteries of the lower extremities – a systolic murmur will be heard over the stenotic artery. Functional tests include Oppel's symptom of plantar ischemia, Goldflam and Samuels's test, Goldflam's test, Sitenko – Shamova's test, Panchenko's knee phenomenon. To date, the vascular endothelium is considered an active endocrine organ that supports vascular hemostasis, due to the synthesis and isolation of biologically active compounds. This fact has found application in the diagnosis and treatment of this group of diseases. Despite the extensive range of medications, special attention is paid to cilostazol and alprostadiol. In the case of insufficient effectiveness of drug treatment, it is necessary to resort to surgical intervention using the most rational method in this case. Lifestyle modification and physical activity play an important role in the treatment, which is confirmed by the results of research.

Keywords: obliterating atherosclerosis, intermittent lameness, cilostazol, alprostadiol.

For citation: Skvortsov V. V., Sabanov A. V., Eremenko A. A. Modern aspects of diagnosis and treatment of obliterating atherosclerosis of the lower extremities // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 55-60. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.008

Под термином «заболевания артерий нижних конечностей» (ЗАНК) понимают синдром, связанный с изменением анатомической структуры и функции артерий нижних конечностей (АНК). ЗАНК является одним из распространенных вариантов заболеваний периферических артерий. По некоторым оценкам, заболеваниями периферических артерий в мире страдают около 200 млн человек, при этом в последние годы частота данных заболеваний прогрессивно увеличивается. Основной причиной ЗАНК является атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз АНК становится частой причиной инвалидизации, в том числе лиц трудоспособного возраста, поэтому ЗАНК – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины [1].

Этиология и патогенез

Последние десятилетия основным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний принято считать эндотелиальную дисфункцию (ЭД). ЭД представляет собой нарушение равновесия между биологически активными соединениями, которые поддерживают адекватную регуляцию тонуса сосудов, транспорт растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, хемотаксические, воспалительные и reparative процессы [2].

Непосредственной причиной развития ЭД являются курение, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипергомоцистинемия, повышение содержания С-реактивного белка, артериальная гипертензия, почечная недостаточность [1].

Большое значение в развитии ЭД играет снижение биосинтеза или биодоступности оксида азота (NO). Быстрая инактивация NO под действием активных форм кислорода становится причиной развития окислительного стресса, который приводит к повреждению

эндотелия сосудов. Снижение концентрации NO приводит к увеличению концентрации эндотелина-1, обладающего вазоспастическим действием [1]. Физико-химическое или механическое воздействие на эндотелий (гипоксия, гипертензия и пр.) способствует синтезу эндотелина-1, который за счет своего вазоспастического действия приводит к гиперплазии интимы сосудов, что в свою очередь располагает к прогрессированию ЭД [2]. Патологическая роль ЭД при атеросклерозе реализуется за счет нескольких механизмов: активации экспрессии молекул адгезии, усиления воспалительных изменений и окисления липопротеинов низкой плотности, активации миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [1] (рис.).

Клиническая картина

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) имеет стадийный характер, от которого зависит клиническая картина заболевания (табл. 1-2). Стадийность развития хронической артериальной недостаточности конечностей отражена в классификациях Fontaine и Rutherford, а также А. В. Покровского. Классификация Rutherford учитывает изменения гемодинамики в нижних конечностях, в то время как классификации Fontaine и А. В. Покровского основаны на клинических проявлениях заболевания [3].

Асимптомная стадия не имеет выраженных клинических проявлений и обнаруживается только при обследовании [3].



Рис. Патогенез атеросклероза [составлено авторами] / Pathogenesis of atherosclerosis [compiled by the authors]

Таблица 1

Классификация Fontaine, A. V. Покровского и Rutherford [1] / Classification Fontaine, A. V. Pokrovsky and Rutherford [1]

Клиническое описание	Fontaine	А. В. Покровский	Rutherford
Асимптомная стадия	I	I	0
Невыраженная/легкая перемежающаяся хромота (ПХ)	IIA	IIA (200-1000 м)	I
Умеренная ПХ	IIB	IIB (менее 200 м)	I
Выраженная ПХ		III	I
Боль в покое	III		II
Начальные трофические нарушения	IV	IV	III
Язва/гангрена			IV

Таблица 2

Клинические проявления ОААНК по классификации А. В. Покровского и Rutherford [1] / Clinical manifestations of obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities according to the classification of A. V. Pokrovsky and Rutherford [1]

Стадия	Клинические проявления
0	Отсутствуют
I	Боль в мышцах возникает только при большой физической нагрузке (ходьба на расстояние свыше 1 км)
IIA	ПХ возникает при ходьбе на расстояние свыше 200 м
IIB	ПХ возникает при ходьбе на расстояние менее 200 м
IIIA	Боль возникает в покое, возможность удерживать нижнюю конечность горизонтально более 2-3 часов или симптомы ПХ возникают через несколько шагов
IIIB	Боль в покое, ишемический отек, невозможность удерживать нижнюю конечность горизонтально в течение двух часов
IVA	Гангрена пальцев или части стопы с перспективой сохранения опорной функции конечности
IVB	Обширные некротические изменения конечности без возможности сохранения ее опорной функции

Перемежающаяся хромота (ПХ) сопровождается болью в ногах при физической нагрузке, которая проходит в покое. Стадия ОААНК в данном случае определяется дистанцией, которую может преодолеть пациент. Со временем симптоматика ПХ прогрессирует с сокращением дистанции безболевой ходьбы, что при отсутствии своевременного и адекватного лечения переводит заболевание в стадию критической ишемии [3].

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) характерна для пациентов с постоянной болью в ногах в покое, требующей обезболивания в течение двух недель и более, либо при наличии трофической язвы или гангрены пальцев или стопы. Кроме того, для стадии КИНК характерно пониженное лодыжечное артериальное давление (АД) менее 50 мм рт. ст., пальцевое давление менее 30-50 мм рт. ст., снижение чрескожного напряжения кислорода на стопе менее 30 мм рт. ст. [3].

Диагностика

В 60% случаев можно точно установить диагноз с помощью общеклинических методов исследования (анализ жалоб пациента, сбор анамнеза, осмотр, пальпация, аускультация, проведение функциональных проб). При осмотре необходимо обратить внимание на цвет кожных покровов пораженных конечностей, наличие волосяного покрова, состояние ногтевых пластинок. Пальпация позволяет определить пульсацию в стандартных точках (бедренные треугольники, подколенные ямки, задние поверхности медиальных мышцелков большеберцовых костей, тыльные поверхности стоп), тем самым выявив уровень поражения АНК. Аускультация также позволяет определить уровень поражения АНК — над стенозированной артерией будет выслушиваться систолический шум. К функциональным пробам относятся симптом плантарной ишемии Оппеля, проба Гольдфлама и Самюэлса, проба Гольдфлама, проба

Ситенко — Шамовой, коленный феномен Панченко [4].

Неинвазивно ОААНК можно диагностировать с помощью лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Показатели ЛПИ оцениваются путем измерения систолического АД на обеих плечевых артериях, артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии после нахождения больного в положении лежа в течение 10 минут. Значение ЛПИ менее 0,90 является чувствительным на 57-79% и специфичным на 83-99% для артериального стеноза не менее 50%. ЛПИ может быть использован в качестве скрининга и метода оценки эффективности лечения [5].

К лабораторным методам диагностики ОААНК относятся исследования системы гемостаза — агрегация тромбоцитов, определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, международного нормализованного отношения, фибриногена, фактора Виллебранда, D-димера, плазминогена, антитромбина-III, протеина C, а также определение маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1), концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка [6].

Установить диагноз ОААНК помогают следующие инструментальные методы диагностики: запись пульсовой волны, дуплексное сканирование, допплерометрия, нагрузочные тесты, при необходимости — магнитно-резонансная и компьютерная томография, аортоартериография [5]. Рентгенконтрастная ангиография является золотым стандартом диагностики патологии артериального русла, а также визуализирует возможности для эндоваскулярного вмешательства непосредственно во время процедур [7]. Также для диагностики применяется радионуклидный метод трехфазной сцинтиграфии конечностей с остеотропным радиофармпрепаратором «99mTcспирофотекс» [8].

Ультразвуковая допплерография позволяет выявить снижение регионарного давления и линейной скорости кровотока в дистальных сегментах пораженной конечности, изменение кривой скорости кровотока, уменьшение величины индекса лодыжечного систолического давления. С помощью ультразвукового дуплексного сканирования можно визуализировать окклюзию или стеноз бедренной и подколенной артерий, определить локализацию и протяженность патологического процесса, степень поражения артерий, характер изменений гемодинамики, коллатераль-

ного кровообращения, состояние дистального кровеносного русла [4].

Дифференциальный диагноз ОААНК проводится с неврогенными, скелетно-мышечными, суставными и другими причинами боли в ногах [3].

Консервативное лечение

Отказ от курения жизненно необходим для снижения осложнений ЗАНК и риска неудачи реваскуляризации. Доказано, что отказ от курения снижает смертность и улучшает выживаемость без ампутации пациентов по сравнению с теми, кто продолжает курить [9].

Сегодня в России для консервативного лечения заболевания периферических артерий применяется множество препаратов: папаверин, дротаверин, бенциклан, празозин, Вазобрал, толперизон, баклофен, гinkgo двулопастного листьев экстракт, пентоксифиллин, цилостазол, нафтироферил, ксантина никотинат, фибраты, статины, никотиновая кислота, Актовегин, Солкосерил, мельдоний, Даларгин [10].

Все пациенты с ОААНК помимо базовой также должны получать терапию, направленную на контроль основных факторов риска для улучшения прогноза и исходов реваскуляризации [3]. Рекомендуется применение статинов у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Доказано, что низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х) уменьшают риск сердечно-сосудистых событий. При артериальной гипертензии необходимо назначение антигипертензивных препаратов по индивидуальной для каждого пациента схеме. Необходим строгий контроль АД со значениями < 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов и < 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или протеинурией [9].

Сегодня в лечении пациентов с ЗАНК особую роль уделяют двум препаратам – цилостазолу (Плетакс) и алпростадилу (Вазапростан).

Плетакс

В РФ первый цилостазол (Плетакс) зарегистрирован в 2018 г. Механизм действия препарата связан с избирательным блокированием фосфодиэстеразы 3-го типа, что сопровождается повышением концентрации циклического аденоzinмонофосфата (АМФ). Это приводит к вазодилатации АНК, уменьшению агрегации тромбоцитов (обратимое антиагрегантное действие). Кроме того, цилостазол блокирует высвобождение тромбоцитами человека тромбоцитарного ростового фактора и тромбоцитарного

фактора 4. Цилостазол снижает содержание в крови интерлейкина-6 путем ингибирования липополисахаридиндуцированного апоптоза и активизации выработки NO, способствует улучшению функции эндотелия, оказывает сосудорасширяющий эффект, уменьшает риск развития тромбозов [10, 11].

В 2002 г. Р. D. Thompson с соавт. опубликовали метаанализ 8 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, включавших 2702 пациента с ПХ. Было отмечено достоверное увеличение максимальной дистанции ходьбы (МДХ), причем пациенты, получавшие 50 мг цилостазола ежедневно, сообщили об улучшении МДХ на 44%, а получавшие 100 мг ежедневно – на 50%; в контрольной группе было достигнуто увеличение МДХ на 21% [10].

Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов (SVS) от 2015 г. цилостазол у пациентов с ПХ применяется в дозировке 100 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев для увеличения дистанции безболезненной ходьбы, уровень рекомендаций 2А. У пациентов, получающих препараты, которые оказывают сильное блокирующее действие на CYP3A4 (ранитидин, эритромицин, кларитромицин, дилтиазем, кетоконазол, флуконазол, метронидазол) или на CYP2C19 (омепразол, клопидогрел, тиклопидин, амиодарон, кетопрофен), следует уменьшить дозу цилостазола до 50 мг 2 раза в сутки [10, 11].

Цилостазол, как правило, хорошо переносится при приеме внутрь. По сообщениям, в начале терапии цилостазолом в дозировке 100 мг могут наблюдаться побочные эффекты, включающие головную боль (34%), диарею (19%) и учащенное сердцебиение (10%) [12, 13], а именно тахикардию и тахиаритмии, а также гипотензию. При длительном приеме препарата возможно развитие тромбозитопении или лейкопении, прогрессирующих до агранулоцитоза, обратимого при немедленном прекращении приема препарата [12]. Цилостазол может вызывать кровотечения, однако многочисленные исследования показывают, что риск развития кровотечений на фоне его приема существенно меньше, чем на фоне приема ацетилсалциловой кислоты (АСК) и других препаратов этой группы [14]. Улучшения профиля безопасности цилостазола (Плетакс) можно добиться подбором начальной/стартовой дозы – 50 мг в течение 7-14 дней с последующим переходом на постоянную дозу – 100 мг с продолжительностью терапии не менее трех месяцев. В таком случае есть возмож-

ность оценить переносимость препарата и получить первое впечатление о его клинической эффективности. Препарат рекомендуется принимать за 30 минут до еды и не совмещать с приемом жирной пищи.

Вазапростан

Российский консенсус по лечению критической ишемии нижних конечностей (КИНК) отмечает целесообразность применения синтетических аналогов простагландинов Е1 как для улучшения результатов лечения, так и при оперативном вмешательстве. В качестве примера можно привести препарат алпростадил (Вазапростан) [15].

Алпростадил связывается в качестве агониста с рецепторами простагландинов, например EP2, которые, в свою очередь, активируют аденилатциклазу, что приводит к накоплению 3'5'-цАМФ (циклический аденоzinмонофосфат). Это вызывает расслабление гладкой мускулатуры и расширение сосудов [15], раскрытие окольных путей кровотока, при этом уменьшается периферическое сопротивление [16, 17]. Кроме того, алпростадил ингибирует агрегацию тромбоцитов [18], снижает воспалительную активность и вазоспазм, приводит к активации процессов фибринолиза, замедляет темпы тромбообразования [15].

В трех из девяти рандомизированных клинических исследований было показано, что применение препаратов простагландинов Е1 приводит к уменьшению размеров язв и повышает вероятность сохранения конечностей [19]. Некоторыми исследованиями показано, что применение Вазапростана у пациентов с КИНК способствовало исчезновению боли в покое у 60% больных и уменьшению болевого синдрома в 20% случаев. Вместе с тем при использовании данного препарата отмечается уменьшение частоты ампутаций на 8,6-12% [16]. Однако имеющиеся в настоящее время доказательства не позволяют рекомендовать препараты этого класса для лечения синдрома перемежающейся хромоты, несмотря на отдельные сведения о том, что внутривенное введение ПГЕ-1 оказывает положительное воздействие [19].

К возможным нежелательным эффектам Вазапростана относятся апноэ, лихорадка (более 10%), брадикардия/тахиардия, сердечный приступ, отек, гипертония/гипотензия, судороги, головная боль, головокружение, гипокалиемия, диарея, боль в спине, гриппоподобные симптомы, кашель, заложенность носа, синусит (1-10%) [16].

Вазапростан назначают в дозировке 40–60 мкг внутривенно в течение 7–28 дней с возможностью проведения повторных курсов [15].

Физические упражнения

Лечебная физкультура (ЛФК) была и остается основным и наиболее эффективным методом лечения пациентов с ПХ. Ежедневные занятия по программе ЛФК, в том числе тренировочная ходьба, приводят к увеличению скорости, расстояния и продолжительности ходьбы, что сопровождается уменьшением симптомов. Наблюдается кумулятивный благоприятный эффект, который становится очевидным спустя 4–8 недель и продолжает усиливаться через 12 недель и более. В нескольких метаанализах, включавших 21 рандомизированное исследование с оценкой дистанции ходьбы и 30 исследований с оценкой дистанции безболевой ходьбы на беговой дорожке, продемонстрировано значительное увеличение всех показателей функциональной активности и улучшение качества жизни пациентов с ПХ [10].

Оперативное лечение

Зачастую применения только медикаментозного метода лечения недостаточно у пациентов с критической ишемией. Главная цель сосудистого хирурга при выполнении ампутации – сохранение жизни пациента, а также конечности и ее опорной функции [7]. При принятии решения о выполнении реваскуляризации выбор варианта осуществляется на основании ангиографической оценки сосудистого русла с учетом анатомических характеристик поражения и состояния пациента [3].

На данный момент в ангиохирургии чаще всего применяются шунтирование и протезирование (с использованием венозного аутогrafta или синтетических протезов). Перспективное направление современной сосудистой хирургии – эндоваскулярная хирургия. Наиболее распространенным эндоваскулярным вмешательством при патологии АНК являются стентирование артерий [20] и баллонная ангиопластика, в том числе с лекарственным покрытием, эндопротезирование, ротационная, лазерная, направленная атерэктомия, использование режущих баллонов, низкотемпературная ангиопластика, тромболизис (фибринолизис) и иные методики и их сочетания [21]. В последние десятилетия эндоваскулярные методы лечения ЗАНК

развивались особенно интенсивно [1]. Показаниями к эндоваскулярному лечению являются поражения аорто-подвздошного сегмента протяженностью менее 5 см, бедренноподколенного – менее 25 см, а также поражения берцовых артерий и ситуации с большим распространением процесса у пациентов с высоким хирургическим риском, при вовлечении общей бедренной артерии может рассматриваться гибридная тактика [3].

При многоуровневом поражении АНК возможно проведение гибридных операций – использование открытых артериальных реконструктивных хирургических вмешательств с эндоваскулярными методиками [20]. Гибридные оперативные вмешательства подразделяются на две группы: одномоментные (эндоваскулярный этап совмещен с этапом открытой артериальной реконструкции) и этапные (эндоваскулярные вмешательства и открытые артериальные реконструкции выполняются последовательно через различные промежутки времени) [8].

Заключение

Облитерирующие заболевания АНК широко распространены. Заболевание имеет стадийность, которая зависит от клинической картины. Диагностика заболевания не представляет трудностей, поскольку ОААНК имеет характерные общеклинические, лабораторные и инструментальные признаки. Лечение ОААНК необходимо начинать с модификации образа жизни, а именно отказа от курения, контроля уровня глюкозы и липидного спектра крови, достижения и поддержания оптимальных цифр АД. Существует ряд препаратов для лечения ОААНК, среди которых выделяются Плетакс и Вазапростан, доказавшие свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. В случае же, когда консервативное лечение оказывается неэффективным, приходится прибегать к хирургическим вмешательствам, разнообразие методик которых можно применить к разным клиническим ситуациям. Немаловажную роль играет период реабилитации, в котором большое значение отводят лечебной физкультуре (тренировочной ходьбе). ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Калинин Р. Е., Сучков И. А., Поршнева Е. В., Крылов А. А. Перспективы применения циолостазола в комплексном лечение больных облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2021; 4 (9): 619–630.
[Kalinin R. Ye., Suchkov I. A., Porsheneva Ye. V., Krylov A. A. Prospects for the use of cilostazol in the complex treatment of patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities // Nauka molodykh – Eruditio Juvenium. 2021; 4 (9): 619–630.]
- Калинин Р. Е., Сучков И. А., Чобанян А. А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2019; 2 (7): 274–282.
[Kalinin R. Ye., Suchkov I. A., Chobanyan A. A. Prospects for predicting the course of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities // Nauka molodykh – Eruditio Juvenium. 2019; 2 (7): 274–282.]
- Гороховский С. Ю., Лызиков А. А., Каплан М. Л., Тихманович В. Е. Эффективность эндоваскулярной коррекции выраженных степеней хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей при многоуровневых поражениях // Проблемы здоровья и экологии. 2020; 1 (63): 14–20.
[Gorokhovskiy S. Yu., Lyzikov A. A., Kaplan M. L., Tikhmanovich V. Ye. Efficiency of endovascular correction of pronounced degrees of chronic obliterating diseases of the lower extremities with multilevel lesions // Problemy zdorov'ya i ekologii. 2020; 1 (63): 14–20.]
- Чур Н. Н., Кондратенко Г. Г., Казушчик В. Л. Атеросклероз нижних конечностей. Хроническая артериальная недостаточность: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2017. 31 с. ISBN 978-985-567-865-7.
[Chur N. N., Kondratenko G. G., Kazushchik V. L. Atherosclerosis of the lower extremities. Chronic arterial insufficiency: teaching aid. Minsk: BGMU, 2017. 31 s. ISBN 978-985-567-865-7.]
- Григорьева А. И. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Современное амбулаторное лечение // Московский хирургический журнал. 2022. Спецвыпуск: 43–51. DOI: 10.17238/2072-3180-2022-43-51.
[Grigor'yeva A. I. Chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities. Modern outpatient treatment // Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal. 2022. Spetsvypusk: 43–51. DOI: 10.17238/2072-3180-2022-43-51.]
- Корымасов Е. А., Кривоцеков Е. П., Казанцев А. В., Прибытов Д. Л., Золотарев П. Н. Изучение маркеров системы гемостаза и дисфункции эндотелия при прогрессирующем течении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Вестник медицинского института «Реавиз». 2020; 3: 138–145.

- [Korymasov Ye. A., Krivoshchekov Ye. P., Kazantsev A. V., Pribylkov D. L., Zolotarev P. N. The study of markers of the hemostasis system and endothelial dysfunction in the progressive course of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities // Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz». 2020; 3: 138-145.]
7. Нелипович Е. В., Янушко В. А., Климчук И. П. Гибридный метод реваскуляризации в лечении критической ишемии нижних конечностей // Новости хирургии. 2020; 1 (28): 92-99. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.1.92.
- [Nelipovich Ye. V., Yanushko V. A., Klimchuk I. P. Hybrid method of revascularization in the treatment of critical ischemia of the lower extremities // Novosti khirurgii. 2020; 1 (28): 92-99. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.1.92.]
8. Кудряшова Н. Е., Синякова О. Г., Михайлов И. П., Мигунова Е. В., Лещинская О. В. Радионуклидная семиотика ишемии при острой окклюзионных заболеваниях магистральных артерий нижних конечностей // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2019; 3 (8): 257-265. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-257-265.
- [Kudryashova N. Ye., Sinyakova O. G., Mikhaylov I. P., Migunova Ye. V., Leshchinskaya O. V. Radionuclide semiotics of ischemia in acute occlusive diseases of the main arteries of the lower extremities. // Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. 2019; 3 (8): 257-265. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-257-265.]
9. Абушов Н. С., Зейналова З. Г., Косаев Дж. В., Ахмедов М. Б., Намазов И. Л., Гулиев Р. А., Алиев Э. Н., Абушова Г. Н. Критическая ишемия нижних конечностей: современные аспекты диагностики и лечения // Московский хирургический журнал. 2021; 3 (77): 57-67.
- [Abushov N. S., Zeynalova Z. G., Kosayev Dzh. V., Akhmedov M. B., Namazov I. L., Guliyev R. A., Aliyev E. N., Abushova G. N. Critical ischemia of the lower limbs: modern aspects of diagnosis and treatment // Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal. 2021; 3 (77): 57-67.]
10. Карпов Ю. А. Атеросклероз артерий нижних конечностей: вопросы терапевтического ведения // Атмосфера. Новости кардиологии. 2021; 1: 45-53.
- [Karpov Yu. A. Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities: issues of therapeutic management // Atmosfera. Novosti kardiologii. 2021; 1: 45-53.]
11. Козлов Д. В., Винокуров И. А. Перспективы использования нового антиагрегантного препарата «Плетакс®» (цилостазол) в лечении заболеваний периферических артерий // Лечение и профилактика. 2019; 1 (9): 76-80.
- [Kozlov D. V., Vinokurov I. A. Prospects for the use of a new antiplatelet drug "Pletax®" (cilostazol) in the treatment of peripheral arterial diseases // Lecheniye i profilaktika. 2019; 1 (9): 76-80.]
12. Balinski A. M., Preuss C. V. Cilostazol. 2022 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31335083.
13. Виноградова Ю. А. Перемежающаяся хромота: от истории к современности // Российский медицинский журнал. 2019; 8-2 (27): 90-93.
- [Vinogradova Yu. A. Intermittent claudication: from history to the present // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 8-2 (27): 90-93.]
14. Роль цилостазола в лечении заболеваний артерий нижних конечностей // Стационарнозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2019; 1-2: 13.
- [The role of cilostazol in the treatment of diseases of the arteries of the lower extremities // Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii: ambulatornaya khirurgiya. 2019; 1-2: 13.]
15. Игнатович И. Н. Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей: диагностика и лечение на основании доказательной медицины // Здравоохранение (Минск). 2019; 4: 35-40.
- [Ignatovich I. N. Occlusive diseases of the arteries of the lower extremities: diagnosis and treatment based on evidence-based medicine // Zdravookhraneniye (Minsk). 2019; 4: 35-40.]
16. Собиров С. С., Гаивов А. Д., Рафиев Ф. Р., Камолов А. Н. Современные принципы и перспективы консервативного лечения хронической ишемии нижних конечностей // Здравоохранение Таджикистана. 2021; 3: 95-104.
- [Sobirov S. S., Gaibov A. D., Rafiyev F. R., Kamolov A. N. Modern principles and prospects for the conservative treatment of chronic ischemia of the lower extremities // Zdravookhraneniye Tadzhikistana. 2021; 3: 95-104]
17. Hew M. R., Gerriets V. Prostaglandin E1. [Updated 2022 May 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546629/>
18. Jain A., Iqbal O. A. Alprostadiol. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31194374
19. Богачев В. Ю., Болдин Б. В., Родионов С. В., Туркин П. Ю. Консервативное лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей // Стационарнозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2018; 1-2: 14-19.
- [Bogachev V. Yu., Boldin B. V., Rodionov S. V., Turkin P. Yu. Conservative treatment of chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities // Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii: ambulatornaya khirurgiya. 2018; 1-2: 14-19.]
20. Базиян-Кухто Н. К., Иваненко А. А., Кухто А. П., Серебрякова Ю. Р., Скорик П. О., Калачев М. В. Анализ эффективности вариантов комплексного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей, ассоциированной с атеросклерозом // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 4 (25): 398-401.
- [Baziyan-Kukhto N. K., Ivanenko A. A., Kukhto A. P., Serebryakova Yu. R., Skorik P. O., Kalachev M. V. Analysis of the effectiveness of complex treatment options for patients with associated critical lower limb ischemia with atherosclerosis // Vestnik gigienny i epidemiologii. 2021; 4 (25): 398-401.]
21. Апресян А. Ю. Организация хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; 4: 361-377. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-4-361-377.]
- [Aprasyan A. Yu. Organization of surgical treatment of diseases of the arteries of the lower extremities // Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki. 2022; 4: 361-377. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-4-361-377.]
- Сведения об авторах:**
- Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru
- Сабанов Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней 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; sabanov@yandex.ru
- Еременко Андрей Андреевич,ординатор первого года по специальности «анестезиология-реанимация» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; reak.froman@mail.ru
- Information about the authors:**
- Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
- Alexey V. Sabanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases 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; 400131, Russia, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1; sabanov@yandex.ru
- Andrey A. Eremenko, 1-year resident in the specialty "Anesthesiology-resuscitation" at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 400131, Russia, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1; reak.froman@mail.ru

Поступила/Received 16.05.2023

Принята в печать/Accepted 19.05.2023

Плетакс®

ЦИЛОСТАЗОЛ 50, 100 мг

Чтобы двигаться
дальше

Эффекты
цилостазола:

- ▶ **Обладает вазодилатирующим действием и способствует уменьшению агрегации тромбоцитов¹**
- ▶ **Расширяет просвет преимущественно бедренных артерий¹, увеличивая дистанцию безболевой ходьбы, а также уменьшает толщину комплекса интима – медиа сонных артерий²**
- ▶ **Улучшает липидный профиль¹**
- ▶ **Ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает развитие стеноза сосудов¹**

**Комплексный
механизм
действия против
симптомов
перемежающейся
хромоты**



1. Инструкция по медицинскому применению Плетакс (РУ ЛП 004776) 2. Deng-Feng et all «Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials» Atherosclerosis 2012 Jan;220(1):177-83

 **ESKO PHARMA**
excellence is in idea

ООО «ЕСКО ФАРМА»,
142717, Московская обл., поселок Развилка, квартал 1, владение 9.
Тел. +7 495 980 95 15; www.eskopharma.ru, info@eskopharma.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РУ – ЛП – 004776

Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона

Н. Г. Жукова, ORCID: 0000-0001-6547-6622, znatali@yandex.ru

А. Я. Масенко, ORCID: 0009-0003-4583-5407, masenkosasha@yandex.ru

К. С. Кузнецова, ORCID: 0000-0001-5326-2192, kuzn3tsova@gmail.com

Н. А. Кичеров, ORCID: 0000-0003-2058-6099, nkicherov1@gmail.com

И. А. Жукова, ORCID: 0000-0001-5679-1698, irina.a.zhukova1@gmail.com

О. В. Гапонова, lesya_gaponova@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме. Болезнь Паркинсона характеризуется совокупностью моторных и немоторных симптомов. Одним из часто встречающихся немоторных симптомов является астения, распространенность которой в структуре болезни Паркинсона составляет 37,7-81,6% в зависимости от стадии. В связи с недостаточной эффективностью стандартной противопаркинсонической терапии в отношении астении целесообразно изучение дополнительных методов коррекции этого состояния. С целью оценки клинической эффективности применения препарата фонтурацетам у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома проведено клиническое сравнительное наблюдение 50 пациентов. Пациенты путем случайной выборки были распределены в две группы: основную (n = 30), где в дополнение к базовой противопаркинсонической терапии назначен фонтурацетам в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема, и контрольную (n = 20), где пациенты получали только базовую терапию. Курс терапии фонтурацетамом составил 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивалась по шкалам астении MFI-20 до (визит 1) и после лечения (визит 2), а также через 1 месяц после завершения лечения (визит 3); тревоги и депрессии HADS (визиты 1, 2); дневной сонливости и риска внезапного засыпания Эпвортса (визиты 1, 2). В основной группе наблюдался отчетливый статистически достоверный эффект терапии после завершения курса ($p = 0,00091$), а также в отсроченном периоде по данным шкалы MFI-20 (медиана значений общего балла – 58, 48,5 и 50,5 баллов при визитах 1, 2, 3 соответственно), при этом наиболее значимые изменения отмечались у пациентов со II стадией по Хен и Яру, в то время как в контрольной группе зафиксировано нарастание астенических симптомов. По данным шкалы HADS отмечено снижение выраженности симптомов депрессии в основной группе (динамика баллов – с 7 до 5, $p = 0,01853$); в группе контроля подобного эффекта не наблюдалось. При оценке дневной сонливости пациенты основной группы отметили субъективное улучшение к визиту 2, однако по шкале Эпвортса статистических изменений как в основной, так и контрольной группах не было. Препарат фонтурацетам оказывает достоверный антиастенический и антидепрессантный эффекты у пациентов с болезнью Паркинсона, при этом действие терапии в отношении симптомов астении имеет пролонгированный характер. Фонтурацетам в суточной дозе 200 мг может быть рекомендован к применению пациентам с болезнью Паркинсона в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, астенический синдром, фонтурацетам, нейрометаболическая терапия.

Для цитирования: Жукова Н. Г., Масенко А. Я., Кузнецова К. С., Кичеров Н. А., Жукова И. А., Гапонова О. В. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона // Лечашний Врач. 2023; 6 (26): 62-68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009

Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease

Н. Г. Жукова, ORCID: 0000-0001-6547-6622, znatali@yandex.ru

А. Я. Масенко, ORCID: 0009-0003-4583-5407, masenkosasha@yandex.ru

К. С. Кузнецова, ORCID: 0000-0001-5326-2192, kuzn3tsova@gmail.com

Н. А. Кичеров, ORCID: 0000-0003-2058-6099, nkicherov1@gmail.com

И. А. Жукова, ORCID: 0000-0001-5679-1698, irina.a.zhukova1@gmail.com

О. В. Гапонова, lesya_gaponova@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

Abstract. Parkinson's disease is characterized by a combination of motor and non-motor symptoms. One of the most common non-motor symptoms is asthenia, the prevalence of which in the structure of Parkinson's disease is 37.7-81.6%, depending on the stage. Due to the

insufficient effectiveness of standard antiparkinsonian therapy for asthenia, it is advisable to study additional methods for correcting this condition. Our aim was to evaluate the clinical efficacy of the drug fonturacetam in patients with Parkinson's disease as an additional therapy for the correction of asthenic syndrome. A clinical comparative observation of 50 patients with Parkinson's disease of various stages and symptoms of asthenia was carried out. Patients were randomly assigned to 2 groups: the main group (n = 30), where in addition to basic antiparkinsonian therapy, fonturacetam was prescribed at a dose of 200 mg per day, divided into 2 doses; the control group (n = 20), where patients received only basic therapy. The course of therapy with fonturacetam was 30 days, the total duration of follow-up was 60 days. The effectiveness of treatment was assessed on the scales of asthenia MFI-20 (before (Visit 1), after treatment (Visit 2), 1 month after completion of treatment (Visit 3)); anxiety and depression HADS (Visits 1, 2); daytime sleepiness and the risk of sudden falling asleep Epworth (Visits 1, 2). In the main group, there was a distinct statistically significant effect of therapy after completion of the course ($p = 0.00091$), as well as in the follow-up period according to the MFI-20 scale (median values of the total score of 58 points, 48.5 and 50.5 at visits 1, 2, 3, respectively), while the most significant changes were observed in patients with Stage II according to Hoehn and Yahr, while an increase in asthenic symptoms was recorded in the control group. According to the HADS scale, there was a decrease in the severity of depression symptoms in the main group (the dynamics of scores was from 7 to 5, $p = 0.01853$); no such effect was observed in the control group. When assessing daytime sleepiness, patients of the main group noted a subjective improvement by visit 2, however, according to the Epworth scale, there were no statistical changes in both the main and control groups. The drug fonturacetam has significant antiasthenic and antidepressant effects in patients with Parkinson's disease, while the effect of therapy on the symptoms of asthenia is prolonged. Fonturacetam in a daily dose of 200 mg may be recommended for use in patients with Parkinson's disease as an adjunct to the main antiparkinsonian therapy.

Keywords: Parkinson's disease, asthenic syndrome, fonturacetam, neurometabolic therapy.

For citation: Zhukova N. G., Masenko A. Ya., Kuznetsova K. S., Kicherov N. A., Zhukova I. A., Gaponova O. V. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 62-68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются как моторные, так и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни. По состоянию на 2016 г. зафиксировано более 6,1 млн человек во всем мире с верифицированным диагнозом БП [1].

Нейродегенеративные заболевания непосредственно ассоциированы со старением организма, это объясняет существенные различия распространенности БП в общей популяции в различных возрастных группах – у лиц старше 60 лет этот показатель составляет 1%, а уже к 80-ти годам достигает 4% [2]. С учетом общемировой тенденции к демографическому старению населения к 2030 г. можно ожидать увеличение частоты встречаемости БП как минимум вдвое [2]. В связи с этим представляется важным поиск способов улучшения качества жизни пациентов с БП, пролонгирования их трудоспособности и социально-бытовой независимости.

В настоящее время БП рассматривается как совокупность моторных (гипокинезия, ригидность, трепор покоя) и немоторных (инсомния, тревога, депрессия, астения, вегетативные дисфункции, ортостатическая гипотензия) симптомов [3]. При этом важен тот факт, что немоторные симптомы могут предшествовать развитию двигательных проявлений и манифестируют раньше (на 20 лет и более) в рамках продромальной и премоторной фаз БП [4].

Среди всего разнообразия немоторных симптомов наиболее распространенными являются повышенная утомляемость, замедленность мышления, нарушения сна, дневная сонливость, психоэмоциональная лабильность, мышечные боли, что можно интерпретировать в рамках астенического синдрома [5]. Частота встречаемости астении коррелирует непосредственно с темпом прогрессирования БП [6]. Так, среди пациентов на I стадии по шкале Хен – Яра распро-

страненность астенического синдрома составляет 37,7%, а на IV стадии этот показатель достигает 81,6% [6].

Другой наиболее часто встречаемый немоторный симптом БП – это когнитивные нарушения, которые выявляются более чем у 80,0% пациентов и характеризуются склонностью к прогрессии вплоть до развития деменции [7, 8]. Патогенетически эти нарушения в первую очередь связаны с поражением корково-стриарных связей, что приводит к любой дисфункции [9]. В дальнейшем в процесс вовлекаются корковые зоны, что проявляется снижением внимания, памяти, скорости формирования мыслей, способности к планированию [9].

Механизм формирования диссомнических нарушений с учетом полиморфизма их проявлений является сложным вопросом. В данный момент рассматривается концепция гипоталамической дисфункции дофаминергических нейронов [10]. Основным фактором формирования аффективных и тревожных расстройств является нейромедиаторный дисбаланс в лимбической системе [11].

Обширная группа вегетативных дисфункций, включающая в себя ортостатическую гипотензию, нарушения мочеиспускания, гастроинтестинальные, терморегуляторные, сексуальные расстройства, по данным литературы, значительно варьирует и составляет 14–80,0% случаев [12, 13]. В основе их патогенеза лежит нейрональная дисфункция не только центральной (ядра гипоталамуса, ретикулярной формации, миделевидные тела, дорсальное ядро вагуса, интермедиальные и интерлатеральные ядра спинного мозга), но и периферической нервной системы (вегетативные сплетения) [14–18].

Учитывая многоочаговость дегенеративных процессов, лежащих в основе немоторных симптомов БП, их коррекция является сложнейшей проблемой. Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом

паркинсонизма» 2022 г., основная противопаркинсоническая терапия сосредоточена на двигательных симптомах болезни [19]. На данный момент не доказано влияние противопаркинсонической терапии на немоторные симптомы и, в частности, на астенический синдром [20]. Однако проявления астении являются зачастую не менее изнурительными для пациентов, значительно снижающими их привычную активность, вынуждающими отказываться от хобби и занятий спортом. Кроме того, наблюдается тенденция снижения приверженности к терапии при нарастании проявлений астенического синдрома, что является дополнительным фактором ухудшения течения заболевания [21].

В настоящее время существует несколько гипотез патогенеза астенического синдрома при БП. Развитие астении может быть обусловлено прогрессирующей митохондриальной дисфункцией и энергетической недостаточностью клеток черной субстанции, а также ассоциировано с нарушением нормального функционирования нейротрансмиттерных систем [22].

В связи с недостаточной эффективностью стандартной противопаркинсонической терапии в отношении астении и, соответственно, ухудшением качества жизни пациентов с БП является оправданным поиск средств современной нейромодуляции и нейропротекции для коррекции этого состояния.

Одним из препаратов с доказанной эффективностью в отношении астении, обладающим анксиолитическими и адаптогенными свойствами, является фонтурацетам (Актитропил) [23]. Так, проведенное открытое плацебо-контролируемое исследование показало выраженный антиастенический эффект в сравнении с пирацетамом [24]. Другое наблюдение подтвердило, что прием фонтурацетама в течение 1 месяца в дозе 100 мг 2 раза в сутки значительно снижает показатели астении, обладает психостимулирующим воздействием, не вызывая психомоторного возбуждения [25]. Учитывая распространенность астенического синдрома при БП, актуальным представляется исследование влияния препарата Актитропил на динамику клинического состояния у этой категории пациентов.

Целью данного исследования было оценить клиническую эффективность применения препарата Актитропил (фонтутрацетам) у пациентов с БП в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома.

Материалы и методы исследования

Проведено клиническое обследование 50 пациентов с установленным диагнозом БП в возрасте от 35 до 75 лет, которые были распределены путем случайной выборки в 2 группы, сопоставимые по демографическим критериям.

В основную группу включили 30 человек: 11 (36,6%) мужчин и 19 (63,6%) женщин, средний возраст испытуемых составил $62,8 \pm 1,6$ года. Из них, согласно шкале Хен и Яра, с I стадией БП было 4 (13,3%) пациента, II стадией – 8 (26,7%), III стадией – 18 (60,0%). Все наблюдаемые этой группы в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии принимали Актитропил в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема: одна таблетка (100 мг) утром, вторая – до 15 часов дня после приема пищи. Продолжительность курса лечения составила 30 дней.

В группу контроля вошли 20 человек: 8 (40,0%) мужчин и 12 (60,0%) женщин, средний возраст – $61,3 \pm 2,2$ года. Из них, согласно шкале Хен и Яра, с I стадией БП было 4 (20,0%) пациента, II стадией – 5 (25,0%) и III стадией – 11 (55,0%). Участники данной группы получали только базовую противопаркинсоническую терапию.

Верификацию БП проводили в соответствии с Международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества БП Великобритании. Стадию заболевания определяли по шкале Хен – Яра.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 35 до 75 лет, установленный диагноз БП, наличие у больных жалоб астенического характера с общим баллом по шкале MFI-20 выше 30, наличие добровольно подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие деменции, психиатрические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения и декомпенсации, наличие инсульта в анамнезе, индивидуальная непереносимость препарата, противопоказания в соответствии с инструкцией по применению препарата Актитропил (повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 18 лет; беременность, период грудного вскармливания), отказ от подписания информированного согласия.

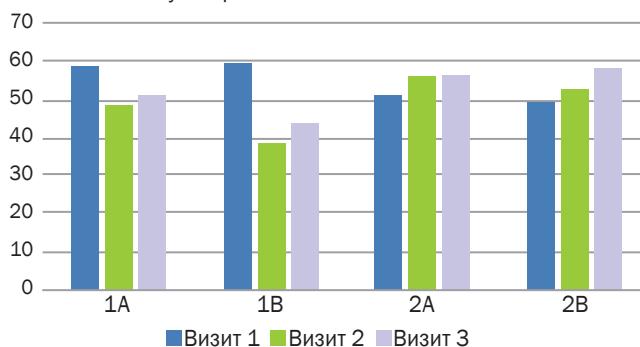
На каждого пациента заводили индивидуальную регистрационную карту, где указывали следующие данные – анамнез основного заболевания, сопутствующие заболевания, аллергические реакции, принимаемые препараты и их дозы. Клиническое наблюдение предполагало три визита: до начала приема препарата Актитропил (на этапе скрининга и принятия решения о включении пациента в программу, визит 1); через 30 дней от начала приема препарата (что соответствовало окончанию курса приема фонтурацетама, визит 2); через 30 дней после завершения приема препарата (для оценки отсроченного эффекта, визит 3). Общая продолжительность наблюдения составила 2 месяца. Все пациенты находились на стабильной противопаркинсонической терапии в течение трех месяцев до включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения.

Каждый визит включал в себя общий и неврологический осмотры, измерение показателей жизненно важных функций – артериального давления (в положении сидя, лежа и стоя), пульса (сидя, лежа и стоя), клиническую оценку состояния с помощью валидированных шкал. Во время визитов 2 и 3 проводилась оценка динамических изменений по показателям анализируемых шкал.

Для оценки показателей астении и степени тяжести астенического синдрома использовали шкалу субъективной оценки астении MFI-20; для оценки дневной сонливости и риска внезапного засыпания – шкалу Эпворта (ESS); для оценки и диагностики психоэмоционального состояния пациентов – госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Статистическая обработка проводилась в пакете Statistica версии 12.0. Для установления статистической значимости изменений использовался критерий Фридмана. Межгрупповые сравнения данных проводились при помощи критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми при-

Суммарный балл по шкале MFI-20



Примечание. 1A – все пациенты основной группы с БП;
1B – пациенты основной группы со II стадией БП по Хен и Яру;
2A – все пациенты контрольной группы с БП;
2B – пациенты контрольной группы со II стадией БП по Хен и Яру.

Рис. 1. Динамика результатов по шкале астении MFI-20 [составлено авторами] / Dynamics of results on the asthenia scale MFI-20 [compiled by the authors]

All Groups. Box & Whisker Plot

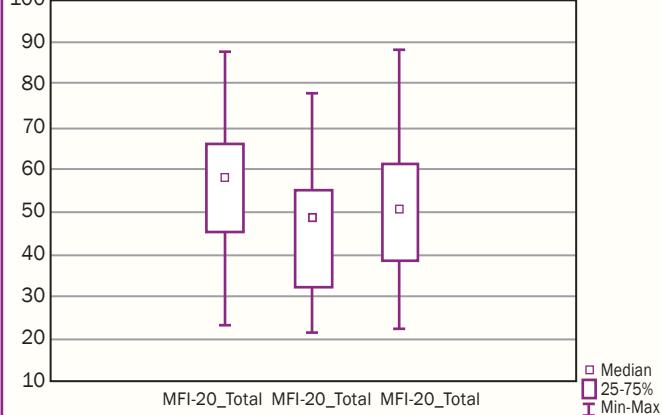


Рис. 2. Выраженность астении при визитах 1, 2, 3 по шкале MFI-20 у пациентов основной группы [составлено авторами] / The severity of asthenia at visits 1, 2, 3 according to the MFI-20 scale in patients of the main group [compiled by the authors]

Стадия по Хен и Яру = 2. Box & Whisker Plot

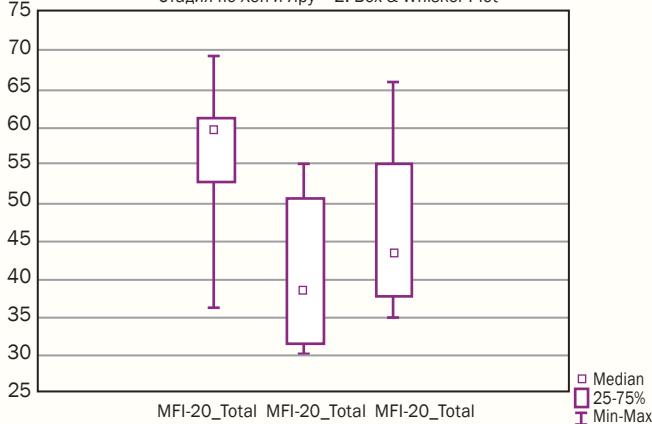


Рис. 3. Выраженность астении при визитах 1, 2, 3 по шкале MFI-20 у пациентов основной группы со II стадией болезни Паркинсона по Хен и Яру [составлено авторами] / The severity of asthenia at visits 1, 2, 3 according to the MFI-20 scale in patients of the main group with stage II Parkinson's disease according to Hoehn and Yahr [compiled by the authors]

Стадия по Хен и Яру = 2. Box & Whisker Plot

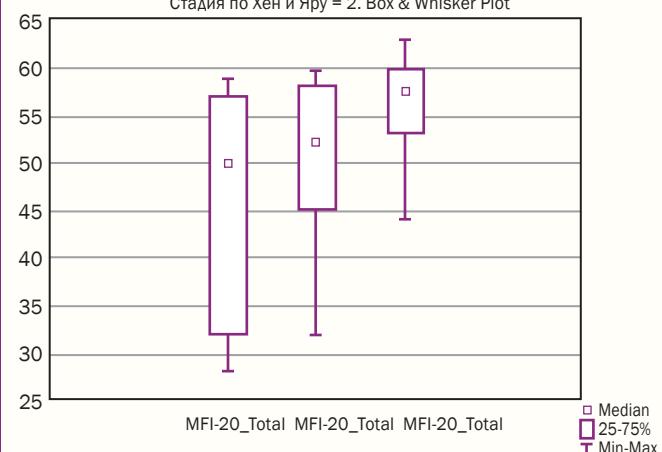


Рис. 4. Выраженность астении при визитах 1, 2, 3 по шкале MFI-20 у пациентов контрольной группы [составлено авторами] / The severity of asthenia at visits 1, 2, 3 according to the MFI-20 scale in patients of the control group [compiled by the authors]

зывались результаты при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (верхний и нижний квартили).

Результаты и обсуждение

При проведении первичного обследования (визит 1) с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 у пациентов обеих групп зарегистрирован умеренно выраженный астенический синдром. Медиана значений суммарного балла астении составила 58 (45; 66) баллов в основной группе и 51 (46; 68) – в группе контроля, что соответствует астении средней степени выраженности. Общий показатель астении значительно снизился в основной группе на визите 2 у всех пациентов вне зависимости от возраста и стадии по шкале Хен и Яру (медиана оценки от первого ко второму визиту изменилась с 58 до 48,5 баллов, $p = 0,00091$). При этом у пациентов основной группы со II стадией БП по Хен – Яру наиболее

значимые результаты наблюдались уже на втором визите, т. е. сразу после завершения курса приема Актитропила (медиана снизилась с 59,5 до 38,5 баллов, $p < 0,05$, рис. 1).

К визиту 3 общий показатель астении несколько вырос как в целом в основной группе, так и у пациентов со II стадией БП из основной группы (медиана баллов от второго к третьему визиту изменилась соответственно с 48,5 до 50,5 и с 38,5 до 43,5), однако в обоих случаях не достиг исходных значений, что может свидетельствовать о сохранении антиастенического эффекта препарата в течение 1 месяца после завершения курса приема. Динамика общего показателя астении в основной группе отражена на рис. 2, а пациентов основной группы со II стадией БП по Хен – Яру – на рис. 3.

Как субъективное состояние пациентов, так и результаты показателей шкалы MFI-20 позволили констатировать положительную клиническую динамику и снижение

Актуальная тема

выраженности астенического синдрома до легкой степени у обследуемых.

В группе контроля динамика была негативная за период наблюдения (медиана значений суммарной оценки по шкале MFI-20 от 51 ко второму визиту достигла 55,5 баллов; а к третьему – 56 баллов при $p = 0,00463$), рис. 4. Среди пациентов контрольной группы со II стадией БП по Хен и Яру было отмечено увеличение показателя общего балла астении от первого визита ко второму (изменение медианы с 50 до 52,5 баллов, $p < 0,05$). Более того, субъективные жалобы с одновременными изменениями в худшую сторону показателей шкалы MFI-20 указывают на нарастание проявлений астенического синдрома в течение двух месяцев в группе пациентов без дополнительной нейрометаболической терапии. Учитывая выявленную тенденцию к увеличению общего балла астении у пациентов, получавших только основную противопаркинсоническую терапию, при дальнейшем динамическом наблюдении можно ожидать рост показателей по отдельным субшкалам.

Помимо оценки общего результата по шкале MFI-20, проводился анализ показателей астении по отдельным субшкалам: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая и психическая астения.

По результатам статистического анализа по субшкале «общая астения» MFI-20 выявили улучшение у всех пациентов основной группы, принимавших фонтурацетам (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 12,0 до 10,0 баллов, $p = 0,0005$). Наиболее выраженное снижение данного показателя (медиана от первого визита ко второму изменилась с 13,5 до 11,0 баллов, $p = 0,01215$) отмечалось среди пациентов с III стадией по Хен и Яру (рис. 5).

Статистически значимых изменений данного показателя в группе контроля у пациентов всех стадий заболевания, принимавших только противопаркинсоническую терапию, не наблюдалось.

В отношении показателей субшкал «пониженная активность» и «снижение мотивации» шкалы MFI-20 в основной и контрольной группах, вне зависимости от стадии забо-

левания, статистически значимых изменений выявлено не было.

Показатель физической астении статистически значимо уменьшился у пациентов основной группы со II стадией по Хен и Яру (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 10,0 до 8,0 баллов, $p = 0,01312$).

Положительная динамика субшкал «психическая астения» шкалы MFI-20 отмечена у всех пациентов основной группы (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 10,5 до 8,0 баллов, $p = 0,00647$), но наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов со II стадией БП по Хен и Яру (медиана баллов от первого визита к второму изменилась с 11,0 до 6,0 баллов, $p = 0,04747$).

В контрольной группе, наоборот, наблюдалось увеличение показателей психической астении (медиана баллов от первого визита ко второму увеличилась с 9,5 до 12 баллов, $p = 0,00753$), что динамически можно интерпретировать как прогрессирование астенического синдрома, так как показатель по любой из субшкал MFI-20 от 12 баллов и выше является основанием для диагностики астенического синдрома. Полученные результаты продемонстрированы на рис. 6.

Анализ результатов по шкале HADS показал статистически значимое снижение симптомов депрессии на фоне лечения у пациентов основной группы (медиана от первого визита ко второму изменилась с 7,0 до 5,0 баллов, $p = 0,01853$), в группе контроля статистически значимых изменений от первого визита ко второму выявлено не было. Показатель выраженности симптомов тревоги в обеих группах в течение всего периода наблюдения статистически значимых изменений не продемонстрировал.

По шкале Эпвортса показатель дневной сонливости при первом визите в основной и контрольной группах составил 3,5 (1;6) балла и 1,0 (1;2) балла соответственно. Ко второму визиту пациенты основной группы субъективно отмечали улучшения, но согласно статистическому анализу динамика оказалась незначительной (медиана значений снизилась до 2,0 (1;6) баллов, но статистически недостоверно, при $p = 0,28$). В группе контроля пациенты не отмечали ни поло-

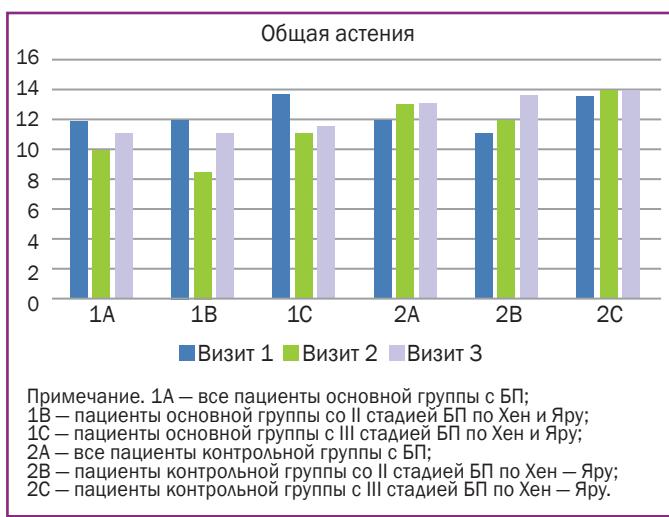


Рис. 5. Динамика результатов по субшкале «общая астения» MFI-20 [составлено авторами] / Dynamics of results on the subscale "general asthenia" MFI-20 [compiled by the authors]

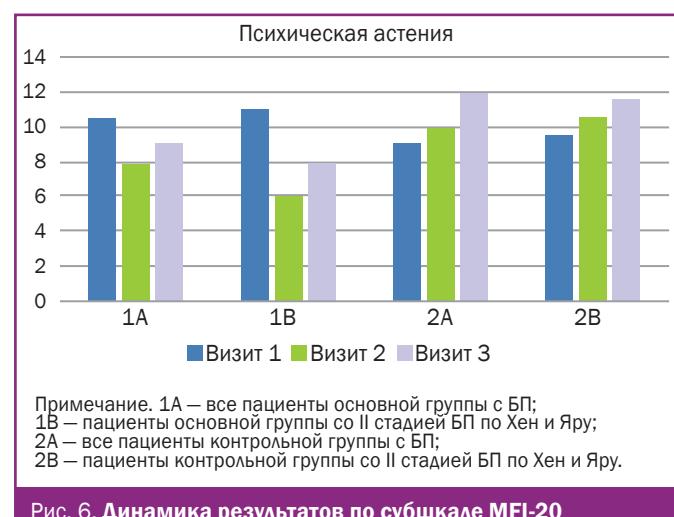


Рис. 6. Динамика результатов по субшкале MFI-20 «психическая астения» [составлено авторами] / Dynamics of results on the subscale MFI-20 "mental asthenia" [compiled by the authors]

жительной, ни отрицательной субъективной динамики, что также не получило статистического подтверждения.

Заключение

Назначение пациентам с БП дополнительной нейрометаболической терапии препаратом Актитропил (фонтуратетам) достоверно приводит к снижению симптомов астении и депрессии, что подтверждается как субъективными, так и объективными данными. Полученный позитивный эффект имеет пролонгированный характер.

Результаты настоящей наблюдательной программы демонстрируют, что препарат Актитропил в суточной дозе 200 мг эффективен в отношении проявлений астенического синдрома и психоэмоциональных нарушений у пациентов с БП различной степени тяжести.

Таким образом, препарат Актитропил может быть рекомендован к применению пациентам с БП в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Feigin V. L., et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // The Lancet Neurology. 2019; 18 (5): 459-480.
2. Кривонос О. В., Амосова Н. А., Смоленцева И. Г., Левин О. С. Эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. Иллариошкина С. Н., Левина О. С. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019. С. 15-33.
[Krivonos O. V., Amosova N. A., Smolentseva I. G., Levin O. S. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease / Pod red. Illarioshkina S. N., Levina O. S. 3-ye izd. M.: MEDpress-inform, 2019. S. 15-33.]
3. Tolosa E., Garrido A., Scholz S. W., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease // The Lancet. Neurology. 2021; 20 (5): 385-397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2).
4. Жукова Н. Г., Жукова И. А., Никитина М. А. Объективные методы оценки немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. 2017. С. 125-130.
[Zhukova N. G., Zhukova I. A., Nikitina M. A. Objective methods for assessing non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. In: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for physicians based on the materials of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with international participation) / Pod red. S. N. Illarioshkina, O. S. Levina. 2017. S. 125-130.]
5. Жукова И. А., Колупаева Е. С., Жукова Н. Г. Болезнь Паркинсона и астенический синдром // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (11): 60 63.
[Zhukova I. A., Kolupayeva Ye. S., Zhukova N. G. Parkinson's disease and asthenic syndrome // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2018; 118 (11): 60 63.]
6. Barone P., Antonini A., Colosimo C., Marconi R., Morgante L., Avarelo T. P., Bottacchi E., et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease // Mov Disord. 2009; 24 (11):1641-1649. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>.
7. Жукова И. А., Гашилова Ф. Ф., Алифирова В. М. Когнитивные и депрессивные нарушения при болезни Паркинсона // Сибирский консилиум. 2007; 5: 12-16.
[Zhukova I. A., Gashilova F. F., Alifirova V. M. Cognitive and depressive disorders in Parkinson's disease // Sibirskiy konsilium. 2007; 5: 12-16.]
8. Smith C. R., Cullen B., Sheridan M. M. P. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: a neuropsychological study // Acta Neurol Scand. 2020; 31. DOI: 10.1111/ane.13226.
9. Rocha R. S. B., De Oliveira Rocha L. S., Pena E. S. M. Analysis of autonomic modulation of heart rate in patients with Parkinson's disease and elderly individuals submitted to game therapy training // Geriatr Gerontol Int. 2018; 18 (1): 20-25. DOI: 10.1111/ggi.13130.
10. Grippo R. M., Güler R. M., Grippo A. D. Dopamine Signaling in Circadian Photoentrainment: Consequences of Desynchrony // Yale J Biol Med. 2019; 92 (2): 271-281.
11. Broen M. P., Leentjens A. F. G., Broen M. P., Hinkle J. T. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2018; 31 (2): 55-62. DOI: 10.1177/0891988718757369.
12. Фёдорова Н. В., Яблонская А. Ю. Современные подходы к коррекции вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона // Уральский мед. журн. 2011; 2: 79-82.
[Fedorova N. V., Yablonskaya A. Yu. Modern approaches to the correction of autonomic disorders in patients with Parkinson's disease // Ural'skiy med. zhurn. 2011; 2: 79-82.]
13. Sauerbier A., Coval I., Rosa-Grilo M. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // Int Rev Neurobiol. 2017; 132: 361-379.
14. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // Parkinsonism and Related Disorders. 2011; 17 (2): 77-83.
15. Rietdijk C. D., Perez-Pardo P., Garssen J. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease // Front Neurol. 2017; 13: 8-37. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037.
16. Wakabayashi K., Mori F., Tanji K. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain // Acta Neuropathol. 2010; 120: 1-12.
17. Sauerbier A., et al. Nonmotor subtypes and Parkinson's disease // Parkinsonism & Related Disorders. 2016; 1 (22): 41-46.
18. Chaudhuri K. R., et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire // Mov Disord. 2010; 25 (6): 704-709.
19. Клинические рекомендации «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма»: стандарты ведения больных для врачей / Всероссийское общество неврологов и др. М., 2022. 301 с.

Актуальная тема

- [Clinical guidelines "Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome": standards of patient management for physicians / Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov i dr. M., 2022. P. 301.]
20. Schiattu G., Friedman J. H., Oakes D., Shulman L., Comella C. L., Marek K., Fahn S.; Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease // Neurology. 2008; 71 (7): 481-485. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324862.29733.69>.
21. Hagell P., Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80 (5): 489-492. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159772>.
22. Spinazzi M., Casarin A., Pertegato V., Salviati L., Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells // Nat Protoc. 2012; 7: 1235-1246. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.058>.
23. Карабанов А. В., Шведков В. В., Иллариошкин С. Н. Опыт применения Фенотропила при болезни Паркинсона // Нервные болезни. 2009; 4: 29-32. [Karabanov A. V., Shvedkov V. V., Illarioshkin S. N. Experience in the use of Phenotropil in Parkinson's disease // Nervnyye bolezni. 2009; 4: 29-32.]
24. Ахапкина В. И., Федин А. И., Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. Атмосфера // Нервные болезни. 2004; 3: 28-32. [Akhapkina V. I., Fedin A. I., Avedisova A. S., Akhakin R. V. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. Atmosphere // Nervnyye bolezni. 2004; 3: 28-32.]
25. Девликамова Ф. И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы // Нервные болезни. 2022; 4: 8-18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>. [Devlikamova F. I. Efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program // Nervnyye bolezni. 2022; 4: 8-18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>]

Сведения об авторах:

Жукова Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; znatali@yandex.ru

Масенко Александра Ярославовна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; masenkosasha@yandex.ru,

Кузнецова Ксения Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; kuzn3tsova@gmail.com

Кичеров Никита Александрович, студент 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; nkicherov1@gmail.com

Жукова Ирина Александровна, к.м.н., доцент, эксперт Центра клинических исследований, заведующая отделением повышенной комфортности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; irina.a.zhukova1@gmail.com

Гапонова Олеся Владимировна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; lesya_gaponova@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; znatali@yandex.ru

Aleksandra Ya. Masenko, PhD student of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; masenkosasha@yandex.ru

Kseniya S. Kuznetsova, 6th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; kuzn3tsova@gmail.com

Nikita A. Kicherov, 6th year student of the pediatric faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; nkicherov1@gmail.com

Irina A. Zhukova, MD, Associate Professor, expert of the Clinical Research Center, Head of the Superior Comfort Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; irina.a.zhukova1@gmail.com

Olesya V. Gaponova, Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; lesya_gaponova@mail.ru

Поступила/Received 02.06.2023

Принята в печать/Accepted 06.06.2023

Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника

Д. В. Егоров, ORCID: 0000-0002-3247-0600, d.egorov@mail.ru

Ю. А. Лазарева, ORCID: 0009-0000-6386-5739, petrovaju@bk.ru

Е. С. Иванюк, ORCID: 0000-0002-2785-6699, oper_hir@mail.ru

П. В. Селиверстов, ORCID: 0000-0001-5623-4226, seliverstov-pv@yandex.ru

Ю. А. Кравчук, ORCID: 0000-0001-8347-0531, kravchuk2003@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации;
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме. В статье представлена информация о местной терапии воспалительных заболеваний кишечника, особенностях применения разных ректальных форм лекарственных препаратов противовоспалительной терапии. Базовым препаратом для лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника являются 5-АСК, применяемые как местно или внутрь, так и в комбинации, в том числе в составе комплексной терапии. Наиболее частой формой начального этапа развития язвенного колита является проктосигмоидит, или левосторонний колит. Все три формы 5-АСК для ректального введения (свечи, клизмы и пена) по данным клинических исследований, в которых оценивалась частота достижения клинической ремиссии проктита, оказались одинаково эффективны. Введение пены месалазина через прямую кишку действует непосредственно на слизистую оболочку конечных отделов кишечника. Благодаря высокой адгезивной способности пены препарат 5-АСК может прилипать к слизистой оболочке, что обеспечивает длительный контакт препарата с пораженным участком кишечника. Кроме того, способная диффундировать пена распространяется из места введения проксимально по ходу толстой кишки, постепенно расширяясь до максимально возможного объема. В то же время длительность контакта (экспозиции) препарата со слизистой кишечника увеличивает эффективность его действия. Небольшой объем однократной дозы ректальной пены, по сравнению с клизмами, способствует лучшей переносимости пациентом и более высокой приверженности лечению. При легком и среднетяжелом течении язвенного проктита, а также левостороннего язвенного колита ректальные препараты 5-АСК являются первой линией терапии. Для распространенного и тотального колита целесообразно использование комбинации ректальной и пероральной форм 5-АСК. Подробные рекомендации врача по введению препарата помогают соблюдать режим лечения и значительно повышают эффективность терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, проктит, колит, месалазин, ректальная пена.

Для цитирования: Егоров Д. В., Лазарева Ю. А., Иванюк Е. С., Селиверстов П. В., Кравчук Ю. А. Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 69-76. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.010

Features of rectal treatment of inflammatory bowel diseases

Denis V. Egorov, ORCID: 0000-0002-3247-0600, d.egorov@mail.ru

Yuliya A. Lazareva, ORCID: 0009-0000-6386-5739, petrovaju@bk.ru

Elena S. Ivanyuk, ORCID: 0000-0002-2785-6699, oper_hir@mail.ru

Pavel V. Seliverstov, ORCID: 0000-0001-5623-4226, seliverstov-pv@yandex.ru

Yuri A. Kravchuk, ORCID: 0000-0001-8347-0531, kravchuk2003@mail.ru

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract. The article provides information on local inflammatory bowel diseases therapy, the peculiarities of the use of various rectal forms of anti-inflammatory drugs. The basic drug for the treatment of patients with inflammatory bowel diseases is 5-ASA, used both topically or orally, and in combination, including as part of complex therapy. The most common form of the initial stage of ulcerative colitis is proctosigmoiditis or left-sided colitis. All three forms of 5-ASA for rectal administration (candles, enemas and foam), according to clinical studies that evaluated the frequency of achieving clinical remission of proctitis, were equally effective. The introduction of mesalazine foam through the rectum acts directly on the mucous membrane of the end parts of the intestine. Due to the high adhesive ability of the foam, the drug 5-ASA can "stick" to the mucous membrane, which ensures long-term contact of the drug with the affected area of the intestine. In addition, the foam, having the ability to diffuse, spreads from the injection site proximally along the course of the colon, gradually expanding to the maximum possible volume. At the same time, the duration of contact (exposure) of the drug with the intestinal mucosa increases the effectiveness of its action. A small volume of a single dose of rectal foam, compared with enemas,

contributes to better patient tolerance and higher adherence to treatment. In mild and moderate course of ulcerative proctitis, as well as left-sided ulcerative colitis, rectal preparations of 5-ASA are the first line of therapy. For common and total colitis, it is advisable to use a combination of rectal and oral forms of 5-ASA. Detailed recommendations of the doctor on the administration of the drug help to comply with the treatment regimen and significantly increase the effectiveness of therapy.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, proctitis, colitis, mesalazine, rectal foam.

For citation: Egorov D. V., Lazareva Yu. A., Ivanyuk E. S., Seliverstov P. V., Kravchuk Yu. A. Features of rectal treatment of inflammatory bowel diseases // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 69-76. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.010

Базовыми для лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-ACK) (рис. 1), применяемые местно и/или внутрь. Препараты 5-ACK не имеют системного эффекта и реализуют свое действие преимущественно локально в кишечнике. Месалазин ингибирует активность нейтрофильной липоксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Месалазин также оказывает антиоксидантное действие, захватывая свободные кислородные радикалы. Важным недавно открытым эффектом месалазина является восстановление нарушенной медиаторами воспаления кишечной париетальной проницаемости за счет индукции перестройки и мембранный локализации соединительных белков и модуляции генов, участвующих в обеспечении плотных кишечных контактов [1].

В связи с культурологическими и личностными особенностями часть пациентов с ВЗК применяют препараты 5-ACK только внутрь. В то же время ректальные формы 5-ACK, такие как свечи, ректальная пена или клизмы, более эффективны, чем пероральные формы, особенно при язвенном проктите и левостороннем язвенном колите (ЯК). В более тяжелых случаях для усиления эффекта ректальной терапии 5-ACK необходимо применение стероидов в форме ректальных пре-

паратов. Эффективность применения 5-ACK в комбинации со стероидами составляет ~70%.

Исключением из вышесказанного являются случаи тяжелого течения колита (тотальный колит), когда местное лечение неэффективно в связи с частым опорожнением кишечника [3, 4].

Помимо ЯК и болезни Крона (БК) ВЗК включают в себя более редкие заболевания – коллагенозный, лимфоцитарный и атипичный микроскопический колиты. ВЗК характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующим течением. БК и ЯК различаются по локализации, макроскопической и гистологической картине.

Особенностью БК является трансмуральное (всех слоев стенки кишечника) сегментарное поражение всех отделов желудочно-кишечного тракта. ЯК, напротив, поражает только слизистую оболочку прямой кишки (за исключением острого тяжелого колита), распространяясь на все отделы толстой кишки в проксимальном направлении (за исключением ретроградного ileita) [5].

Заболеваемость ЯК неуклонно увеличивается во всем мире. Согласно зарубежным данным, она составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Данные о распространенности ЯК в РФ ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и западных регионах. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, но продолжает увеличиваться. Представители европейской расы страдают ЯК чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Первый пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй – в 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [6, 7].

У взрослых ЯК чаще всего развивается в форме проктосигмоидита или левостороннего колита (часто они объединяются термином «дистальный колит»). В данном случае «дистальный» означает, что зона поражения не распространяется дальше селезеночного изгиба. Распределение больных ЯК по степени распространенности поражения следующее: проктосигмоидит – 50-60%, левосторонний колит – 20-30% и только у 20-25% регистрируется распространенный (тотальный) колит. Термин «распространенный колит» применяется в тех случаях, когда поражение распространяется за пределы селезеночного изгиба (рис. 2).

Так как протяженность действия препаратов (клизмы, пена) при ректальном пути введения на ободочную кишку распространяется до селезеночного изгиба, почти у 75% пациентов такой вид лечения оказывает эффект на всем протяжении пораженной кишки. В то же время при тотальном ЯК ректальное лечение, в дополнение к системной терапии, способно контролировать такие клинические проявления, как водянистая или кровавая диарея, основной причиной которых является воспаление дистального отдела толстой кишки. При ЯК воспаление всегда наиболее выражено в прямой кишке [2, 8].

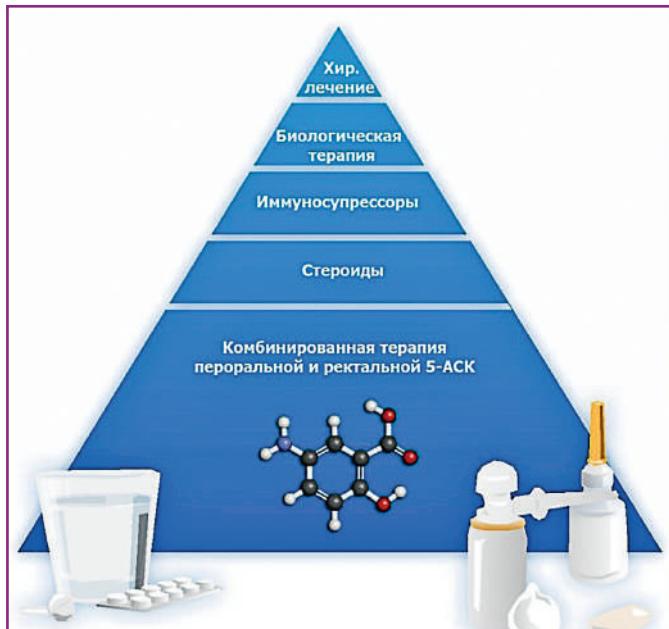
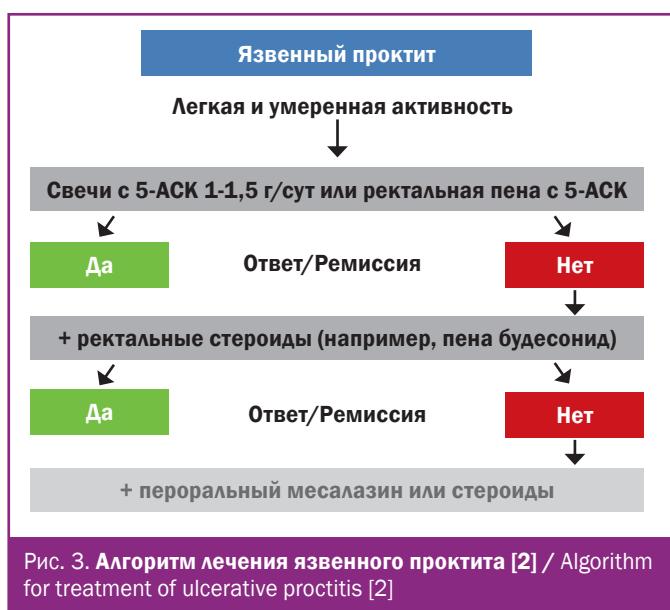


Рис. 1. Этапы лечения язвенного колита [2] / Stages of treatment of ulcerative colitis [2]



Рис. 2. Распределение больных ЯК по степени распространенности поражения [2] / Distribution of patients with ulcerative colitis according to the degree of prevalence of the lesion [2]



У 75% пациентов выявляется дистальная форма заболевания, которая может эффективно лечиться с помощью регионарной терапии.

Язвенный проктит

Лечение язвенного проктита должно начинаться с применения ректальных форм 5-ACK (рис. 3).

Первый в мире препарат ректального месалазина – Салофальк (Salofalk®) – появился в Германии в марте 1984 г. в форме свечей (250 мг). В настоящий момент в РФ представлена полная линейка ректальных форм месалазина – суппозитории (250 и 500 мг), клизмы (2 и 4 г), ректальная пена, выпускаемые компаний «Доктор Фальк Фарма, ГмбХ». Свечи и клизмы Салофальк входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Препаратором выбора при язвенном проктите являются суппозитории с месалазином. При поражении прямой и сигмовидной кишки, а также при частых дефекациях, когда пациенту сложно удерживать суппозитории, применяется пена месалазина. При введении пены месалазина через прямую кишку она действует непосредственно на слизистую конечных отделов толстой кишки. Благодаря высокой адгезивной способности пены препарат может «прилипать»

к слизистой оболочке, что обеспечивает длительный контакт месалазина с воспаленным участком кишки, позволяет избежать преждевременной эвакуации препарата, что особенно важно для пациентов с диареей и тенезмами. Кроме того, пена распространяется из места введения проксимально по ходу толстой кишки, постепенно расширяясь до максимально возможного объема. Сцинтиграфические исследования показали, что в отличие от клизм пена распространяется по кишке более гомогенно и, следовательно, равномернее покрывает воспаленную слизистую. В то же время гомогенность распределения и длительность контакта (экспозиции) препарата со слизистой кишечника увеличивают эффективность его действия [9].

В фазе обострения ректальная пена может назначаться однократно (2 впрыскивания по 1 г) или двукратно (1 впрыскивание по 1 г утром и вечером). В период ремиссии для терапии «выходного дня» доза ректальной пены может быть сокращена вдвое за счет ее высоких адгезивных свойств (1 впрыскивание по 1 г однократно в субботу и воскресенье, альтернатива – по 1 впрыскиванию через день).

Лечение ректальными формами 5-АСК обеспечивает высокую эффективность индукции ремиссии. Так, по данным мультицентрового исследования эффективность свечей месалазина (Салофальк) 500 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 1 раз в сутки в достижении клинической ремиссии составила 90% [10]. Ректальные глюкокортикоиды используют в качестве второй линии терапии у больных язвенным проктитом, если они недостаточно отвечают на ректальное лечение при помощи 5-АСК или у них имеется непереносимость 5-АСК (рис. 3). Если и эта мера оказывается неэффективной, необходима комбинация лечения с пероральной терапией (рис. 3) [7, 11-13].

Истинная непереносимость ректальных препаратов 5-АСК встречается редко. В случае непереносимости конкретной ректальной формы препарата 5-АСК можно подобрать хорошо переносимую другую ректальную форму лекарственного средства [7].

Левосторонний язвенный колит

Лечение левосторонней формы ЯК должно начинаться с ректальной и пероральной форм 5-АСК (рис. 4). В этой ситуации следует использовать препараты в виде клизмы или пены. Начальная доза ректального препарата 5-АСК составляет 1 г в сутки. Имеются клизмы с дозами 2 и 4 г 5-АСК и препараты в виде пены, содержащие по 1 г на введение. При выборе дозы следует учитывать объем препарата, который вводится в кишку. Как правило, чем он больше, тем хуже переносится лечение пациентом. Увеличение вводимого объема приводит к императивному позыву на дефекацию, в связи с чем пациент нередко отказывается от лечения вскоре после его начала. Каждущееся преимущество введения большого объема препарата — увеличение площади покрытия — при этом утрачивается [14].

Объем, обычно используемый для ректального лечения, колеблется между 30 мл для пены и 100 мл для клизм. Экспериментально доказано, что оптимальный объем введения препарата не должен превышать 60 мл, что соответствует клизмам месалазина 4 г. Только в этом случае можно говорить о высокой приверженности пациентов к лечению. Чем тяжелее протекает колит и чем сильнее выражено воспаление слизистой оболочки, тем более вероятно, что больший объем вызовет дискомфорт и позыв к дефекации. Поэтому, чтобы выбрать оптимальное лечение для пациента, важно

Актуальная тема

знат дозу и соответствующий ей объем препарата, применяемый для ректальной терапии [14].

Некоторые особенности способов введения ректальных препаратов

Успешный конечный результат лечения зависит во многом от того, насколько составляющие его элементы будут грамотно разъяснены пациенту. Ректальное введение клизмы должно выполняться в положении пациента лежа на левом боку – это облегчает введение аппликатора. Сразу же после ректального введения препарата пациент должен оставаться в положении лежа на левом боку или животе в течение 20-30 минут. При вертикализации пациента непосредственно после ректального введения препарат окажется исключительно в прямой кишке и вызовет сильный позыв к дефекации. При сохранении пациентом горизонтального положения на левом боку или на животе препарат, напротив, распределится равномерно по всему левому отделу толстой кишки («текущее вверх»). Проведенные сцинтиграфические исследования свидетельствуют о том, что ректальный препарат после введения полноценно распределяется в течение 30 минут [3].

Наиболее оптимальным временем суток для введения ректальных препаратов является вечер, когда у больного есть возможность полежать необходимое для полноценного клинического эффекта количество времени. По данным исследований, нет необходимости держать препарат в виде пены или клизмы в кишечнике в течение всей ночи. Необходимо объяснить пациенту, что для эффективной терапии нет необходимости в заполнении кишечника лекарственным средством в течение нескольких часов «подобно резервуару», а достаточно лишь дождаться необходимого покрытия слизистой оболочки кишечника.

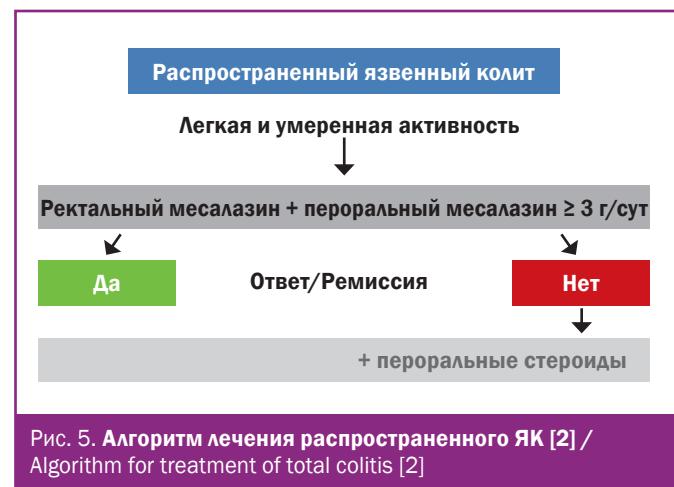
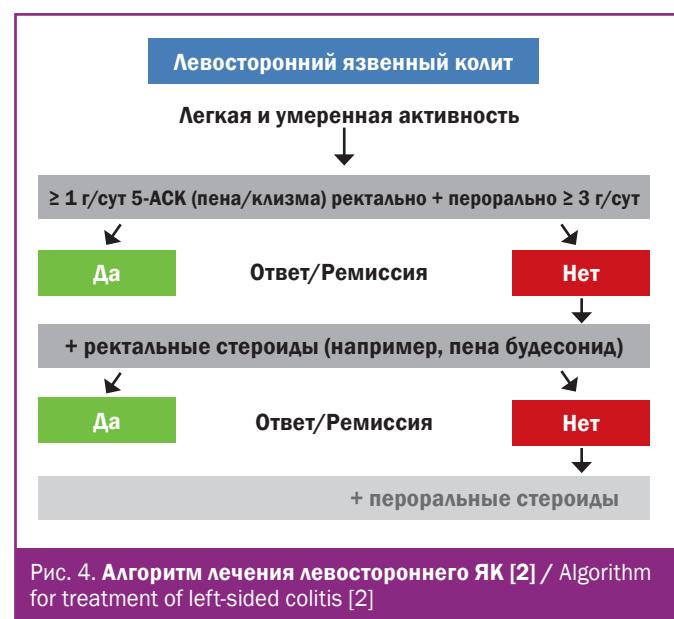
Так как лекарственное средство чаще всего назначается в жидкой форме, многие пациенты боятся, что это вызовет недержание кала во время сна и подтекание жидкости или стула в постель. Это приводит к нервному напряжению и ухудшению качества сна, результатом чего становится неудовлетворенность лечением. Таким пациентам целесообразно посоветовать посетить туалет вечером перед сном, чтобы освободиться от остатков жидкости.

Для пациентов, способных удерживать ректальный препарат лишь в течение короткого периода времени, может быть полезным прием 2 мг лоперамида за 30-60 минут до введения ректальной пены или клизмы.

Перед назначением ректальной пены важно объяснить пациенту, как правильно ее применять:

- при введении баллон обязательно должен быть повернут вверх дном, только в таком положении препарат будет вводиться правильно и в полном объеме;
- чтобы ввести дозу препарата, необходимо нажать на колпачок баллона до упора, а затем медленно отпустить. Пена высвобождается в прямую кишку в тот момент, когда происходит не надавливание, а отпускание колпачка. Чем медленнее отпускается колпачок, тем комфортнее будет введение;
- после введения необходимо подождать 10-15 секунд, чтобы пена распространилась по кишке, затем медленно извлечь аппликатор.

При сохранении симптомов, несмотря на адекватную ректальную монотерапию препаратами 5-АСК, пациентам с левосторонним ЯК необходимо усилить ректальное лечение ректальными глюкокортикоидами (пена будесонида, клизма с гидрокортизоном) [3, 15, 16, 35] (рис. 4).



Комбинированное лечение пероральными и ректальными формами препаратов 5-АСК показано не только при дистальном колите, но также и при распространенном ЯК. У пациентов с дистальным ЯК комбинация препаратов приводит к значительному уменьшению симптоматики в 88% случаев, в то время как монотерапия 4 г ректальной формы 5-АСК позволяет добиться улучшения только у 54% пациентов. Комбинированное лечение пероральной и ректальной 5-АСК существенно повышает шансы достичь ремиссии, обеспечивая эффект почти у 90% пациентов и более чем в 2 раза сокращая время до наступления ремиссии (11,9 дня vs 25,5 дня при пероральной монотерапии; $p = 0,002$). Комбинированная терапия приводит также к более быстрому прекращению ректального кровотечения. Доля пациентов без ректального кровотечения через 6 недель комбинированной терапии месалазином достигает 95% (по сравнению с 56% и 36% пациентов на ректальной или пероральной монотерапии 5-АСК соответственно; $p < 0,05$ для обоих случаев) [17]. У пациентов, рефрактерных к пероральной терапии 5-АСК, добавление ректальных форм месалазина существенно повышает эффективность [11, 18-20].

Распространенный колит, тотальный колит

Для пациентов с распространенным ЯК или тотальным колитом первоначальная стратегия лечения заключается в комбинированной терапии пероральной и ректальной формами 5-ACK (рис. 5). Несмотря на то, что при ректальном введении препарат не может достичь правого изгиба ободочной кишки, комбинированная терапия оказывает лечебное воздействие на дистальное воспаление (особенно в прямой кишке), которое является основной причиной формирования таких симптомов, как кровотечение и диарея. Однако у пациентов с выраженной диареей, плохо переносящих ректальное лечение, такой подход может быть применен не во всех случаях [19]. При распространенном ЯК комбинированное лечение также более эффективно (как клинически, так и экономически), чем монотерапия пероральной 5-ACK [13, 18]. Однако стоит отметить, что эффективность монотерапии пероральным месалазином у пациентов с распространенным или тотальным колитом во многом зависит от профиля высвобождения 5-ACK и сильно варьирует: от 34-43% (частота клинической ремиссии) при применении Пентасы [21] до 71-73% при применении таблеток или гранул Салофалька [22]. Тем не менее даже при терапии гранулами Салофалька, эффективно высвобождающими месалазин на всем протяжении толстой кишки, дополнительное назначение ректальных форм может обеспечить так называемую турборемиссию, то есть более быстрое (раннее) наступление клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии [8, 20].

Если комбинации пероральной и ректальной 5-ACK недостаточно для больного тотальным колитом, необходимо использовать системные глюкокортикоиды (рис. 5). В случае распространенного ЯК системные глюкокортикоиды должны быть использованы на более ранней стадии, по сравнению с левосторонним колитом [12, 14].

Тяжелые формы ЯК должны первоначально лечиться внутривенными глюкокортикоидами. При частоте диареи более 10 эпизодов в сутки, перорально назначаемые препараты практически не абсорбируются. Ректальное лечение при

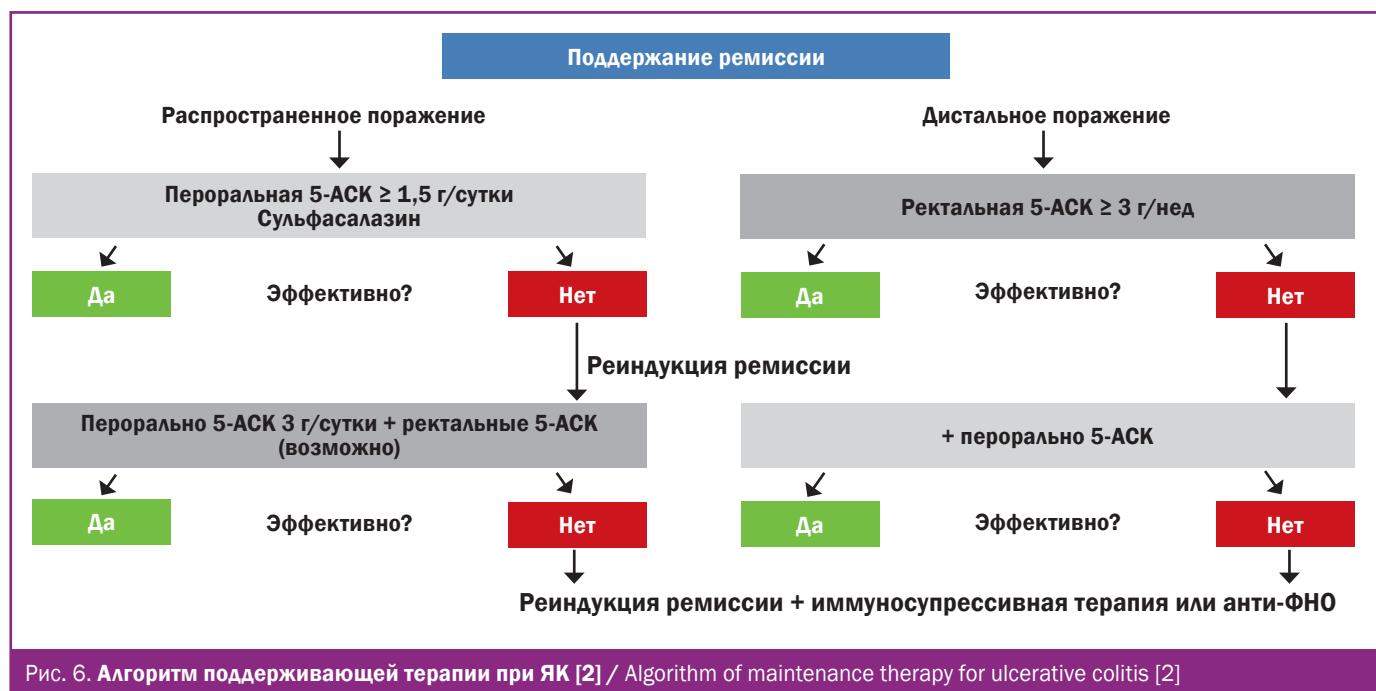
тяжелых формах ЯК также окажет лишь незначительный эффект. Однако его можно начинать, как только сократится частота диареи.

Если пациент в состоянии удерживать ректальные препараты в виде пены или клизмы более 20 минут, такое лечение оправдано у пациентов с тотальным ЯК. Однако некоторые обзоры данных не рекомендуют проводить местное лечение при тяжелом ЯК, так как оно может усилить симптоматику – спастические боли в животе, неотложные позывы к дефекации и диарею. Это необходимо иметь в виду и адаптировать лечение к каждому конкретному случаю [14].

Ректальное лечение для поддержания ремиссии при язвенном проктите и левостороннем колите

При язвенном проктите и левостороннем колите ректальные препараты 5-ACK, по-видимому, даже более эффективны в поддержании ремиссии, чем пероральные препараты 5-ACK. (рис. 6, правая часть). В соответствии с исследованиями, посвященными поддержанию ремиссии ЯК, большинство пациентов может применять ректальные препараты не ежедневно, а один раз в три дня. Дополнительное назначение ректального месалазина всего лишь 2 раза в неделю по выходным существенно превосходило по эффективности пероральную монотерапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем в 4 раза (с 77% до 18%) [23]. Следует отметить и экономическую доступность такого подхода для пациентов. Так, одного баллона ректальной пены при применении в режиме терапии выходного дня (1 г 2 раза в неделю) хватит на 2 месяца.

Можно назначить пациентам ежемесячное лечение в течение 7-10 дней в начале каждого месяца, либо 2 или 3 раза в неделю [9, 14, 24-26]. Кроме того, при поддержании ремиссии дозозависимый эффект ректальной 5-ACK полностью не доказан. По-видимому, для поддержания ремиссии достаточно ректального введения 1 г 5-ACK [14, 18, 25]. Стоит также принимать во внимание, что эффективность терапии месалазином зависит от концентрации активного вещества как в слизистой, так и в просвете кишки. В исследовании М. Т. Римро было показано, что концентрация месалазина



в слизистой прямой кишки значительно выше при ежедневном введении по сравнению с режимом через день или 1 раз в 3 дня [27]. Поэтому у пациентов с частыми рецидивами или недостаточной приверженностью режим применения свечей месалазина 500 мг ежедневно на ночь может быть более эффективен в поддержании ремиссии.

Эффективность ректального лечения в достижении заживления слизистой оболочки при ЯК

Важнейшая цель лечения ЯК – заживление слизистой оболочки, которое ассоциировано не только с существенным уменьшением риска рецидивов и колэктомии, но и уменьшением риска возникновения колоректального рака. Эффективность заживления слизистой оболочки на фоне терапии ректальной 5-АСК была недавно подтверждена ретроспективным анализом ранее опубликованных исследований [5, 8]. Так, по данным мультицентрового исследования эффективность свечей месалазина (Салофальк) 500 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 1 раз в сутки в достижении эндоскопической ремиссии составила 86% [10]. Сравнимые результаты получены у пациентов с активным дистальным ЯК и при применении ректальной пены Салофальк [14]. Кроме того, по данным Кохрейновского обзора [28] ректальный месалазин высокоэффективен в достижении гистологического заживления при ЯК – отношение шансов 6,28 (95% ДИ 2,74-14,40; $p < 0,0001$). Поэтому при переходе на поддерживающую дозу ректального и перорального месалазина необходимо убедиться в наступлении эндоскопической ремиссии, поскольку, по современным критериям эффективности терапии, пока не произошло заживление слизистой – ремиссия не достигнута [2].

Соблюдение пациентом рекомендованного режима ректального лечения

Будет ли пациент соблюдать рекомендованный режим ректального лечения ЯК, всегда вызывает вопрос у лечащего врача. Тем не менее ряд проведенных исследований в отношении частоты нарушения режима лечения больными ЯК показал отсутствие разницы между ректальным и пероральным лечением. Было установлено, что частота нарушения пациентами рекомендованного режима лечения может достигать 60%. Кроме того, было установлено, что большинство больных ЯК, у которых отмечался в последующем рецидив (обострение) заболевания, после достижения ремиссии прекращали поддерживающую терапию [29].

Соблюдение рекомендованного режима лечения с целью поддержания ремиссии всегда представляет намного большую проблему, чем режима лечения активного обострения, что нетрудно понять. Причинами неадекватного соблюдения рекомендованного режима лечения является целый ряд факторов. В исследованиях, посвященных этому вопросу, пациенты сообщали, что просто «забывали» принимать свои препараты, или объясняли низкую приверженность рекомендованному лечению необходимостью использования ректальных препаратов (65%), а также «напряженным образом жизни». Наиболее частой причиной несоблюдения больным поддерживающей терапии является необходимость приема дозы препарата в середине дня, что еще раз подчеркивает важность обучения пациентов [29-31].

Подробная информация и объяснение сути терапии пациенту важны для соблюдения режима лечения

Из имеющихся обзорных статей следует, что явное большинство пациентов (80%) предпочитали пероральный прием

препарата в качестве поддерживающей терапии. В то же время большинство пациентов с ЯК соглашались на использование ректальных форм препаратов, когда их преимущества были им детально объяснены. Наиболее часто упоминаемой пациентами причиной, которая мешает продолжению ректального лечения, являются неотложные позывы к дефекации. Результаты исследования, проведенного в Испании, свидетельствуют об очень хорошей переносимости 5-АСК в виде ректальных свечей. Большинство пациентов также нашли их наиболее подходящими для лечения в течение года с целью сохранения ремиссии. Для клизм, как уже упоминалось, интенсивность неотложного позыва к дефекации коррелирует с объемом вводимого препарата. Это также объясняет, почему большинство пациентов в клинической практике и исследованиях предпочитают препарат в виде пены меньшего объема [3, 4, 12, 17, 22, 32-34].

Практические рекомендации по применению ректальной терапии у пациентов с ЯК:

- При легком и среднетяжелом течении язвенного проктита, а также левостороннего ЯК ректальные препараты 5-АСК являются первой линией терапии.
- При проктите следует применять свечи или пену месалазина, при левостороннем и тотальном колите – пену или клизмы.
- При распространенном и тотальном колите целесообразно использование комбинации ректальной и пероральной форм 5-АСК.
- Подробные рекомендации врача по введению препарата помогают соблюдать режим лечения, а значит, повышают эффективность терапии.
- Для повышения переносимости ректальной терапии пациентам следует предложить полежать на животе в течение 30 минут после введения препарата; принять 2 мг лоперамида за час до ректального введения препарата; вводить препарат ректально после естественного опорожнения кишки; проводить ректальную терапию вечером или на ночь.
- Если ректальное лечение недостаточно эффективно, оно должно не отменяться, а усиливаться дополнительными препаратами. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Khare V., Krnjic A., Frick A., et al. Mesalamine and azathioprine modulate junctional complexes and restore epithelial barrier function in intestinal inflammation // Sci Rep. 2019; 9: 2842.
2. Фрай П., Роглер Г., Головенко А. О., Ситкин С. И. Ректальная терапия воспалительных заболеваний кишечника. М.: Прима Принт, 2017. 28 с.: ил. ISBN 978-5-9500690-0-0.
3. Frei P., Rogler G., Golovenko A. O., Sitkin S. I. Rectal therapy for inflammatory bowel disease. M.: Prima Print, 2017. P. 28.: il. ISBN 978-5-9500690-0-0.]
4. Marshall J. K., Irvine E. J. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 (3): 293-300.
5. D'Arienzo A., Panarese A., D'Armiento FP., Lancia C., Quattrone P., Giannattasio F., et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial // Am J Gastroenterol. 1990; 85 (9): 1079-1082.
5. Шелыгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Белоусова Е. А., Решетов И. В., Маев И. В., Ачкасов С. И., Абдулганиева Д. И., Алексеева, Бакулин И. Г.,

- Барышева О. Ю., Болихов К. В., Варданян А. В., Веселов А. В., Веселов В. В., Головенко О. В., Губонина И. В., Денисенко В. Л., Долгушина А. И., Кашников В. Н., Князев О. В., Костенко Н. В., Лахин А. В., Макарчук П. А., Москалев А. И., Нанаева Б. А., Никитин И. Г., Никитина Н. В., Одинцова А. Х., Омельяновский В. В., Ощепков А. В., Павленко В. В., Полуэктова Е. А., Ситкин С. И., Суников О. И., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Тимербулатов В. М., Успенская Ю. Б., Фролов С. А., Хлынова О. В., Чашкова Е. Ю., Чеснокова О. В., Шапина М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Шкурко Т. В., Щукина О. Б. Язвенный колит (К51), взрослые. // Колопроктология. 2023; 1 (59): 10-44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
- [Shelygin Yu. A., Ivashkin V. T., Belousova E. A., Reshetov I. V., Maev I. V., Achkasov S. I., Abdulganiyeva D. I., Alekseeva O. A., Bakulin I. G., Barysheva O. Yu., Bolioh V. V., Vardanyan A. V., Veselov A. V., Veselov V. V., Golovenko O. V., Gubonina I. V., Denisenko V. L., Dolgushina A. I., Kashnikov V. N., Knyazev O. V., Kostenko N. V., Lahn A. V., Makarchuk P. A., Moskalev A. I., Nanaeva B. A., Nikitin I. G., Nikitina N. V., Odincova A. H., Omel'yanovskij V. V., Oshchepkov A. V., Pavlenko V. V., Poluektova E. A., Sitkin S. I., Sushkov O. I., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Timerbulatov V. M., Uspenskaya Yu. B., Frolov S. A., Hlynova O. V., CHashkova E. Yu., CHesnokova O. V., Shapina M. V., Sheptulin A. A., Shifrin O. S., Shkurko T. V., Shchukina O. B. Ulcerative colitis (К51), adults. Koloproktология. 2023; 1 (59): 10-44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.]
6. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2011; 140: 1785-1794.
7. Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П., Алексеенко С. А. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445-463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- [Belousova Ye. A., Abdulganiyeva D. I., Alekseeva O. P., Alekseyenko S. A. и соавт. Socio-demographic characteristics, course features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. Results of two multicenter studies // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018; 46 (5): 445-463. [https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.\]](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
8. Круис В., Ситкин С. И. Заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника: Влияние месалазина и различных механизмов его действия на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите. М.: Форте прнт, 2013. 36 с.
- [Kruis V., Sitkin S. I. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: Effect of mesalazine and its various mechanisms of action on intestinal mucosal healing in ulcerative colitis. M.: Forte print, 2013. P. 36.]
9. Marshall J. K., Thabane M., Steinhart A. H., Newman J. R., Anand A., Irvine E. J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst Rev. 2010; (1): CD004115.
10. Andus T., Kocjan A., Müser M., Baranovsky A., Mikhailova T. L., Zvyagintseva T. D., Dorofeyev A. E., Lozynskyy Y. S., Cascorbi I., Stolte M., Vieth M., Dilger K., Mohrbacher R., Greinwald R. International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis // Inflamm Bowel Dis. 2010; 16 (11): 1947-1956. DOI: 10.1002/ibd.21258. PMID: 20310020.
11. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., Kucharzik T., Molnár T., Raine T., Sebastian S., de Sousa H. T., Dignass A., Carbonnel F. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // J Crohns Colitis. 2017; 11 (7): 769-784.
12. Бакулин И. Г., Авалуева Е. В., Сказыбаева Е. В., Скалинская М. И., Ситкин С. И., Оганезова И. А., Назаренко Л. И., Жигалова Т. Н., Захарова Н. В., Журавлева М. С. Воспалительные заболевания кишечника: Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. М.: СПб.: ООО «Группа Ремедиум», 2018. 80 с. ISBN: 978-5-906499-38-7.
- [Bakulin I. G., Avaluyeva Ye. B., Skazyvayeva Ye. V., Skalinskaya M. I., Sitkin S. I., Oganezova I. A., Nazarenko L. I., Zhigalova T. N., Zakharova N. V., Zhuravleva M. S. Inflammatory bowel disease: A pocket guide for physicians in the management of patients with inflammatory bowel disease. M. SPb.: OOO "Gruppa Remedium", 2018. 80 s. ISBN: 978-5-906499-38-7.]
13. Connolly M. P., Nielsen S. K., Currie C. J., Marteau P., Probert C. S., Travis S. P. An economic evaluation comparing concomitant oral and topical mesalazine versus oral mesalazine alone in mild-to-moderately active ulcerative colitis based on results from randomised controlled trial // J Crohns Colitis. 2009; 3 (3): 168-74.
14. Pokrotnieks J., Marlicz K., Paradowski L., Margus B., Zaborowski P., Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14 (9): 1191-1198.
15. Gross V., Bar-Meir S., Lavy A., Mickisch O., Tulassay Z., Pronai L., et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis // Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (2): 303-312.
16. Pokrotnieks J., Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis-with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. J Gastroenterol. 2018 Jun; 53(6):799-800. doi: 10.1007/s00535-018-1458-y.
17. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J., et al. A doubleblind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis // Am J Gastroenterol. 1997; 92 (10): 1867-1871.
18. Ford A. C., Khan K. J., Achkar J. P., Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis // Am J Gastroenterol. 2012; 107 (2): 167-76; author reply 177.
19. D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M. C., Sturniolo G. C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // World J Gastroenterol. 2013; 19 (34): 5665-5670.
20. Разенак Й., Ситкин С. И. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство. 7-е изд-е, перераб. и доп. М.: Форте прнт, 2014. 108 с.
- [Razenak Y., Sitkin S. I. Inflammatory bowel disease: a practical guide. 7-ye izd-ye, pererab. i dop. M.: Forte print, 2014. P. 108.]
21. Marteau P., Probert C. S., Lindgren S., Gassul M., Tan T. G., Dignass A., et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalamine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study // Gut. 2005; 54 (7): 960-965.
22. Leifeld L., Pfützer R., Morgenstern J., Gibson P. R., Marakhouski Y., Greinwald R., Mueller R., Kruis W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalamine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34 (9): 1115-1122.
23. Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S., Takahashi S., Takahashi H., Iwabuchi M., Takahashi S., Kinouchi Y., Hiwatashi N., Tsuji I., Shimosegawa T. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalamine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study // Inflamm Bowel Dis. 2007; 13 (9): 1115-1112.
24. Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J. F., Allez M., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis

- and management of ulcerative colitis part 2: current management // *J Crohns Colitis*. 2012; 6 (10): 991-1030.
25. *Marshall J. K., Irvine E. J.* Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis // *Gut*. 1997; 40 (6): 775-781.
26. *Bar-Meir S., Fidder H. H., Faszczyk M., Bianchi Porro G., Sturniolo G. C., Mickisch O., Müller R., Greinwald R., Chowers Y., Grobela V.* International Budesonide Study Group. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis // *Dis Colon Rectum*. 2003; 46 (7): 929-936.
27. *Pimpo M. T., Galletti B., Palumbo G., Viscido A., Gentile P., Caprilli R., Frieri G.* Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration // *J Crohns Colitis*. 2010; 4 (1): 102-5. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.08.003. Epub 2009 Oct 9. PMID: 21122491.
28. *Marshall J. K., Thabane M., Steinhart A. H., Newman J. R., Anand A., Irvine E. J.* Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD004115. DOI: 10.1002/14651858.CD004115.pub2. PMID: 20091560.
29. *Richter J. M., Arshi N. K., Oster G.* Oral 5-Aminosalicylate, Mesalamine Suppository, and Mesalamine Enema as Initial Therapy for Ulcerative Proctitis in Clinical Practice with Quality of Care Implications // *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 6928710.
30. *Casellas F., Vaquero E., Armengol J. R., Malagelada J. R.* Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis // *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (28): 2343-2346.
31. *Gross V., Bunganic I., Belousova E. A., Mikhailova T. L., Kupcinskas L., Kiudelis G., Tulassay Z., Gabalec L., Dorofeyev A. E., Derova J., Dilger K., Greinwald R., Mueller R.* International BUC-57 Study Group. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial // *J Crohns Colitis*. 2011; 5 (2): 129-138.
32. *Eliakim R., Tulassay Z., Kupcinskas L., Adamonis K., Pokrotnieks J., Bar-Meir S., Lavy A., Mueller R., Greinwald R., Chermesh I., Gross V.* International Salofalk Foam Study Group. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26 (9): 1237-1249.
33. *Mulder C. J., Fockens P., Meijer J. W., van der Heide H., Wiltink E. H., Tytgat G. N.* Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8 (6): 549-553.
34. *Levine A., Yerushalmi B., Kori M., Broide E., Mozer-Glassberg Y., Shaoul R., Kolho K. L., Shteyer E., Shamaly H., Ledder O., Cohen S., Peleg S., Sarbagili Shabat C., Focht G., Shachmon E., Boaz M., On A., Turner D.* Mesalamine enemas for induction of remission in oral mesalamine refractory pediatric ulcerative colitis: a prospective cohort study // *J Crohns Colitis*. 2017 Mar 23.
35. *Bosworth B. P., Sandborn W. J., Rubin D. T., Harper J. R.* Baseline Oral 5-ASA Use and Efficacy and Safety of Budesonide Foam in Patients with Ulcerative Proctitis and Ulcerative Proctosigmoiditis: Analysis of 2 Phase 3 Studies // *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22 (8): 1881-1886.

Сведения об авторах:

Егоров Денис Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; d.egorov@mail.ru

Лазарева Юлия Анатольевна, преподаватель 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; petrovaju@bk.ru

Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., гастроэнтеролог, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; oper_hir@mail.ru

Селивёрстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Кравчук Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; kravchuk2003@mail.ru

Information about the authors:

Denis V. Egorov, MD, senior lecturer of the 2 Department of Advanced Therapy for Physicians at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; d.egorov@mail.ru

Yuliya A. Lazareva, lecturer of the 2 Department of Advanced Therapy for Physicians at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; petrovaju@bk.ru

Elena S. Ivanyuk, MD, gastroenterologist, Associate Professor of the 2 Department of Advanced Therapy for Physicians at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; oper_hir@mail.ru

Pavel V. Seliverstov, MD, Associate Professor of the 2 Department of Advanced Therapy for Physicians at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Yuri A. Kravchuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the 2 Department of Advanced Therapy for Physicians at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; kravchuk2003@mail.ru

Поступила/Received 15.05.2023

Принята в печать/Accepted 18.05.2023



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Гранулы
500 мг
и 1000 мг



Таблетки
250 мг
и 500 мг



Свечи
250 мг
и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл
и 4 г/60 мл

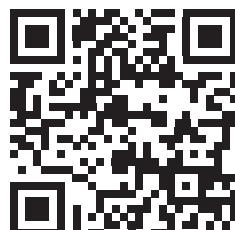


Ректальная
пена
1 г

- Первая линия терапии при язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания
- Включен в перечень ЖНВЛП



Эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



реклама

Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний

Д. Д. Кешикова, ORCID: 0000-0002-6143-3825, Daria.Keshikova@gmail.com

О. К. Ольшевская, ORCID: 0000-0002-7159-1763, olshevskajao00@gmail.com

Л. Д. Хидирова, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila73@mail.ru

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

Резюме. Проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной эндотелиальной дисфункции в климактерическом периоде и развитию сердечно-сосудистых осложнений. Учитывались публикации не старше 5 лет в специализированных медицинских журналах и руководствах. Проблеме изучения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин менопаузального периода посвящено немало работ, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью женщин от данной патологии в этом возрастном периоде. Вместе с тем гормональные изменения у женщин начинаются достаточно рано, еще за несколько лет до угасания функции яичников и наступления менопаузы, что приводит к широкому спектру метаболических и сосудистых изменений, существенно увеличивающих сердечно-сосудистый риск. В обзоре приведены клинические исследования, демонстрирующие функционирование сосудистого эндотелия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при гормональной дисфункции у женщин. Представлена работа однослоистого пластика плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающего внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей, как полноценного органа, который участвует в регуляции многих процессов в организме. Большое количество факторов как внутренней, так и внешней среды влияют на патогенетические процессы в эндотелиальной ткани, что делает изучение ее дисфункции еще более актуальной. Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль «контролера» основных функций эндотелия принадлежит эндотелиальному фактору релаксации или оксиду азота. Именно это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. Оксид азота не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами. Таким образом, оксид азота является базовым фактором антиатерогенеза и зависит от активности эстрогенов. Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в патогенезе развития атеросклероза, гипертонической болезни, тромбозов, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом русле женщин в период гормональной перестройки, необходимо для стратификации рисков и разработки новых методов патогенетического лечения.

Ключевые слова: климактерический синдром, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, гипоэстрогения, дислипидемия, гипергликемия.

Для цитирования: Кешикова Д. Д., Ольшевская О. К., Хидирова Л. Д. Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 78-82. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.011

Endothelial dysfunction as the main component of menopausal syndrome and cardiovascular diseases

Darya D. Keshikova, ORCID: 0000-0002-6143-3825, Daria.Keshikova@gmail.com

Olga K. Olshevskaya, ORCID: 0000-0002-7159-1763, olshevskajao00@gmail.com

Ludmila D. Khidirova, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila73@mail.ru

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

Abstract. A review of modern Russian and foreign, predominantly English-language, literature on endothelial dysfunction in menopause and the development of cardiovascular complications was carried out. Publications not older than 5 years published in specialized medical journals and manuals were taken into account. A lot of works are devoted to the problem of studying cardiovascular diseases in menopausal women, which is due to the high incidence and mortality of women from cardiovascular diseases in this age period. However, hormonal

changes in women begin quite early, several years before ovarian failure and menopause, which leads to a wide range of metabolic and vascular changes that significantly increase cardiovascular risk. The review presents clinical studies demonstrating the functioning of the vascular endothelium and the risk of developing cardiovascular diseases in women with hormonal dysfunction. The work of a single-layer layer of squamous cells of mesenchymal origin, lining the inner surface of blood and lymph vessels, heart cavities, as a full-fledged organ, which is involved in the regulation of many processes in the body, is presented. A large number of factors, both internal and external, affect pathogenetic processes in endothelial tissue, which makes the study of its dysfunction even more relevant. Of all the factors synthesized by the endothelium, the role of the "controller" of the main functions of the endothelium belongs to the endothelial relaxation factor or nitric oxide. It is this compound that regulates the activity and sequence of "launching" of all other biologically active substances produced by the endothelium. Nitric oxide not only causes vasodilation, but also blocks the proliferation of smooth muscle cells, prevents the adhesion of blood cells and has antiplatelet properties. Thus, nitric oxide is a basic factor in anti-atherogenic activity and depends on the activity of estrogens. According to modern concepts, endothelial dysfunction occupies a key place in the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension, thrombosis, chronic heart failure, and diabetes mellitus. Understanding the mechanisms underlying age-related pathophysiological changes in the vascular bed of women during hormonal changes is necessary for risk stratification and the development of new methods of pathogenetic treatment.

Keywords: climacteric syndrome, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, hypoestrogenism, dyslipidemia, hyperglycemia.

For citation: Keshikova D. D., Olshevskaya O. K., Khidirova L. D. *Endothelial dysfunction as the main component of menopausal syndrome and cardiovascular diseases* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 78-82. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.011

В связи с наблюдающейся в настоящее время тенденцией к увеличению продолжительности жизни женщина, проживающая естественную менопаузу, проводит не менее одной трети жизни в гипоэстрогенном состоянии. Хотя своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, долгосрочные последствия гипоэстрогенов обусловливают повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне формирования ожирения и связанных с ним метаболических осложнений. Согласно данным исследования средний возраст наступления менопаузы в мире составляет 48,8 года, а в России он варьирует в пределах от 49 до 51 года [1].

До недавнего времени большинство многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводилось в основном среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности, а рекомендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий, но сейчас ситуация кардинально меняется. Определены существенные отличия эпидемиологии, клинической картины, динамики развития и прогноза ССЗ у женщин, во многом из-за более позднего (на ~10 лет) их развития по сравнению с мужчинами, когда сопутствующие хронические заболевания могут маскировать клиническую картину и затруднять диагностику [2-4].

Решение проблемы позднего выявления ССЗ у женщин остается одной из основных задач наших дней, значение которой будет лишь возрастать. Инволюция яичников обусловлена снижением уровней ингибина В и характеризуется гипоэстрогенией. В настоящее время доказано, что до снижения секреции эстрогенов яичниками отмечается угнетение синтеза прогестагенов и андрогенов (дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона), что сопровождается активацией обратной связи и гиперпродукцией лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ). Совокупность изменений, связанных с прогрессирующими дефицитом половых гормонов в период климактерия, объединяется термином «климактерический синдром». Одно из проявлений климактерического синдрома – эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3].

В настоящее время признана роль эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза, регуляции миграции и пролиферации клеток гладких мышц, поддержании коагулянтной

и фибринолитической активности, обеспечении баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, а также в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов. Одной из основных функций эндотелия является синтез ряда биологически активных веществ, определяющих целостную работу системы кровообращения [3, 6]. По механизму действия они делятся следующим образом:

1) вазодилататоры – оксид азота (NO), аденоzin, простациклин (PG I2), С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполиризующий фактор (endothelium derived relaxing factor – EDRF) и вазоконстрикторы – эндотелин-1, простагландины (тромбоксан TXA2, простагландин H2) и ангиотензин II;

2) факторы роста (ФР) – эндотелиальный, тромбоцитарный, ФР фибробластов, ангиотензин II, гепариноподобные ингибиторы роста;

3) медиаторы воспаления – белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1);

4) молекулы адгезии – VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule – молекула адгезии сосудистых клеток), ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule – молекула межклеточной адгезии), селектины; антикоагулянтные факторы – оксид азота, простациклин (PG I2), тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин; прокоагулянтные факторы – тромбин, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор фон Виллебранда (vWF) [3, 4].

Таким образом, ЭД характеризуется генерализованным нарушением равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов, синтезируемых эндотелием, – с другой. Доказано, что ЭД является универсальным неспецифическим звеном в патогенезе большинства ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, первичную артериальную гипертензию, инфаркты, инсульты. В настоящее время выделяют четыре типовые формы дисфункции эндотелия – вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, антиогенную [4]. При дефиците эстрогенов в менопаузе реализуются все вышеупомянутые формы дисфункции эндотелия, связанные с повышением уровней гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоксана АII и снижением инсулиноподобного фактора, гормона роста, синтеза оксида азота (NO) и простациклина в стенках артерий [4, 5].

Эстроген-обусловленное нарушение вазомоторной функции эндотелия

Один из основных механизмов вазодилатации под действием эстрadiола – экспрессия NO-синтазы, которая осуществляется геномными и негеномными путями. NO является внутриклеточным «мессенджером», который регулирует:

- периферическое сопротивление, артериальное давление (АД) и распределение кровотока в сосудистой сети;
- базальный тонус сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний;
- реакцию кардиомиоцитов на адренергические и холинергические стимулы, оказывая прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда.

NO оказывает противовоспалительные эффекты, которые реализуются путем снижения синтеза и экспрессии цитокинов и молекул адгезии, тормозит агрегацию тромбоцитов и ингибирует их адгезию, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [4, 5].

Самым сильным вазоконстриктором, образующимся в организме, является эндотелин. В норме эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессином. Эффекты эндотелинов определяются свойствами рецепторов, с которыми они соединяются. При воздействии на ETA-рецепторы, расположенные на мышечных клетках сосудов, происходит сокращение сосудов. В то же время активация ETB-рецепторов эндотелия стимулирует синтез NO. Таким образом, эндотелин способен оказывать как вазоконстрикторное действие, так и принимать участие в контроле за секрецией NO, альдостерона, вазопрессина и адреномедуллина [6]. Эндотелин потенцирует процессы роста и дифференцировки тканей [3, 4]. При дефиците женских половых гормонов происходит снижение синтеза NO, что является одним из факторов риска развития ремоделирования левых камер сердца.

Развивающаяся диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) рассматривается как следствие снижения релаксации и повышения жесткости его миокарда. Это в свою очередь объясняет более высокие цифры АД в данной группе больных. Повышенная концентрация эндотелина-1 ассоциируется с большей выраженностью клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), изменением параметров сердечной и центральной гемодинамики, выраженной легочной гипертензией. Концентрация семейства эндотелинов в плазме является потенциальным маркером нейрогуморальных расстройств при ХСН [3, 4].

Эстроген снижает активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Основная часть АПФ располагается на эндотелии сосудов [7]. При гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ПФ ускоряет деградацию брадикинина. Без должной стимуляции брадикининовых β_2 -рецепторов эндотелиальных клеток снижается синтез эндотелиального NO и повышается тонус гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, увеличивается образование ангиотензина II, который, связываясь с AT1-рецепторами выносящих артериол, оказывает вазоконстрикторное действие, запускает процесс гипертрофии миоцитов и фиброзирования миокарда, обуславливает высвобождение альдостерона, активацию норадреналина и эндотелина [7].

Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности вследствие гипоэстрогенов также способствует развитию

атеросклероза и повышает риск тромбоза. Наблюдается повышение синтеза тромбоксана А2 в тромбоцитах и снижение синтеза простациклина в стенке сосудов [5, 8].

Проявлениями нарушения вазомоторной функции эндотелия являются приливы жара и ночная потливость. Наблюдательные исследования и клинические испытания демонстрируют связь между вазомоторными симптомами и сердечно-сосудистым риском. Фактически у женщин с приливами жара обнаруживаются субклинические формы ССЗ. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) прямо коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска, атеросклерозом, повышенной распространенностью ССЗ, частотой инфаркта миокарда и инсульта [2, 7]. Спонтанные колебания сосудистого тонуса, с одной стороны, провоцируют приливы жара, а с другой – ухудшают системный контроль АД, что проявляется клиническими особенностями артериальной гипертензии (АГ) у женщин – склонностью к пароксизмальному течению, высоким разбросом значений систолического АД, неадекватной реакцией на антигипертензивную терапию [2, 9, 10].

Реализация адгезионной и ангиогенной дисфункции эндотелия при гипоэстрогении

В норме в репарации поврежденного эндотелиального слоя критическую роль играют циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК). Эстрadiол селективно индуцирует адгезию ЭПК к сосудистой стенке, рост и дифференцировку их колонии. Данный эффект, как и другие пролиферативные эффекты этого гормона, реализуется через receptor эстрadiола альфа [2]. Также было показано, что эстрadiол ингибирует адгезию моноцитов к эндотелию сосудов. В настоящее время доказано, что этот процесс опосредован сексуальным стероидиндуцированным ингибированием (сиалированием) молекулы адгезии нервных клеток (nCAMs), которые являются одними из ранних механизмов захвата лейкоцитов в зонах воспаления; сексуальное стероидиндуцированное сиалирование молекул nCAM предотвращает прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам [7].

Гипергликемия на фоне гормональной дисфункции

Климактерический синдром ассоциирован с инсулино-резистентностью и повышением уровня глюкозы в крови. Гипоэстрогения опосредует уменьшение синтеза метаболита эстрadiола – 2-метоксиэстрadiола, противодействующего нарушению толерантности к углеводам. Повышенный уровень глюкозы реализует несколько механизмов индукции эндотелиальной дисфункции [2]. В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь окисления глюкозы, в котором посредством альдозоредуктазы глюкоза превращается в осмотически активные сорбиген и фруктозу, при этом расходуется NADPH, участвующий, в свою очередь, в функционировании NO-синтазы и антиоксидантных систем глутатиона и витамина Е [6].

Дефицит NADPH обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления и снижение синтеза NO. В условиях гипергликемии снижается скорость диффузии NO к нежелезящим гладкомышечным клеткам, уменьшается доступность L-аргинина – предшественника NO, усиливается свободнорадикальная деструкция NO и повышается инактивация других вазодилататоров [6, 10].

В результате активации гексозаминового пути происходит изменение активности транскрипционных факторов, включая специфический белок 1 (specificity protein 1, Sp1)

и транскрипционный ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-кВ). В эндотелиальных клетках Sp1 индуцирует транскрипцию PAI-1, что снижает тромбозистентность сосудистой стенки, а NF-кВ способствует выработке провоспалительных цитокинов [11, 12].

Важным механизмом альтерирующего действия гипергликемии является активация сигнального пути «диацилглицерол – протеинкиназа С». При гипергликемии увеличивается концентрация в клетках промежуточного продукта гликолиза дигидроксиацилонфосфата, который, восстанавливаясь до глицерол-3-фосфата, увеличивает синтез диацилглицерола, активирующего протеинкиназу С. Протеинкиназа С стимулирует увеличение продукции VEGF, эпидермального фактора роста и TGF-β, обусловливающих повышение ангиогенной активности эндотелиоцитов, что приводит к структурному ремоделированию микроциркуляторного русла [11, 13]. Альтерация гликокаликса эндотелиальных клеток сопровождается нарушением барьерной функции сосудистой стенки, повышением ее адгезивных свойств, в частности, за счет гиперэкспрессии на поверхности эндотелиоцитов сосудистых молекул адгезии, нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов и активацией окислительного стресса [5, 14].

Дислипидемия на фоне гормональной дисфункции

В процессе менопаузального перехода у женщин отмечается тенденция к увеличению массы тела преимущественно за счет накопления висцерального жира, которое независимо ассоциировано с возрастом и с утратой эстрогенпродуцирующей функции яичников. Также отмечается нарастание частоты развития атерогенных дислипопротеинемий, проявляющееся увеличением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов [15, 16]. Данное явление объясняется утратой протективных свойств эстрогена. Женские половые гормоны обеспечивают массовый клиренс ХС ЛПНП из плазмы крови путем, вероятно, ускоренной конверсии печеночного холестерина в желчные кислоты и повышенной экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. Увеличение продукции апоплопротеина А-1 и снижение активности печеночной липазы способствуют повышению уровня ХС ЛПВП [17]. Эстроген вызывает печеночную экспрессию гена апопротеина, следовательно, влияет на липидный и липопротеиновый обмены [7].

Эстроген регулирует клеточный уровень непосредственно путем продукции мРНК для специфического протеина, включая протеины для метаболизма липазы липопротеина (LPL) и инкрет-чувствительной липазы к жировой ткани (HSL) [17]. Эстроген также оказывает косвенное действие на жировую ткань, стимулируя высвобождение других гормонов, таких как гормон роста (GH), катехоламин и глюкагон, которые повышают активность HSL.

17-бета-эстрадиол (основная циркулирующая форма эстрогенов) регулирует скорость синтеза структурных аполипопротеинов для ЛПОНП и ЛПВП в печени. Он снижает скорость синтеза апоБ-100, тем самым уменьшая концентрацию VLDL, которая является фактором риска развития атеросклероза. И напротив, он увеличивает скорость синтеза аполипопротеинов А1 и А2 (апоА-1 и апоА-2), тем самым увеличивая концентрацию ЛПВП, которая является атеропротекторной. ЛПВП, содержащие апоА-1 и апоА-2, способствуют деградации холестерина из ЛПОНП и хиломикрона путем обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень [7].

Реализация эндотелиальной дисфункции при дислипидемии осуществляется путем экспрессии индуцибелльной NO-синтазы под действием провоспалительных цитокинов [6, 10]. По данным M. C. Magnifico и соавт., инкубировавших клетки HUVEC в течение 24 часов с предварительно выделенными от здоровых добровольцев методом ультрацентрифугирования окисленными ЛПНП, отмечается повышение экспрессии мРНК индуцибелльной NO-синтазы (iNOS) и снижение экспрессии мРНК эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [4, 17, 18]. Это приводит к дисбалансу метаболизма NO и активных форм кислорода (АФК) и образованию токсичного продукта пероксинитрита.

Пероксинитрит ингибирует ферменты дыхательной цепи, в результате снижается уровень потребления кислорода клетками и, как следствие, развивается митохондриальная дисфункция. Отмечается снижение биодоступности оксида азота и повышение концентрации его конечных метаболитов в культуральной среде [8, 19]. АФК оказывают влияние на ядра эндотелиоцитов, активируя NF-кВ, что в итоге вызывает изменение экспрессии генов, регулирующих продукцию цитокинов, адгезивных молекул, ангиогенных факторов, а также апоптоз. Пероксинитрит, с одной стороны, вызывает повышенную восприимчивость эндотелия к адгезии нейтрофилов и тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов и активацию нейтрофилов, с другой – повышенное образование АФК. Также необходимо отметить, что компенсаторное повышение уровней ЛГ и ФСГ в период менопаузы оказывает значительное влияние на метаболизм липидов и липопротеинов плазмы [4, 10].

Одним из факторов повреждения эндотелия, также запускающих каскад синтезов, приводящий к ЭД, является гомоцистеин (ГЦ) [20]. В условиях нарушенного метаболизма ГЦ его избыток быстро окисляется в плазме крови с образованием большого количества свободных форм кислорода. Оксидативный стресс в настоящее время рассматривают в качестве основного триггерного механизма реализации кардио- и вазотоксического действия ГЦ. Под воздействием избытка ГЦ происходит повреждение эндотелия, окисление ЛПНП, подавление синтеза оксида азота, простатикалина, повышение агрегационной способности тромбоцитов (активация синтеза тромбоксана В), индукция системы свертывания крови (факторы V, VI, XII, протромбин), угнетение фибринолитической активности плазмы (снижение концентрации тканевого плазминогена). ГЦ индуцирует реакцию клеток эндотелия и кардиомиоцитов на повреждение с последующим их апоптозом. Повышенный уровень ГЦ представляет собой обоснованный фактор риска развития атеросклероза [21].

Заключение

Наблюдающиеся при климактерическом синдроме гормональные и метаболические изменения способны индуцировать комбинированное нарушение функции эндотелия, проявляющееся расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов. ЭД является одним из самых ранних патогенетических звеньев таких форм патологии, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, тромбоз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом русле, необходимо для стратификации рисков и разработки новых

Актуальная тема

методов патогенетического лечения у женщин в климактерическом периоде.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Мазитова М. И., Мардиева Р. Р., Талипова И. Р., Антропова Е. Ю. Климактерический синдром. Клинико-эпидемиологический анализ // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21 (5): 66-72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>. [Mazitova M. I., Mardieva R. R., Talipova I. R., Antropova E. Yu. Climacteric syndrome. Clinical and epidemiological analysis // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2021; 21 (5): 66-72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>.]
2. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. Н., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть I) // Вестник современной клинической медицины. 2009; 2 (2): 41-46. [Popova A. A., Mayanskaya S. D., Mayanskaya N. N., Berezikova E. N., Hidirova L. D. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part I) // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2009; 2 (2): 41-46.]
3. Кузнецова И. В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (32): 32-40. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-32-40. [Kuznetsova I. V. Endothelial Dysfunction as a Link Between Climacteric Syndrome and Cardiovascular Diseases // Effectivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (32): 32-40.]
4. Маянская С. Д., Попова А. А., Маянская Н. Н., Березикова Е. Н., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть II) // Вестник современной клинической медицины. 2009; 2 (3): 43-48. [Mayanskaya S. D., Popova A. A., Mayanskaya N. N., Berezikova E. N., Hidirova L. D. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II) // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2009; 2 (3): 43-48.]
5. Цыганкова О. В., Худякова А. Д., Латынцева Л. Д., Ложкина Н. Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности // Атеросклероз. 2017; 4 (13): 42-46. [Cygankova O. V., Hudyakova A. D., Latynceva L. D., Lozhkina N. G. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure // Ateroskleroz. 2017; 4 (13): 42-46.]
6. Хидирова Л. Д., Василенко А. А., Дульченко В. С., Магомедова А. Х. Дисфункция эндотелия в молодом возрасте // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21. № 1 (101). С. 179-183. [Hidirova L. D., Vasilenko A. A., Dul'chenko V. S., Magomedova A. H. Endothelial dysfunction at a young age // Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2020. Т. 21. № 1 (101). S. 179-183.]
7. Золотухин С. Е., Резниченко Н. А., Ткаченко К. Е. и др. Гормональный дисбаланс у женщин с климактерическим синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. 2022; 27 (2): 36-45 УДК: 612.621.31-022.334-055.2:612.67. [Zolotukhin S. Ye., Reznichenko N. A., Tkachenko K. Ye., et al. Hormonal imbalance in women with menopausal syndrome // Mediko-sotsialnye problemy semi. 2022; 27 (2): 36-45.]
8. Baber R. J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016; 19: 109-150.
9. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (1): 4-15. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>. [Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // Regionarnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya. 2017; 16 (1): 4-15.]
10. Daiber A., Xia N., Steven S., et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (1). ID E187.

11. Tashkenbaeva E. N., Rajabova N. T., Kadirova F. Sh., Abdieva G. A. Associated risk factors for cardiovascular events in postmenopausal women // Journal of cardiorespiratory research. 2020; 3 (1): 33-39. DOI: 612.012-005.4:618.173-07-036.
12. Sasso F. C., Zuchegna C., Tecce M. F., et al. High glucose concentration produces a short-term increase in pERK1/2 and p85 proteins, having a direct angiogenetic effect by an action similar to VEGF // Acta Diabetol. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01501-z>.

13. Кузнецова И. В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы // Медицинский алфавит. 2019; 33 (4): 6-14. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14. [Kuznetsova I. V. Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche // Meditsinskii alfavit. 2019; 33 (4): 6-14.]
14. Дубоносова Д. Г., Голивец Т. П., Петрова Г. Д. Гипергомоцистеинемия как индикатор эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме в молодом возрасте (случай из практики) // Медицина. Фармация. 2019; 42 (4): 400-408. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-4-400-40. [Dubonosova D. G., Golivets T. P., Petrova G. D. Hyperhomocysteinemia as an indicator of endothelial dysfunction in metabolic syndrome at a young age (case from clinical practice) // Meditsina. Farmatsiya. 2019; 42 (4): 400-408.]
15. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model // Oncotarget. 2017; 8 (53): 91350-91361.

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

Сведения об авторах:

Кешикова Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; Daria.Keshikova@gmail.com

Ольшевская Ольга Константиновна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; olshevskajao00@gmail.com

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; h_ludmila73@mail.ru

Information about the authors:

Darya D. Keshikova, 6th-year student of the Faculty of Medicine of the at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Daria.Keshikova@gmail.com

Olga K. Olshevskaya, 6th-year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; olshevskajao00@gmail.com

Lyudmila D. Khidirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; h_ludmila73@mail.ru

Поступила/Received 11.05.2023

Принята в печать/Accepted 15.05.2023

Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике

Д. С. Суханов¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Ю. С. Алексеева², ORCID: 0000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

А. Л. Коршунова¹, pti4ka-ale@mail.ru

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

² 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

Резюме. Кашель – один из важнейших симптомов патологии различных органов и систем, который встречается примерно у 30% представителей человеческой популяции. Данный симптом превалирует у пациентов с различной бронхолегочной патологией, однако помимо этого он может возникать при патологии других органов и систем (ЛОР-органов, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем), а также в качестве побочного эффекта при приеме некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ингаляционных лекарственных средств и др.), а также в результате эндоскопических вмешательств. Помимо дискомфорта для пациента патологический кашель может приводить к развитию ряда серьезных осложнений. В статье представлены рефлекторная дуга кашлевого рефлекса, различные классификации кашля. Терапия острого и хронического кашля зависит от причин его возникновения. Причинами острого кашля могут быть острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, грипп, острый бронхит, пневмония. Среди наиболее часто встречающихся причин хронического кашля выделяют так называемую «триаду кашля», включающую кашлевой синдром верхних дыхательных путей, бронхиальную астму и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Помимо «триады кашля» причинами хронического кашля могут быть хронический бронхит, бронхэкстазы, рак легких, идиопатическая фиброзирующая болезнь легких, интерстициальные пневмонии известной этиологии. В качестве терапии выделяют антитуссивную и протуссивную фармакологические стратегии, которые приведены в статье. Таким образом, кашель имеет различный патогенез и клинические характеристики, поэтому тщательный сбор анамнеза, данных объективного обследования пациента, использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также понимание дифференциально-диагностического ряда заболеваний, сопровождающихся кашлем, помогут своевременно поставить диагноз с правильным обоснованием выбора лечебной тактики и стратегии управления кашлем.

Ключевые слова: кашель, терапия кашля, мукоактивные препараты, мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы, экспекторанты, противокашлевые препараты, COVID-19, острый кашель, хронический кашель.

Для цитирования: Суханов Д. С., Алексеева Ю. С., Коршунова А. Л. Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 83-89. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.012

Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice

Dmitriy S. Sukhanov¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Yulia S. Alekseeva², ORCID: 000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

Aleksandra L. Korshunova¹, pti4ka-ale@mail.ru

¹ 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

² 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

Abstract. Cough is one of the most important symptoms of the pathology of various organs and systems, which occurs in about 30% of the human population. This symptom prevails in patients with various bronchopulmonary pathologies, however, in addition, it can occur with the pathology of other organs and systems (ENT organs, upper gastrointestinal tract, cardiovascular and nervous systems), as well as a side effect when taking certain drugs (ACE inhibitors, inhaled drugs, etc.), because of endoscopic interventions. In addition to discomfort for the patient, an abnormal cough can lead to the development of several serious complications. The article presents the reflex arc of the cough reflex, various classifications of cough. Cough can be acute and chronic, the therapy of each of these types will depend on the causes of occurrence. The causes of acute cough can be SARS, COVID-19, influenza, acute bronchitis, pneumonia. Among the most common causes of chronic cough, the so-called "cough triad" is distinguished, which includes cough of the upper respiratory tract, bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease. In addition to the "cough triad", the causes of chronic cough can be chronic bronchitis, bronchiectasis, lung cancer, idiopathic fibrosing lung disease, interstitial pneumonia of known etiology. As a cough

therapy, antitussive and protussive pharmacological strategies are distinguished, which are given in the article. Thus, cough has a different pathogenesis and clinical characteristics, therefore, a thorough collection of anamnesis, data from an objective examination of the patient, the use of additional laboratory and instrumental research methods, as well as an understanding of the differential diagnostic series of diseases accompanied by cough, will help in timely diagnosis with the correct rationale for the choice. therapeutic tactics and cough management strategies.

Keywords: cough, cough therapy, mucoactive drugs, mucokinetics, mucolytics, mucoregulators, expectorants, antitussive drugs, COVID-19.
For citation: Sukhanov D. S., Alexeeva Yu. S., Korshunova A. L. *Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 83-89. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.012

Кашель – один из важнейших симптомов патологии различных органов и систем – встречается примерно у 30% представителей человеческой популяции в целом. Следует учитывать, что каждый пятый пациент на амбулаторном приеме предъявляет жалобы на кашель, что подчеркивает безусловную актуальность данной проблемы как с позиций подходов к обычной и дифференциальной диагностике, так и с позиций рационального выбора стратегии терапии [1, 2]. Несмотря на значительное превалирование данного симптома у пациентов с различной бронхолегочной патологией, важно помнить о возможности возникновения кашля при патологии других органов и систем, в частности ЛОР-органов, верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и нервной систем, что оказывает существенное влияние на лечебную тактику. Кроме того, следует учитывать и ятрогенные причины кашля – эндоскопические вмешательства, прием лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ингаляционных лекарственных средств.

Кашель – это рефлекторный акт, являющийся одним из второстепенных механизмов защиты дыхательных путей в физиологических условиях и представляющий собой форсированный выдох, направленный на удаление их содержимого (бронхиальный секрет, инородные тела, инфекционные агенты). Данный форсированный экспираторный маневр происходит вследствие нарастания внутригрудного давления за счет синхронного сокращения дыхательной мускулатуры при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием, толчкообразным выталкиванием воздуха и сопровождается характерными звуковыми феноменами. Кашель имеет три основные фазы – инспираторную, компрессионную и экспираторную, при этом в третью фазу происходит закрытие полости носа мягким нёбом и язычком, а скорость воздушного потока в дыхательных путях в 20-30 раз превышает таковую в физиологических условиях [3]. Важно, что при отсутствии патологического процесса в дыхательной системе защитная роль кашля существенно уступает таковой мукоцилиарного клиренса, однако при несостоительности последнего в условиях патологических процессов в бронхиальном дереве возрастают как его протективная роль, так и интенсивность, и кашель становится патологическим симптомом, требующим коррекции.

Помимо дискомфорта для пациента патологический кашель может приводить к развитию ряда серьезных осложнений, прежде всего – респираторных (кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, переломы ребер), связанных с повышением внутригрудного давления. Возможны кардиоваскулярные (пароксизмы нарушений ритма, разрывы мелких вен большого круга кровообращения), неврологические (кашлево-обморочный синдром – беттолепсия, головные боли, головокружение), абдоминальные (миалгии, форми-

рование диафрагмальных и увеличение размеров паховых грыж, рвота), урогенитальные (недержание мочи) и психосоциальные осложнения, связанные с появлением чувства страха, нарушением сна и ухудшением физической и умственной работоспособности. Кроме того, кашель является одним из важнейших механизмов реализации воздушно-капельного пути распространения инфекционных агентов.

Дуга кашлевого рефлекса включает в себя 5 звеньев: кашлевые рецепторы, афферентные пути, кашлевой центр продолговатого мозга, эфферентные пути и дыхательные мышцы [4]. Принципиально важна локализация кашлевых рецепторов, которые расположены в бронхолегочном аппарате (трахея и ее бифуркация, места деления бронхов, плевра), ЛОР-органах (полость и придаточные пазухи носа, гортань, наружный слуховой проход и слуховая труба), ЖКТ (нижняя треть пищевода и кардиальный отдел желудка), диафрагме и листках перикарда. Это объясняет возникновение внелегочных причин кашля, особенно в условиях полиморбидности (в частности, в пожилом возрасте), при которых данный механизм не выполняет защитную функцию в отношении системы органов дыхания.

Основными раздражителями кашлевых рецепторов являются изменения температуры и влажности вдыхаемого воздуха (холодный и/или сухой), поллютанты, бронхиальный секрет (изменение его количества и качества), назальная слизь, медиаторы воспаления, прямая стимуляция при механическом воздействии (инородные тела, сдавление извне опухолью или увеличенными лимфатическими узлами), непрямая стимуляция (лекарственные препараты, заболевания сердечно-сосудистой системы), реже – гипервентиляция и гипероксия. Исходя из этого, кашлевые рецепторы бронхолегочного аппарата подразделяются на два вида: быстрореагирующие (ирритантные), которые расположены внутри эпителиальной стенки воздушноносных путей и стимулируются вдыханием пыли, газов и холодного воздуха, а также С-волокна, реагирующие на медиаторы воспаления.

Существенную роль играет порог возбудимости рецепторов (кашлевой порог), снижающийся при вирусных инфекциях или воздействии медиаторов воспаления и повышающийся при алкогольной интоксикации и кахексии. Клиническое значение имеет практически полное отсутствие кашлевых рецепторов в альвеолах, поэтому локализованный в них патологический процесс вызывает кашель при попадании экссудата в бронхиальное дерево или вовлечении в процесс плевры. Кроме того, локализация кашлевого центра в продолговатом мозге и его контроль корковыми структурами объясняет возникновение кашля при первичном вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы при отсутствии стимуляции рецепторного аппарата.

Патофизиологическая классификация предусматривает выделение следующих типов кашля [5]:

1) рефлекторный – при попадании в дыхательные пути жидкости или пищи, он не находится под произвольным контролем;

2) произвольный;

3) кашель в ответ на ощущение раздражения дыхательных путей (потребность кашлять, urge-to-cough).

С позиций пропедевтики и диагностического алгоритма наиболее значимы следующие классификации видов кашля:

- по длительности (острый или кратковременный – до 3 недель, подострый или затяжной – от 3 до 8 недель, хронический или длительный – более 8 недель);

- по характеру (непродуктивный, или сухой, и продуктивный, то есть с выделением/экспекторацией мокроты). В данной классификации отдельно выделяют ложную продуктивность, связанную с постназальным затеканием при патологии ЛОР-органов, и продуктивный неэффективный кашель (малопродуктивный), возникающий при недостаточном кашлевом рефлексе, вязкой мокроте или выраженным синдроме бронхиальной обструкции. Следует отметить, что неэффективный кашель способствует нарушению легочного клиренса и запускает порочный круг, приводящий к усилинию воспалительной реакции и дополнительному повреждению легочной ткани;

- по интенсивности (покашливание, легкий и сильный кашель);

- по продолжительности (эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный).

Кроме того, важными аспектами диагностики являются время появления (утро, в течение дня, вечер, ночь), тембр (лающий, битональный, сиплый, глухой, беззвучный), условия возникновения кашля (перенесенная острая респираторная вирусная инфекция, ОРВИ; при перемене положения тела; физической нагрузке; после или во время еды) и его купирования, а также наличие сопутствующих симптомов (одышка или приступы удушья, боль в груди, свистящее дыхание, ринорея, изжога), факторов риска (курение, профессиональные вредности) и приема лекарственных препаратов (иАПФ, амиодарон, нитрофураны, цитостатики).

Дополнительными сведениями для диагностики и оценки эффективности терапии являются данные, позволяющие оценить тяжесть кашля, его частоту и интенсивность. Наиболее проверенные методы измерения тяжести кашля – это методики клинического шкалирования, прежде всего – визуальная аналоговая шкала (0 – нет кашля, 5 – тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность). Более сложный вариант – использование специфических вопросников – LCQ, CQLQ и CCIQ. Для получения объективных характеристик кашля применяют электронные устройства, регистрирующие кашлевые движения и звуковые феномены, для определения кашлевого порога – ингаляционные провокационные пробы [6].

Ведущее место среди причин острого кашля занимают ОРВИ и грипп, острый бронхит и пневмония. Кашель при ОРВИ сопровождается лихорадкой различной степени выраженности, сопутствующими катаральными синдромами в зависимости от возбудителя и уровня поражения (ринофарингит, фарингоконъюнктивит); для поражения гортани характерен грубый лающий кашель в сочетании с осиплостью голоса и возможным стридорозным дыханием, а для гриппа – надсадный сухой кашель (трахеит) в сочетании с выраженной интоксикацией.

Кашель при остром бронхите является ведущим клиническим симптомом, изначально носит сухой мучитель-

ный характер и сопровождается умеренными симптомами интоксикации. На 2-3 день заболевания кашель постепенно становится продуктивным, происходит выделение небольшого количества мокроты, обычно слизистого характера. Характерны аускультативные изменения в легких при нормальной рентгенологической картине органов грудной клетки [7].

При внебольничной пневмонии отмечаются выраженные симптомы интоксикации, кашель с умеренным количеством гнойной мокроты, одышка, выраженность которой зависит от объема поражения легочной ткани, локальная симптоматика (данные перкуссии и аускультации) в сочетании с характерными для бактериальной инфекции изменениями в общем анализе крови. «Золотым стандартом» диагностики пневмонии является рентгенологическое исследование (инфилтративные изменения в легочной ткани) или компьютерная томография (КТ; плевро- или бронхопневмонический тип инфильтрации). Однократное отделение большого количества гнойной мокроты (более 200 мл), сопровождающееся улучшением общего состояния, характерно для абсцедирования с последующим самопроизвольным дренированием гнойного очага [8].

Постинфекционный кашель является распространенной причиной подострого кашля, связан с перенесенной вирусной инфекцией верхних или нижних дыхательных путей, носит характер сухого или, реже, продуктивного, обычно продолжается до 3 месяцев. Он имеет различную интенсивность – от сильного до покашливания и связан с обширным поражением респираторного эпителия и/или нарушением мукоцилиарного клиренса, реже – с избыточным образованием бронхиального секрета. Существенное значение в его патогенезе придается повышенной чувствительности центральной и периферической нервной системы к целому ряду неспецифических раздражителей, действующих на респираторный тракт, а также другие ткани, имеющие перекрестную иннервацию, что проявляется снижением кашлевого порога и чрезмерным кашлевым ответом на подпороговые раздражители [9, 10].

К редко диагностируемым причинам подострого кашля у взрослых относятся коклюш и паракоклюш, поскольку классические проявления инфекции в виде судорожного кашля – глубокого шумного вдоха с серией интенсивных кашлевых толчков и возможной рвотой встречаются крайне редко. Заболевание протекает в виде затяжного бронхита с длительным сухим кашлем и подтверждается серологическими методами.

Следует помнить о том, что внезапно возникший острый сухой кашель, сопровождающийся одышкой, острой болью в грудной клетке или кровохарканьем, может свидетельствовать о развитии жизнеугрожающих состояний – попадании инородного тела в дыхательные пути, тромбоэмболии легочной артерии или спонтанного пневмоторакса. Решающими в диагностике в подобных ситуациях являются лучевые методы исследования.

В современных реалиях представляет интерес механизм развития кашля при COVID-19, связанный с поражением эпителиоцитов легких, которое в нетяжелых случаях не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции, наличии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных вен при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может возникать выделение серозно-гнойного экссудата, обусловленное, очевидно, присоединением внутрибольнич-

ной инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких [11, 12]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые эпителиоцитами дыхательных путей, действуют на рецепторы и ионные каналы окончаний чувствительных нейронов, вызывая формирование потенциала действия и повышая чувствительность этих нервов к последующему действию раздражителя. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва, играющих важную роль в регуляции кашля, начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [13].

Кроме того, поскольку для адгезии и проникновения в клетки *SARS-CoV-2* использует белок клеточной поверхности – receptor к АПФ-2, который регулирует концентрацию в слизистой оболочке брадикинина, неконтролируемое образование последнего может быть причиной развития кашля и некоторых серьезных системных последствий инфекции *SARS-CoV-2* [14]. Таким образом, появление кашля во время острой инфекции может быть результатом повреждения эпителиальных клеток, приводящего к высвобождению провоспалительных аутокоидов, нейротрофинов, цитокинов, которые могут вызывать кашель или повышать чувствительность дыхательных путей к раздражению слизистой оболочки [15]. Фактически патогенез кашля при COVID-19 сходен с таким при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, например при идиопатической фиброзирующей болезни легких, то есть обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон при отсутствии гиперсекреции слизи [1].

Механизм постковидного кашля связан с персистирующим нейровоспалением и нейроиммунной модуляцией с участием нейроаксональных окончаний, клеток респираторного эпителия и нейроглии, что приводит к повышению чувствительности кашлевых рецепторов и снижению порога их возбудимости. Вследствие описанных механизмов при COVID-19 и постковидном синдроме в преобладающем большинстве случаев (90%) пациенты предъявляют жалобы на сухой кашель [16].

Среди наиболее часто встречающихся причин хронического кашля выделяют так называемую «триаду кашля», включающую кашлевой синдром верхних дыхательных путей (КСВДП), бронхиальную астму (БА) и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ).

КСВДП (ранее называвшийся постназальным затеком, drip-синдромом) ассоциирован с аллергическим и инфекционным ринитами и хроническим синуситом. Его механизм связан с раздражением кашлевых рецепторов задней стенки глотки воспалительным процессом или патологическим секретом носоглотки и придаточных пазух носа. Он носит характер сухого пароксизмального кашля, иногда с откашливанием скучных слизисто-гнойных комочек (ложный продуктивный кашель). Нередко пациенты отмечают ощущение стекания секрета по задней стенке глотки. Диагноз подтверждается осмотром оториноларинголога и лучевыми исследованиями придаточных пазух носа [2, 6].

При БА кашель сочетается с приступами удушья, свистящего дыхания и выслушиваемых при аусcultации сухих свистящих хрипов, являясь предвестником приступа заболевания или свидетельствуя о его разрешении. В фазе предвестников кашель сухой или малопродуктивный, интенсивный, часто сочетается с явлениями аллергического риноконъюнктивита. В то же время при разрешении приступа на фоне уменьшения эпизода удушья и улучшения состояния паци-

ента отмечается усиление кашля с отделением густой вязкой стекловидной мокроты. В некоторых случаях (кашлевой вариант БА) хронический сухой кашель может являться единственным симптомом заболевания, он носит приступообразный характер и обычно возникает ночью. Механизм развития кашля связан с гиперсенситивностью нервных окончаний и кашлевых рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и механической стимуляцией рецепторов вследствие бронхоспазма [17]. Диагностика БА включает комплексное клиническое, аллергологическое и функциональное обследование пациента.

Развитие кашля при ГЭРБ имеет два основных механизма – рефлекторный бронхоспазм вследствие раздражения нижней трети пищевода кислым содержимым желудка и стимуляция кашлевых рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микроаспирации содержимого желудка. Кашель обычно непродуктивный, усиливается в положении лежа на спине, часто сочетается с другими симптомами ГЭРБ – изжогой, регургитацией и другими внепищеводными проявлениями. Для верификации ГЭРБ используются суточная рН-метрия и другие инструментальные методы. В ряде случаев рефлюкс-индукционный кашель возникает при отсутствии желудочно-кишечных симптомов и связан с некислотным объемным рефлюксом. Указанный постпрандиальный кашель возникает через 10 минут после еды (максимальное время для открытия нижнего пищеводного сфинктера) и связан с индивидуальной чувствительностью пациента [18].

Диагностический алгоритм при хроническом бронхите основан прежде всего на характерном «кашлевом анамнезе» (кашель малопродуктивный или с выделением мокроты в течение 3 месяцев не менее 2 лет) при обязательном исключении других заболеваний бронхолегочного аппарата с аналогичной симптоматикой (бронхиальная астма, рак легкого, бронхэкстatische болезнь, туберкулез и др.) или болезней сердечно-сосудистой системы. Наблюдающаяся при хроническом бронхите гиперплазия бокаловидных клеток и бронхиальных желез с их гиперфункцией приводит к гиперсекреции слизи и изменению ее свойств, вызывая нарушения мукоцилиарного клиренса и, как следствие, усиление кашля. Особое внимание в подобной ситуации следует обратить на данные спирометрии (индекс Тиффно $\geq 0,7$ в сочетании с отрицательным бронходилатационным тестом), что отличает хронический бронхит от хронической обструктивной болезни легких, которая также может сопровождаться кашлем [19].

Для бронхэкстазов (дилатаций бронхов с грубыми нарушениями мукоцилиарного клиренса и застоем бронхиального секрета) характерен хронический кашель с выделением большого количества (до нескольких сотен мл) гнойной мокроты (особенно в периоды обострений), отходящей преимущественно после ночного сна или при принятии дренажных положений, создающих оптимальные условия для отхождения секрета. В ряде случаев возможно развитие кровохаркания и даже легочного кровотечения. Основным методом верификации диагноза является КТ органов грудной клетки [20].

Кашель является наиболее постоянным симптомом центрального рака легкого, возникающего обычно после 40 лет, и первоначально связан с непосредственным механическим воздействием растущей опухоли на кашлевые рецепторы, а по мере развития патологического процесса в его генезе принимают участие увеличенные регионарные лимфатические узлы, стеноз бронха, ателектаз и развитие параканкрозной

пневмонии. Обычно кашель носит упорный непродуктивный характер, а по мере прогрессирования заболевания становится мучительным, навязчивым, беспокоящим пациента. Обычно на поздних этапах заболевания сочетается с одышкой, в мокроте нередко обнаруживаются прожилки крови. Следует иметь в виду, что при некоторых формах рака легкого (муцинозная аденокарцинома) доминирующим клиническим симптомом является выделение пенистой обильной (1-3 л/сут) мокроты. Для диагностики используются лучевые, эндоскопические и цитологические методы исследования [1, 6].

Сухой или малопродуктивный кашель в сочетании с исподволь возникшей прогрессирующей одышкой может быть симптомом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) известной и неизвестной этиологии – идиопатическая фиброзирующая болезнь легких (ИФБЛ), интерстициальные пневмонии известной этиологии. Помимо сочетания указанных симптомов при ИФБЛ с различной частотой могут встречаться боль в грудной клетке, сердцебиение, лихорадка, похудание, суставной синдром. Характерными аускультативными феноменами заболевания являются крепитация по типу «треска целлофана» и «попискивание» (напоминающее звук трения пробки). Диагноз подтверждается исключением ИЗЛ известной этиологии, лабораторными и инструментальными методами, из которых ведущее значение имеет КТ (паттерн обычной интерстициальной пневмонии) [21].

Кашель на фоне приема ингибиторов АПФ (иАПФ) является самым частым осложнением терапии препаратами указанной группы и обычно возникает в первые 2 недели лечения (хотя описаны случаи его возникновения и спустя полгода от начала приема препарата). Носит характер сухого, мучительного, нередко пароксизmalного, чаще беспокоит ночью, может усиливаться в положении лежа и проходит после отмены препарата. Его механизм, вероятно, связан с повышением концентрации брадикинина, стимулирующего кашлевые рецепторы [2].

С позиций терапевтической тактики с учетом того, что кашель – это не самостоятельное заболевание, а симптом, его лечение необходимо начинать с попытки выяснения и последующего устранения причины, для чего используется широкий спектр медикаментозных и иных вмешательств. С этой целью могут применяться антибактериальные препараты (при внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита и бронхэкстазах), ингибиторы протонной помпы (при ГЭРБ), противовоспалительные и бронходилатирующие препараты (при БА), Н1-гистаминоблокаторы и интраназальные глюкокортикоиды (при drip-синдроме), а также хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия (при злокачественных новообразованиях легких). С учетом того, что кашель является одним из физиологических механизмов защиты дыхательных путей, обеспечивающих удаление избыточного бронхиального секрета, с позиций тактики правильнее говорить не о лечении, а об устранении кашля как патологического симптома или стратегии управления кашлем.

Для устранения и управления кашлем используются две основных группы методов: немедикаментозные и фармакологические. К немедикаментозным методам относят отказ от курения (достоверно снижающий частоту обострений и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита), повышенное потребление жидкости (обеспечение достаточной гидратации), увлажнение воздуха в помещении, ограничение контакта с аллергенами и отмена причинных препаратов.

Фармакологические методы используются в двух стратегиях:

- протуссивной («для кашля») – повышение эффективности кашля и улучшение отхождения мокроты с помощью мукоактивных препаратов;
- антитуссивной («против кашля») – подавление избыточной активности кашлевого рефлекса в центральном и периферическом звене, что способствует контролю, предупреждению или устранению кашля противокашлевыми препаратами.

В большинстве случаев предпочтительнее протуссивная стратегия, поскольку развитие патологических процессов в трахеобронхиальном дереве характеризуется значительной перестройкой образования, выделения и физико-химических свойств бронхиального секрета (изменение количества, вязкости и адгезивности) с нарушением механизмов его клиренса. Это приводит к нарушению аэродинамики в бронхах с развитием ретроградного движения секрета вглубь легких, образованием препятствий для быстрого прохождения воздуха и, нередко, снижением эффективности кашлевого клиренса, что обосновывает применение мукоактивных препаратов.

Их рациональный выбор во многом зависит от объема производимого бронхиального секрета и связан с преимущественным влиянием конкретной группы препаратов на объем золя или соотношения «золь – гель» [22].

Экспекторанты (отхаркивающие) – это препараты резорбтивного (эффект развивается после всасывания и выделения через слизистую бронхов) и рефлекторного (реализуется через vagusный гастропульмонарный рефлекс) действия, которые увеличивают объем секрета и/или его гидратацию. Они представлены разнообразными лекарственными препаратами растительного происхождения и оказывают действие на зольный слой бронхиального секрета, уменьшая сопротивление среды движущимся ресничкам цилиарных клеток, что облегчает мукоцилиарный клиренс. Препараты показаны, если сухой кашель не оказывает выраженного негативного влияния на состояние пациента. Следует отметить, что экспекторанты являются наиболее многочисленной группой мукоактивных препаратов, активно использующейся в различных комбинациях [23].

Мукокинетики повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля. Непрямыми мукокинетиками являются вазиноиды (бромгексин и амброксол), причем бромгексин при приеме внутрь превращается в активный метаболит – амброксол, который повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, а также стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и сурфактента, приводя к восстановлению мукоцилиарного клиренса, разжижению вязкого бронхиального секрета и обеспечивая его продвижение по дыхательным путям. Препараты целесообразно использовать при наличии кашля с небольшим объемом отделяемой мокроты. Прямые мукокинетики представлены агонистом β_2 -адренорецепторов сальбутамолом, способным увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактента. Также ему при суще дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхобструкции), способность снижать продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов.

Муколитики (ацетилцистеин, эрдостеин) уменьшают вязкость мокроты за счет разрушения третичной структуры бронхиального секрета, влияют на его гелевый слой.

Действуют в просвете бронхов, не изменяя при этом количество продуцируемого бронхиального секрета. Обладают дополнительным прямым (за счет наличия SH-групп) и непрямым (увеличение синтеза глутатиона) антиоксидантным действием. Выбор оправдан при кашле с умеренной продукцией трудно отходящей мокроты. Эрдостеин обладает собственной дополнительной противовоспалительной активностью и повышает концентрацию антибактериальных препаратов в бронхиальном секрете. Данный препарат является пролекарством (активный метаболит образуется при первом прохождении через печень), поэтому практически не обладает раздражающим действием на слизистую ЖКТ, что важно при наличии у пациента хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ [24]. Применение протеолитических ферментов (дорназа альфа) показано только пациентам с муковисцидозом.

Мукорегуляторы (карбоцистеин), воздействуя на бокаловидные клетки и нормализуя соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов, регулируют синтез и состав бронхиального секрета. Способны уменьшать его вязкость и гиперпродукцию, что вторично приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. При этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез с восстановлением нормального соотношения реснитчатых и бокаловидных клеток (5-10:1). За счет влияния на объем бронхиального секрета мукорегуляторы могут применяться при кашле с умеренным и большим объемом отделяемой мокроты.

Антитуссивная стратегия оправдана только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (нарушения сна и повседневной деятельности, сопутствующий болевой синдром).

Применяемые для данной стратегии противокашлевые препараты, исходя из фармакодинамических особенностей, подразделяются на две группы:

Центрального действия, которые подразделяются на опиоидные (кодеин, дексстрометорфан) и неопиоидные (бутамират, глауцин), угнетают кашлевой рефлекс за счет воздействия на кашлевой центр продолговатого мозга. Являясь агонистом мю-опиоидных рецепторов, кодеин способен угнетать и дыхательный центр, обладать выраженным седативным эффектом, а также вызывать привыкание и зависимость. В связи с этим его применение ограничено, он может использоваться при тяжелом непродуктивном кашле при онкологических заболеваниях. Блокатор NMDA-рецепторов дексстрометорфан не угнетает дыхательный центр, не вызывает седативного и наркотического эффектов и используется при мучительном сухом кашле, сопровождающем острые и хронические заболевания системы органов дыхания. При сухом кашле различной этиологии возможно применение неопиоидных противокашлевых лекарственных препаратов, избирательно угнетающих кашлевой центр, механизм действия которых до конца не раскрыт. Следует отметить дополнительное мукокинетическое и слабое бронходилатирующее действие бутамирата, а также гипотензивный (α-адреноблокирующий) эффект глауцина.

Препараты периферического действия (преноксиазин, леводропропизин) блокируют кашлевой рефлекс на периферии, снижая возбудимость С-волокон, однако точный механизм их действия также неизвестен. Интересно, что по данным метаанализа, включавшего 7 рандомизированных клинических исследований (1178 пациентов), отмечена более высокая эффективность леводропропизина по сравнению с противокашлевыми опиоидергическими препаратами

по снижению интенсивности и частоты кашля, а также ночных пробуждений [25].

Представляется важным, что преимущественное влияние мукоактивных препаратов на вязкость и адгезивность мокроты, образование которой не является ведущим механизмом развития кашля при COVID-19, делает предпочтительной антитуссивную стратегию при данном заболевании с применением препаратов центрального неопиоидного (бутамират) и периферического (леводропропизин) действия. В данной ситуации дополнительно следует учитывать, что применение мукоактивных препаратов, увеличивающих объем мокроты (экспекторанты, мукокинетики) у пожилых, ослабленных или коморбидных пациентов, имеющих сниженный кашлевой рефлекс, может способствовать застою увеличенного объема мокроты с развитием пневмонии.

В отношении комбинации протуссивной и антитуссивной стратегии необходимо отметить, что очень осторожно следует подходить к применению комбинаций противокашлевых препаратов и экспекторантов из-за возможного застоя мокроты в дыхательных путях и развития синдрома заболоченных бронхов у ряда пациентов [26].

В заключение следует еще раз почеркнуть, что кашель, являющийся симптомом (и нередко единственным) различных заболеваний дыхательной и других систем организма, имеет различный патогенез и клинические характеристики. Поэтому тщательный сбор анамнеза, данных объективного обследования пациента, использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов, а также понимание дифференциально-диагностического ряда заболеваний, сопровождающихся кашлем, поможет в своевременной постановке диагноза с правильным обоснованием выбора лечебной тактики и стратегии управления кашлем. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Зайцев А. А., Оковитый С. В., Мирошниченко Н. А., Крюков Е. В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2021. 84 с.
[Zaitsev A. A., Okovityy S. V., Miroshnichenko N. A., Kryukov E. V. Cough: Guidelines for doctors. M.: GVKG im. N. N. Burdenko, 2021. P. 84.]
2. Михайлова З. Ф., Абдураимов А. Б., Ефремов Л. И., Лесько К. А. Кашель и ассоциированные с ним заболевания: учеб.пособие. М.: СИМК, 2018. 96 с.
[Mikhailova Z. F., Abduraimov A. B., Efremov L. I., Lesko K. A. Cough and associated diseases: textbook. M.: SIMK, 2018. 96 s. (In Russ.)]
3. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
[Chuchalin A. G., Abrosimov V. N. Cough. 4th ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 s. (In Russ.)]
4. Irwin R. S., Rosen M. J., Braman S. S. Cough. A comprehensive review // Archives of Internal Medicine. 1977; 137 (9): 1186-1191.
5. Woodcock A., Young E. C., Smith J. A. New insights in cough // British Medical Bulletin. 2010; 96: 61-73.
6. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: в 3 т. Т. 1: рук-во / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 640 с.
[Chuchalin A. G. Respiratory medicine: in 3 volumes. V. 1: guide / Pod red. A. G. Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2017. 640 s. (In Russ.)]
7. Лещенко И. В. Острый бронхит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 96 с.

- [Leshchenko I. V. Acute bronchitis. M.: GEOTAR-Media, 2019. 96 s. (In Russ.)]
8. Синопальников А. И., Фесенко О. В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с. [Sinopal'nikov A. I., Fesenko O. V. Community-acquired pneumonia. M.: GEOTAR-Media, 2017. 112 s. (In Russ.)]
9. Capristo C., Rossi G. A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options // *Minerva Pediatrics*. 2017; 69 (5): 444-452.
10. Chung K. F., McGarvey L., Song W. J., Chang A. B., Lai K., Canning B. J., Birring S. S., Smith J. A., Mazzone S. B. Cough hypersensitivity and chronic cough // *Nature Reviews Disease Primers*. 2022; 8 (1): 45.
11. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Зайцев А. А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор) // *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232-238. [Okovityj S. V., Suhanov D. S., Zajcev A. A. Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy // *Pulmonologiya*. 2022; 32 (2): 232-238. (In Russ.)]
12. Цинзерлинг В. А., Ващукова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 5-11. [Cinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasil'eva M. V., Isakov A. N., Lugovskaja N. A., Narkevich T. A., Suhanova Ju. V., Semenova N. Ju., Gusev D. A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19 // *Zhurnal infectologii*. 2020; 12 (2): 5-11. (In Russ.)]
13. West P. W., Canning B. J., Merlo-Pich E., Woodcock A. A., Smith J. A. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 192 (1): 30-39.
14. Hewitt M. M., Adams G. Jr., Mazzone S. B., Mori N., Yu L., Canning B. J. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016; 357 (3): 620-628.
15. Dicpinigaitis P. V., Canning B. J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? // *Lung*. 2020; 198 (6): 863-865.
16. Song W. J., Hui C. K. M., Hull J. H., Birring S. S., McGarvey L., Mazzone S. B., Chung K. F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses // *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (5): 533-544.
17. Millqvist E., Bende M., Lowhagen O. Sensory hyperreactivity – a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms // *Allergy*. 1998; 53 (12): 1208-1212.
18. Tututian R., Mainie I., Agrawal A., Adams D., Castell D. O. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy // *Chest*. 2006; 130 (2): 386-391.
19. Лещенко И. В., Демко И. В., Зайцев А. А. и др. Хронический бронхит / Под ред. И. В. Лещенко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 80 с. [Leshchenko I. V., Demko I. V., Zajcev A. A. i dr. Hronicheskij bronhit / Pod red. I. V. Leshchenko. M.: GEOTAR-Media, 2021. 80 s. (In Russ.)]
20. Чучалин А. Г. Бронхэкстазы // *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 4-17. [Chuchalin A. G. Bronchiectasis // *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89 (3): 4-17. (In Russ.)]
21. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 440 с. [Diffuznye parenhimatoznye zabolevanija legkih / Pod red. M. M. Il'kovicha. M.: GEOTAR-Media, 2021. 440 s. (In Russ.)]
22. Оковитый С. В., Зайцев А. А., Анисимова Н. А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов // *Лечебный Врач*. 2020; 10: 6-10. [Okovityj S. V., Zajcev A. A., Anisimova N. A. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs // *Lechashhij vrach*. 2020; 10: 6-10. (In Russ.)]
23. Оковитый С. В., Марьюшкина В. С., Суханов Д. С., Селизарова Н. О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // *Лечебный Врач*. 2020; 12: 41-45. [Okovityj S. V., Mar'jushkina V. S., Suhanov D. S., Selizarova N. O. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucoactive drugs // *Lechashhij vrach*. 2020; 12: 41-45. (In Russ.)]
24. Клячкина И. Л. Мукоактивные препараты в лечении острого кашля // Эффективная фармакотерапия. 2015; 29: 24-31. [Kljachkina I. L. Mucoactive drugs in treatment of acute cough // *Effective pharmacotherapy*. 2015; 29: 24-31. (In Russ.)]
25. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., Saibene F., Dicpinigaitis P., Blasio F. D. Levodropazine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies // *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10 (1): 19.
26. Гляделова Н. П. Противокашлевые препараты в управлении кашлем у детей // *Современная педиатрия*. 2014; 1: 79-86. [Glyadelova N. P. Antitussive preparations in the management of cough in children // *Sovremenaja pediatrija*. 2014; 1: 79-86. (In Russ.)]

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
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
Коршунова Александра Львовна, ассистент 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; pti4ka-ale@mail.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

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

Aleksandra L. Korshunova, assistant 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; pti4ka-ale@mail.ru

Поступила/Received 13.02.2023

Принята в печать/Accepted 16.02.2023

Поздняя диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа. Клиническое наблюдение

В. Г. Чобитько, ORCID: 0000-0003-4872-2961, viktoriach52@mail.ru

А. П. Белова, annapiskareva@yandex.ru

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

Резюме. Хроническая надпочечниковая недостаточность обусловлена недостаточной секрецией гормонов корой надпочечников вследствие нарушения функции одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если патологический процесс локализуется в самих надпочечниках, вызывая почти тотальную деструкцию коркового слоя (не менее 90% коры обоих надпочечников), развивается клиническая картина первичной хронической надпочечниковой недостаточности. Самой частой ее причиной в настоящее время является аутоиммунная деструкция коры надпочечников, которая может протекать либо в форме изолированной первичной хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, либо являясь компонентом аутоиммунных полигlandулярных синдромов, представляющих собой первичное аутоиммунное поражение нескольких периферических эндокринных желез и нередко сочетающихся с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями. Наиболее распространенным вариантом аутоиммунных полигlandулярных синдромов является аутоиммунный полигlandулярный синдром 2-го типа, представляющий собой сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности с аутоиммунными тиреопатиями (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) либо с сахарным диабетом 1 типа. Несмотря на то, что надпочечниковая недостаточность относится к редким заболеваниям, выявляется от 40-60 до 100-110 новых случаев на 1 млн взрослого населения в год, своевременная диагностика очень важна, поскольку без вовремя начатой заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами развивается угрожающее жизни состояние – острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый криз). Самыми частыми причинами острого гипокортицизма являются декомпенсация либо острая манифестация хронических форм надпочечниковой недостаточности. В статье представлено клиническое наблюдение поздней диагностики первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2 типа, приведшей к развитию надпочечникового криза у пациентки 42 лет. К поздней диагностике привели ошибки в трактовке клинических симптомов, а также неучтенные данные анамнеза, а именно наличие у пациентки сахарного диабета аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, надпочечниковый криз, аутоиммунный полизендокринный синдром, надпочечники, эндокринология, диагностика.

Для цитирования: Чобитько В. Г., Белова А. П. Поздняя диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа. Клиническое наблюдение // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 90-93.

DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.013

Late diagnosis of primary chronic adrenal insufficiency in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Clinical observation

Viktoriya G. Chobitko, ORCID: 0000-0003-4872-2961, viktoriach52@mail.ru

Anna P. Belova, annapiskareva@yandex.ru

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

Abstract. Chronic adrenal insufficiency is caused by insufficient secretion of hormones by the adrenal cortex due to dysfunction of one or more links of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. If the pathological process is localized in the adrenal glands themselves, causing almost total destruction of the cortical layer (at least 90% of the cortex of both adrenal glands), a clinical picture of primary chronic

adrenal insufficiency (1-HH) develops. The most common cause of 1-HH is currently autoimmune destruction of the adrenal cortex, which can occur either in the form of an isolated 1-HH of autoimmune genesis, or be a component of autoimmune polyglandular syndromes (APS), which are a primary autoimmune lesion of several peripheral endocrine glands, and often associated with non-endocrine autoimmune diseases. The most common variant of APS is APS type 2, which is a combination of 1-HH with autoimmune thyroiditis (autoimmune thyroiditis, Graves' disease), or with type 1 diabetes mellitus. Despite the fact that adrenal insufficiency is a rare disease, from 40-60 to 100-110 new cases are detected per 1 million adults per year, its timely diagnosis is very important, because without timely replacement therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids, a life-threatening condition develops. condition – acute adrenal insufficiency (adrenal crisis). The most common cause of acute hypocorticism is decompensation or acute manifestation of chronic forms of adrenal insufficiency. The article presents a clinical case of late diagnosis of primary adrenal insufficiency in APS type 2, which led to the development of an adrenal crisis in a 42-year-old patient. Late diagnosis was caused by errors in the interpretation of clinical symptoms, as well as unaccounted for data from the anamnesis, namely, the presence of diabetes mellitus of autoimmune genesis in the patient.

Keywords: adrenal insufficiency, adrenal crisis, autoimmune polyendocrine syndrome, adrenal glands, endocrinology, diagnostics.

For citation: Chobitko V. G., Belova A. P. Late diagnosis of primary chronic adrenal insufficiency in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Clinical observation // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 90-93. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.013

Надпочечниковая недостаточность (НН) представляет собой клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коркового вещества надпочечников вследствие нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Наиболее часто в клинической практике встречается первичная хроническая НН (1-ХНН), развивающаяся вследствие разрушения более 90% коркового вещества обоих надпочечников, характеризующаяся неспособностью надпочечников вырабатывать глюкокортикоиды (ГК) и минералокортикоиды и, в отсутствие заместительной терапии, приводящая к смертельно опасному состоянию – надпочечниковому кризу. В подавляющем большинстве случаев (у взрослых – более 90%) 1-НН является следствием аутоиммунного поражения надпочечников [1].

Аутоиммунная первичная надпочечниковая недостаточность может встречаться изолированно или в составе аутоиммунных полигlandулярных синдромов (APS) 1-го, 2-го или 4-го типа, среди которых у взрослых преобладает APS 2-го типа. Данный синдром представляет собой сочетание 1-НН и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит с исходом в первичный гипотиреоз, болезнь Грейвса) и/или сахарного диабета аутоиммунного генеза (СД 1 типа, LADA-диабет). Распространенность APS 2-го типа в популяции составляет около 1,4-4,5 на 100 тысяч населения. Манифестирует заболевание в возрасте 20-60 лет (наиболее часто – от 30 до 40 лет), причем женщины страдают чаще мужчин (3-4:1) [2].

Для практической медицины диагностика 1-ХНН является важной проблемой, поскольку неспецифичность и многообразие клинических симптомов гипокортицизма затрудняют своевременную постановку диагноза и начало заместительной терапии, в ряде случаев приводя к установлению правильного диагноза только на стадии надпочечникового криза. Приведем клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больная Л., 42 лет, доставлена 01.12.2021 г. в эндокринологическое отделение ГУЗ ГКБ № 9 г. Саратова машиной скорой помощи в тяжелом состоянии. Из-за выраженной слабости самостоятельно идти не могла, муж внес пациентку в больницу на руках. Предъявила жалобы на общую слабость, слабость в нижних конечностях, тошноту, многократную рвоту, жидкий стул, похудание, мышечные и суставные боли.

Поскольку из-за слабости женщина разговаривала с трудом, анамнез первично был собран со слов мужа, детали уточнила больная после стабилизации состояния. В течение 9 лет страдает СД 1 типа, вводит инсулин в базис-бюллюсном режиме:

перед основными приемами пищи – болясный инсулин ультракороткого действия аспарт в зависимости от количества принятых хлебных единиц (в среднем – по 5-6 ЕД), а перед сном – по 20 ЕД глаургина (300 ед/мл), базального инсулина суточного действия. Диету (стол № 9) соблюдала, отступления от рекомендаций допускала редко. Заболевание протекало стабильно, острых декомпенсаций углеводного обмена не отмечалось, редкие проявления гипогликемии пациентка купировала самостоятельно приемом легкоусвояемых углеводов, уровень гликированного гемоглобина не превышал 7%. Женщина вела активный образ жизни, занималась спортом, часто выезжала на море, в туристические поездки в горы.

В мае-июне 2021 г. пациентка отметила появление общей слабости, снизилась работоспособность. Слабость постепенно нарастала, спустя полтора месяца ухудшился аппетит, присоединилась тошнота, стала худеть, уровень артериального давления (АД) с привычных 120-125/70-80 мм рт. ст. снизился до 100-105/60-65 мм рт. ст., уменьшилась потребность в инсулине. За медицинской помощью обратилась к эндокринологу в поликлинику по месту жительства, где при обследовании выявлено повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 181 мкмоль/л, с предполагаемым диагнозом «диабетическая нефропатия» была направлена на консультацию к нефрологу, который исключил патологию почек.

Самочувствие пациентки продолжало ухудшаться, исчез аппетит, присоединилась рвота по утрам, продолжала снижаться масса тела. В связи с плохим аппетитом и рвотой самостоятельно уменьшила дозу инсулина до 18 ЕД/сутки – вводила перед основными приемами пищи по 2 ЕД инсулина аспарт и перед сном – 12 ЕД инсулина глаургин (300 ед/мл), таким образом, за время болезни суточная потребность в инсулине снизилась на 20 ЕД.

В конце ноября обратилась за консультацией к эндокринологу в коммерческий многопрофильный медицинский центр, где был зарегистрирован низкий уровень АД – 90/60 мм рт. ст., при исследовании функции щитовидной железы выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – 8,25 мМЕ/л, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы – диффузные изменения структуры. Данные изменения расценили как проявление гипотиреоза на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита и рекомендовали прием левотироксина натрия по 50 мкг/сут. Пациентка начала принимать препарат, однако состояние продолжало ухудшаться, отмеченные выше симптомы нарастили, развилась адинамия – в течение последних 3-4 дней из-за выраженной слабости не вставала с постели, рвота в течение дня стала многократной, появился жидкий стул, АД снизилось до 70/40 мм рт. ст. В стационар больная доставлена машиной скорой помощи.

При поступлении: состояние тяжелое, из-за слабости не встает с постели, с трудом поворачивается на бок. На вопросы отвечает однозначно, медленно, быстро истощается. Телосложение нормостеническое, имеется дефицит массы: при росте 173 см пациентка весит 50 кг, ИМТ – 16,7 кг/м², подкожно-жировая клетчатка развита скучно (похудела за период заболевания на 15 кг), распределена равномерно. Кожные покровы сухие, гиперпигментированные, тургор снижен. Отложение пигмента наиболее выражено в области ареол сосков, ладонных и межфаланговых складок, локтевых сгибов. Дыхание ровное, глубокое, запах ацетона в выдыхаемом воздухе отсутствует. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Пульс – 98 в минуту, симметричный, ритмичный, мягкий. АД – 70/40 мм рт. ст. Границы абсолютной и относительной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца – ясные, ритмичные. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена, мягко-эластической консистенции, без узловых включений. Вторичные половые признаки развиты удовлетворительно, оволосение по женскому типу. Менструации отсутствуют в течение шести месяцев.

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов физикального обследования диагностирована 1-НН с развитием надпочечникового криза. Несмотря на то, что основополагающими для установления диагноза 1-НН являются результаты лабораторного обследования, тяжелым больным с клиническими признаками гипокортицизма производят забор крови для исследования гормонов и электролитов, после чего, не дожидаясь результатов, начинают лечение, что и было выполнено у нашей пациентки – после забора венозной крови она была переведена в реанимационное отделение.

Выявленные электролитные нарушения: гипонатриемия – 110 ммоль/л (референсный диапазон – 134–146 ммоль/л), гиперкалиемия – 4,79 ммоль/л (3,4–4,5 ммоль/л), гиперкальциемия – уровень ионизированного кальция составил 1,4 ммоль/л (1,12–1,32 ммоль/л), а также относительный лимфоцитоз в общем анализе крови и изменения электрокардиограммы – ритм синусовый, тахикардия с частотой сердечных сокращений – 110 ударов в 1 минуту, выраженные диффузные изменения миокарда по зубцу Т, высокий зубец Т, – подтвердили правильность поставленного диагноза. Результаты гормональных анализов, полученные спустя двое суток, также подтвердили диагноз 1-НН: уровень кортизола в крови – 38,2 нмоль/л (138–690 нмоль/л), адренокортико-тропного гормона – 1213 пг/мл (10–60 пг/мл).

Проведено обследование щитовидной железы, учитывая ее возможное вовлечение в патологический процесс при АПС 2-го типа. Результаты гормонального анализа не подтвердили предполагавшийся на амбулаторном этапе диагноз гипотиреоза. ТТГ составил 1,5 мМЕ/л, свободного тироксина – 21 пмоль/л, что соответствует норме и позволяет исключить гипотиреоз. Сомнительным представляется и предположение о нормализующем влиянии на уровень тиреоидных гормонов кратковременного приема левотироксина натрия, имевшего место на амбулаторном этапе, поскольку наблюдавшиеся у больной диспептические симптомы (многократная рвота, жидкий стул), вероятнее всего, привели к значительным изменениям фармакокинетики препарата. Вообще же необходимо отметить, что при сочетании гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности терапию левотироксином натрия следует начинать только после компенсации гипокортицизма, поскольку препараты тиреоидных гормонов повышают скорость метаболизма кортизола и могут привести к утяжелению симптомов гипокортицизма. С другой стороны, необходимо

учитывать возможность небольшого повышения уровня ТТГ у части пациентов в момент диагностики 1-НН, обусловленного отсутствием ингибирующего влияния ГК на секрецию ТТГ и устраняющегося на фоне заместительной терапии [3].

Обнаруженное у больной умеренное повышение титра антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО – 291 МЕ/л) трактовано нами как носительство АТ-ТПО. Вместе с тем наличие АТ-ТПО в крови, а также структурные изменения ткани щитовидной железы по данным УЗИ (диффузная неоднородность за счет гипоэхогенных участков и гиперэхогенных включений) обуславливают необходимость ежегодного контроля функции щитовидной железы в будущем в связи с существующей угрозой развития аутоиммунного гипотиреоза.

Отмеченное у пациентки нарушение менструального цикла, по всей вероятности, обусловлено дисфункцией гипоталамуса, которая привела к нарушению выработки гонадотропных гормонов и развитию аменореи. Известно, что одной из причин нарушения функции гипоталамуса является значительная прибавка или потеря массы тела [4], что и имело место в данном клиническом случае. Зарегистрированное у больной снижение уровня лютеинизирующего (0,3 МЕ/л при норме 0,5–18 МЕ/л) и фолликулостимулирующего гормонов (1 МЕ/л при норме 3–12 МЕ/л), а также восстановление менструального цикла на фоне стабилизации состояния и прибавки в весе подтверждают данное предположение.

Показатели углеводного обмена при поступлении больной были относительно удовлетворительными: уровень глюкозы в крови – 9,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,2%. На фоне внутривенного введения ГК и раствора глюкозы (5%) показатели гликемии имели тенденцию к повышению, однако быстро нормализовались на фоне инъекций инсулина, суточная доза которого постепенно повышалась и на момент выписки составляла 32 ЕД, то есть практически вернулась к исходной.

В биохимическом анализе крови выявлены гипопротинемия (общий белок крови – 65 г/л при норме 66–83 г/л) и гипоальбуминемия (35 г/л при норме 35–53 г/л).

Выявленное повышение уровня креатинина крови – 160 мкмоль/л (норма – 58–96 мкмоль/л) носило преренальный характер и являлось следствием выпадения секреции альдостерона, которое привело к прогрессирующей потере внеклеточной жидкости, уменьшению объема циркулирующей крови, падению АД и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 33 мл/мин (норма – 85–130 мл/мин), также зарегистрированному у нашей пациентки. Подтверждением тому служит нормализация вышеуказанных показателей функции почек после стабилизации состояния на фоне проводимой заместительной терапии 1-НН (креатинин – 92 мкмоль/л, СКФ – 84 мл/мин).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, УЗИ почек и органов брюшной полости изменений не выявлено. Надпочечники по данным УЗИ не визуализируются.

Заключение офтальмолога: данных за диабетическое поражение сосудов глаз не выявлено. Заключение психотерапевта: астеноневротический синдром соматогенного генеза. Заключение гинеколога: вторичная аменорея.

Диагноз: «Аутоиммунный полигlandулярный синдром 2-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, впервые выявленная, тяжелая форма. Сахарный диабет 1 типа, целевой уровень НВА_{1c} – менее 6,5%. Носительство антител к тиреоидной пероксидазе».

Осложнения: острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый криз) при поступлении. Астеноневротический синдром соматогенного генеза. Дефицит массы тела. Вторичная аменорея.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности проводилось в следующих направлениях: заместительная терапия кортикостероидами, регидратация и коррекция электролитных расстройств. С заместительной целью вводился гидрокортизон. При поступлении 100 мг гидрокортизона было введено струйно в вену, затем – постоянная внутривенная инфузия гидрокортизона (600 мг в сутки), 0,9% раствора хлорида натрия и раствора глюкозы (5%) общим объемом 3000 мл/сутки.

Параллельно осуществлялась коррекция показателей углеводного обмена – вводился инсулин короткого действия внутривенно, а после нормализации уровня АД – подкожно под контролем уровня гликемии. Осуществлялось зондовое питание (2000 мл/2200 ккал/сут).

На фоне лечения состояние пациентки улучшилось: прекратились рвота, мышечные и суставные боли, повысился уровень АД, уменьшилась общая слабость. По мере купирования симптомов острого гипокортицизма снижали дозу гидрокортизона и объем вводимых растворов. После стабилизации состояния, нормализации электролитного состава крови и показателей азотовыделительной функции почек пациентка была переведена на таблетированные формы кортикоидов: гидрокортизон – 30 мг/сутки (15 мг + 10 мг + 5 мг перед основными приемами пищи) и флудрокортизон – 0,1 мг однократно утром. Возобновлена инсулинотерапия в базисно-базисном режиме под контролем уровня гликемии.

За время лечения восстановился аппетит, прибавила 1,5 кг, уменьшилась слабость. Выписана из отделения в удовлетворительном состоянии.

Несмотря на то, что надпочечниковая недостаточность относится к редким заболеваниям, ее своевременная диагностика и лечение очень важны, поскольку в противном случае развивается угрожающий жизни надпочечниковый криз. Так, в приведенном клиническом наблюдении 1-НН у пациентки молодого возраста диагностирована на стадии надпочечникового криза. Основной причиной поздней диагностики и, как следствие, позднего начала лечения явились неправильная оценка клинической картины заболевания, представленная у нашей пациентки практически всеми симптомами первичного гипокортицизма, в том числе таким типичным его признаком, как гиперпигментация кожи. Не было принято во внимание и то, что пациентка уже имеет одно аутоиммунное заболевание – СД 1 типа, тогда как известно, что лица, страдающие различными аутоиммунными заболеваниями (как эндокринного, так и неэндокринного происхождения) входят в группу риска по развитию 1-НН и требуют особенно тщательного наблюдения.

Согласно клиническим рекомендациям [1], обследованию для исключения 1-НН подлежат также пациенты, имеющие необъяснимые другой патологией симптомы, подозрительные на наличие 1-НН (снижение веса, артериальная гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия). Большинство из перечисленных симптомов имелись и у нашей пациентки, причем объяснить их диагностированным ранее СД не представлялось возможным. Обращает на себя внимание и то, что диагностика СД у пациентки на девять лет предшествовала появлению симптомов гипокортицизма, тогда как, согласно статистическим данным, АПС 2-го типа чаще всего манифестирует надпочечниковой недостаточностью [5]. Допущенные ошибки в трактовке клинической картины заболевания, а также неучтенные данные анамнеза привели

к тому, что диагноз 1-НН был установлен только на стадии надпочечникового криза.

Следовательно, несмотря на наличие современных диагностических алгоритмов, проблема поздней диагностики 1-НН сохраняет актуальность и в настоящее время. Цель настоящей публикации состоит в привлечении внимания клиницистов к 1-НН – нечасто встречающемуся заболеванию, однако, в случае несвоевременной диагностики, приводящему к угрожающему жизни осложнению – надпочечниковому кризу. Своевременная диагностика и адекватное лечение 1-НН обеспечивают больному трудоспособность и хорошее качество жизни. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. Российской ассоциации эндокринологов. 2021. С. 8-15, 23-26. [Clinical recommendations. Primary adrenal insufficiency. Russian Association of Endocrinologists, 2021. 8-15, 23-26.]
2. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Аутоиммунные полигlandуллярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (3): 43-52. [Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria // Problemy Endokrinologii. 2014; 60 (3): 43-52.]
3. Бирюкова Е. В., Ганенкова Е. С., Лобанова М. Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста // Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103-108. [Biryukova E. V., Ganenkova E. S., Lobanova M. D. Chronic adrenal insufficiency in the practice of a clinician // Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103-108.]
4. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. 4-е изд., перераб. М.: Практическая медицина, 2017. С. 41-42. [Handbook of gynecologist-endocrinologist / L. G. Tumilovich, M. A. Gevorkyan. 4th ed., reprint. M.: Practical Medicine, 2017. 41-42.]
5. Neufeld M., Blizzard R. M. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A., Doniach D., Fenzi G. F., Baschieri L., editors. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press; 1980. 357-365.

Сведения об авторах:

Чобитко Виктория Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; viktoriach52@mail.ru;

Белова Анна Павловна, ординатор кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; annapiskareva@yandex.ru

Information about the authors:

Victoria G. Chobitko, MD, Associate Professor of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; viktoriach52@mail.ru

Anna P. Belova, Resident of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; annapiskareva@yandex.ru

Поступила/Received 25.03.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, и экспертиза его связи с профессией у медицинского работника: клинический случай

С. А. Бабанов, ORCID: 0000-0002-1667-737X, s.a.babanov@mail.ru

Т. А. Азовская, ORCID: 0000-0002-0295-6888, azovskayat@yandex.ru

Н. Е. Лаврентьева, ORCID: 0000-0002-7571-0328, lavrenteva.natalia@yandex.ru

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

443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме. Согласно современным представлениям, новая коронавирусная инфекция COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease – 2019) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса *SARS-CoV-2* с aerosolно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, патогенетически характеризуется виремией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией и гипоксией, приводящими к развитию микро- и макротромбозов. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни. Новая коронавирусная инфекция у медицинских работников может рассматриваться как профессиональное заболевание, если инфицирование произошло при выполнении ими профессиональных обязанностей. В Самарском регионе в 2020–2021 гг. у медицинских работников диагностировано 146 случаев острого профессионального заболевания, обусловленного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из которых 72 диагноза (48,63%) установлено посмертно. В 2021 г. установлено 6 диагнозов хронических профессиональных заболеваний, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией, определивших стойкую утрату трудоспособности. Наличие тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции и утрата трудоспособности придают актуальность анализу особенностей профессиональных заболеваний медицинских работников с целью улучшения их диагностики, совершенствования профилактики, лечения и реабилитации. Одним из важнейших проявлений новой коронавирусной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы. Представленный клинический случай отражает один из таких возможных вариантов серьезных поражений – миокардита, который привел к развитию нарушений ритма. В статье представлены принципы и результаты медицинской экспертизы, проведенной в целях установления причинно-следственной связи заболевания с профессиональной деятельностью медицинского работника.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, миокардит, профессиональные болезни, медицинские работники.

Для цитирования: Бабанов С. А., Азовская Т. А., Лаврентьева Н. Е. Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, и экспертиза его связи с профессией у медицинского работника: клинический случай // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 94–100. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.014

Myocarditis associated with a new coronavirus infection and examination of its connection with the profession of a medical worker: clinical case

Sergey A. Babanov, ORCID: 0000-0002-1667-737X, s.a.babanov@mail.ru

Tatyana A. Azovskova, ORCID: 0000-0002-0295-6888, azovskayat@yandex.ru

Nataliya E. Lavrentyeva, ORCID: 0000-0002-7571-0328, lavrenteva.natalia@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract. According to modern ideas, the pathogenesis of the new coronavirus infection COVID-19 (from the English Corona Virus Disease-2019) is an acute infectious disease caused by a new strain of *SARS-CoV-2* coronavirus with an aerosol-drip and a contact-household transmission mechanism) is characterized and the systemic immunospatius process, hyperactivity of the coagulation cascade, endotheliopathy and hypoxia, leading to the development of microtrombs and mactrombs. The main source of infection is a sick person,

including the disease in the incubation period. The greatest danger to others is a person in the last two days of the incubation period and the first days of the disease. A new coronavirus infection in medical workers can be considered as an occupational disease if the infection occurred while they were performing their professional duties. In the Samara region in 2020-2021, 146 cases of acute occupational disease caused by the new coronavirus infection COVID-19 were diagnosed to medical workers, of which 72 diagnoses (48.63%) were established posthumously. In 2021, 6 diagnoses of chronic occupational diseases associated with a coronavirus infection were established, which determined persistent disability. The presence of severe complications of a new coronavirus infection, disability, give relevance to the analysis of the features of occupational diseases of medical workers in order to improve their diagnosis, improve prevention, treatment and rehabilitation. One of the most important manifestations of the new coronavirus infection is the defeat of the cardiovascular system. The presented clinical case reflects one of such possible variants of serious lesions – myocarditis, which led to the development of rhythm disturbances. The article presents the principles and results of a medical examination conducted in order to establish a causal relationship of the disease with the professional activity of a medical worker.

Keywords: COVID-19 coronavirus, infection, inflammatory cardiomyopathy, occupational diseases, medical workers.

For citation: Babanov S. A., Azovskova T. A., Lavrentyeva N. E. *Myocarditis associated with a new coronavirus infection and examination of its connection with the profession of a medical worker: clinical case* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 94-100. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.014

Pоссийские медицинские работники занимают пятое место по распространенности среди них профессиональных заболеваний, при этом их выявляемость не превышает 10% от общего числа [1, 4, 9]. В настоящее время условия труда медицинских работников не исключают дальнейшего роста профессиональной заболеваемости. Необратимый характер течения многих заболеваний, наличие тяжелых осложнений, потеря трудоспособности, большой процент инвалидизации придают актуальность анализу особенностей профессиональных заболеваний медицинских работников с целью улучшения их диагностики, совершенствования профилактики, лечения и реабилитации [3-5]. Первое место среди профессиональной патологии медработников стабильно занимают инфекционные заболевания, составляя 80,2% в среднем по России [1, 9].

До 2020 г. среди инфекционных заболеваний медработников преобладали туберкулез и вирусные гепатиты [4]. В условиях пандемии в РФ первое ранговое место в данной группе стали занимать заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией (НКИ; 92,7%) [3, 8, 9].

Согласно современным представлениям, НКИ COVID-19 (от англ. COrona VIrus Disease – 2019) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса *SARS-CoV-2* с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, патогенетически характеризуется виремией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией и гипоксией, приводящими к развитию микро- и макротромбозов [5, 8].

Протекает по-разному – от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной систем, с риском развития осложнений: острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, сепсиса, шока, синдрома полиорганной недостаточности [5, 8]. НКИ, вызванная *SARS-CoV-2* (COVID-19, код МКБ-10 – B34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная»), включена в перечень заболеваний (пункт 16.34.2), представляющих опасность для окружающих [3, 5, 8].

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни.

После заражения COVID-19 выделяют 3 фазы в зависимости от сроков клинических проявлений заболевания, а также длительный COVID-19:

1. Острый COVID-19: признаки и симптомы НКИ выявляются в срок до 4 недель.
2. Продолжающийся симптоматический COVID-19: признаки и симптомы НКИ выявляются в срок от 4 до 12 недель.
3. Пост-COVID-19-синдром: признаки и симптомы развиваются во время или после НКИ, сохраняются более 12 недель.
4. «Длительный COVID-19» – термин, применяемый для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острой НКИ; включает как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и пост-COVID (12 недель и более) [3, 5, 9].

На сегодняшний день установлено, что основными клиническими вариантами и проявлениями COVID-19 являются:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром – пневмония с острой дыхательной недостаточностью);
- сепсис, септический шок;
- тромбоваскулит, тромбозы и тромбоэмболии.

Распоряжением Правительства РФ 40 от 15 мая 2020 г. № 1272-р утвержден Перечень 41 симптома (синдрома) или осложнения, вызванного COVID-19, сопровождающегося временной нетрудоспособностью, но не приведшего к инвалидности (код по МКБ-10):

- острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРВИ; без развития пневмонии, потребовавшие назначения врачом этиотропной терапии) – J02-J06;
- вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках, – J12;
- инфекционный миокардит – I40.0;
- эмболия и тромбоз артерий – I74;
- токсическое поражение печени – K71;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС, синдром дефибринации) – D65;
- сепсис – A40-A41;
- синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого – J80;
- легочный отек – J81;
- другие интерстициальные легочные болезни – J84;
- респираторные нарушения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках, – J95;

- легочная эмболия – I26;
- печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках, – K72;
- почечная недостаточность – N17-N19;
- кардиореспираторная недостаточность – R09.2;
- синдром системного воспалительного ответа – R65.

Данный перечень отражает особенность COVID-19 как респираторной инфекции с мультисистемными проявлениями, что требует комплексного подхода к определению стратегий лечения и реабилитации пациентов [11].

Отдаленными последствиями при COVID-19 могут быть:

- миокардит, дилатационная кардиомиопатия;
- интерстициальные легочные болезни;
- нейросенсорная туготкань;
- поражение нервной системы.

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, заболеваемости и смертности, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт [2, 5, 12].

В группу риска входят все специалисты, работающие в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, что объясняется постоянным контактом медработников как с больными НКИ, так и биологическими материалами (моча, кровь и др.), направляемыми в соответствующие лаборатории, а также с медицинскими отходами (класс В) [3, 5, 8, 12].

На сегодняшний день заболеваемость медицинских работников НКИ достигает 17% от общего числа заболевших ежемесячно [8].

Коронавирус *SARS-CoV-2* относится к микроорганизмам II группы патогенности (возбудители высококонтагиозных эпидемических заболеваний человека), поэтому условия труда медицинских работников различных категорий должны быть оценены как вредные 3-й степени (3.3).

Действующий Перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом № 0417н Минздравсоцразвития России от 27 апреля 2012 г., подразумевает возможность связи с профессией любого инфекционного и паразитарного заболевания, обусловленного воздействием инфекционных агентов, с возбудителями которых сотрудники находятся в контакте во время работы.

В связи с этим НКИ у медработников может рассматриваться как профессиональное заболевание, если инфекция возникла при выполнении ими профессиональных обязанностей.

При установлении связи заболевания с профессией у медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 учитываются следующие критерии:

- трудовые обязанности предусматривают непосредственный контакт с пациентами, страдающими COVID-19 (подозрительными на инфицирование *SARS-CoV-2*), и/или материалами, зараженными (подозрительными на заражение) *SARS-CoV-2*;
- характерный инкубационный период (2-14 суток);
- положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК *SARS-CoV-2* с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антител класса IgM, IgG после начала профессионального контакта;
- характерная клиническая картина, в том числе рентгенологические признаки (согласно методическим рекомендациям Минздрава России) [5].

В Самарской области в 2020 г. в структуре нозологических форм профессиональных заболеваний на первое место вышли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов (в 2020 г. они составили 51,21%, в 2021 г. – 47,36%). Первое ранговое место среди них занимают заболевания, вызванные НКИ: на их долю приходится 93,15% от количества всех заболеваний от воздействия биологических факторов [2, 10].

В Самарском регионе в период пандемии НКИ в 2020-2021 гг. установлено 146 случаев острого профессионального заболевания у медицинских работников, обусловленного НКИ COVID-19, из которых 72 диагноза (48,63 %) установлено посмертно.

44 случая острого профессионального заболевания COVID-19 с летальным исходом установлено у женщин (60,56%), 28 – у мужчин (39,43%).

У врачей установлено посмертно 39 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (54,92% всех случаев с летальным исходом), из них 14 случаев – у женщин и 25 случаев – у мужчин.

У медицинских сестер установлено 27 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (38,03% всех случаев), из них 26 случаев – у женщин, 1 случай – у мужчин. У санитаров установлено 2 случая острого профессионального заболевания COVID-19 с летальным исходом, у медицинского регистратора – 1 случай, у водителей СМП – 2 случая.

Основными проявлениями и осложнениями НКИ, ассоциированной с заражением коронавирусом *SARS-CoV-2*, ставшими причиной смерти медицинских работников, явились двусторонние субтотальные (тотальные) пневмонии с развитием ОРДС взрослых, синдрома системной воспалительной реакции с полигранной дисфункцией в виде острой респираторной недостаточности, отека головного мозга, отека легких. В 8 случаях был выявлен гидроторакс, в 6 случаях диагностированы тромбоэмболия легочной артерии и вирусный миокардит, в 3 случаях – инфаркт миокарда, в 11 случаях – отек головного мозга, в 1 случае – геморрагический инсульт.

При этом 70,05% случаев смерти от осложнений НКИ имели место у лиц старше 60 лет.

В 2021 г. установлено 6 диагнозов хронических профессиональных заболеваний, связанных с перенесенной НКИ, определивших стойкую утрату трудоспособности (постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U 09.9 – состояние после COVID-19 неуточненное, включающее также постковидное состояние).

В двух случаях диагностирован интерстициальный фиброз после коронавирусной пневмонии, в двух случаях – вирусный миокардит, ассоциированный с *SARS-CoV-2*, по одному случаю – воспалительной дилатационной кардиомиопатии и энцефалопатии, ассоциированной с НКИ.

Одним из важнейших осложнений НКИ является поражение сердечно-сосудистой системы и, в частности, развитие миокардита. По данным разных авторов, острое повреждение миокарда развивается при COVID-19 с частотой от 12% до 28-30% [7, 8, 13].

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т. ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки до сердечной недостаточ-

ности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [6, 7, 11].

Одной из вероятных причин, вызывающих развитие миокардита, могут быть вирусные инфекции, вызываемые вирусами Коксаки, простого герпеса, гриппа и др.

Современные представления о патогенезе развития вирусного миокардита кратко можно представить следующим образом: репликация вируса, повреждение кардиомиоцита, его гибель и запуск аутоиммунной реакции, развитие ремоделирования миокарда.

Для вирусного миокардита характерно наличие аритмий, что объясняется прямым повреждающим действием вируса на кардиомиоциты и клетки проводящей системы, развитием отека миокарда и его воспалительной инфильтрацией.

Эти процессы приводят к неоднородности деполяризации, нестабильности трансмембранных потенциала и формируют очаги патологического автоматизма, что клинически проявляется желудочковыми тахикардиями.

Клиническая картина манифеста болезни варьирует в широком диапазоне – от легкого недомогания, незначительных болей в грудной клетке, невыраженного чувства нехватки воздуха до молниеносного течения болезни, завершающегося острой сердечной недостаточностью и летальным исходом [7, 8, 13].

Анализируя дебют болезни, важно помнить, что первые клинические проявления миокардита (жалобы на ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое) пациенты начинают предъявлять на фоне или через 1-2 недели после начала ОРВИ. Период выздоровления характеризуется ослаблением симптомов недостаточности кровообращения. При миокардитах средней тяжести полное выздоровление может наступить в интервале 1-6 месяцев от начала болезни [8].

В трети случаев симптомы недостаточности кровообращения сохраняются и имеют тенденцию к прогрессированию и последующему доминированию. В период выздоровления для всех пациентов характерна астения разной степени выраженности.

Для диагностики используют:

- эхокардиографию (ЭхоКГ);
- магнитно-резонанную томографию (МРТ) сердца с контрастированием (при отсутствии противопоказаний) рекомендуется выполнить как минимум один раз после постановки диагноза для уточнения данных;
- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, общий белок, мочевина, креатинин, общий и прямой билирубин, глюкоза, электролиты (калий, натрий, хлор);
- 12-канальная электрокардиография (ЭКГ);
- тест с 6-минутной ходьбой;
- трансторакальная ЭхоКГ покоя, с проведением пробы Вальсальвы при градиенте давления в левом желудочке (ЛЖ) менее 30 мм рт. ст.;
- стресс-тест с физической нагрузкой – тредмил-тест, или велоэргометрия под контролем ЭКГ [6, 7, 11, 14].

Представленный клинический случай отражает актуальность этой медицинской и социальной проблемы.

Клинический случай

Пациентка Х., 62 лет.

Профессиональный анамнез. С 01.09.1979 г. по 29.06.1985 г. – учеба в медицинском институте. С 28.08.1985 г. по 28.07.1986 г. –

интернатура по терапии. С 29.07.1986 г. по 2008 г. – терапевт поликлиники. С 01.12.2008 г. по настоящее время работает в должности клинического фармаколога ГБУЗ СО.

Согласно Приказу ГБУЗ СО от 15.05.2020 г. «О перепрофилировании коек круглосуточного стационара для оказания медицинской помощи пациентам с НКИ» организовано отделение на 120 коек для оказания медицинской помощи пациентам с НКИ.

На клинического фармаколога возлагаются следующие обязанности: консультация больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии, участие в назначении лекарственных средств и консилиумах при разборе тяжелых больных, организация взаимодействия клинических подразделений больницы с аптекой.

История заболевания: по информации ГБУЗ СО, при исполнении своих должностных обязанностей клинический фармаколог Х. 16.06.2020 г. с целью коррекции лекарственной терапии консультировала пациента А. И., 1958 года рождения с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная). Внебольничная пневмония двусторонняя полисегментарная легкой степени тяжести (1%)».

Анализ А. И. от 20.06.2020 г. на антитела M (IgM) к SARS-CoV-2 – обнаружен, экстренное извещение от 23.06.2020 г.

29.06.2020 г. у пациентки Х. появились боли в груди, кашель, повышение температуры до 38 °C, с этими жалобами обратилась к терапевту в ГБУЗ СО.

Выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 – мазок из носа и ротоглотки № 8145 от 02.07.2020 (микробиологическая лаборатория ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области») – обнаружена.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с контрастированием от 05.07.2020 г.: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, КТ1.

Поставлен диагноз: «U07.1. НКИ COVID-19, подтвержденная лабораторно (ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2 от 02.07.2020 № 8145 – обнаружено), средней степени тяжести (U07.1). Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ1 (J12.8)».

Экстренное извещение в Роспотребнадзор по Самарской области № 555 от 06.07.2020 г.

Проведено лечение: Нобазит (500) мг по 1 табл. 3 раза в день, азитромицин (500 мг) по 1 табл. 1 раз в день 6 дней, витамин С – по 500 мг 3 раза в день.

Лист нетрудоспособности с 30.06.2020 по 21.07.2020 г., выписана в удовлетворительном состоянии, на работу – с 22.07.2020.

КТ ОГК № 333 от 27.07.2020 г. (МИБС): «Остаточные воспалительные изменения в обоих легких. Объем поражения – 5%».

31.07.2020 г. осмотрена главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Минздрава Самарской области, поставлен диагноз: «НКИ (COVID-19), подтвержденная лабораторно (ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2 от 02.07.2020 г. № 8145 – обнаружено), средней степени тяжести (U07.1), период реконвалесценции».

Осложнения: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ1 (J12.8), стадия разрешения. Астенический синдром».

После перенесенного COVID-19 появились одышка при обычной физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке, тахикардия, одышка и тяжесть за грудиной при подъеме на половину лестничного пролета,

повышенная утомляемость, снижение скорости движения по прямой из-за одышки и тахикардии, отеки на ногах, периодическое увеличение веса на 1,5-2,0 кг (что нивелируется увеличением дозы диуретика), никтурия, повышение АД до 140-160/90 мм рт. ст. на фоне гипотензивных лекарственных средств. До этого считала себя здоровой, никаких лекарств не принимала.

14.08.2020 г. консультирована эндокринологом, поставлен диагноз: «Состояние после перенесенной НКИ, лабораторно подтвержденной (положительная ПЦР на РНК коронавируса *SARS-CoV-2* от 02.07.2020 № 8145), средней тяжести (U07.1), с двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, КТ1 (J12.8).

Осложнения: хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Субклинический гипотиреоз (впервые выявленный)».

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) от 24.12.2020 г. Диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. Снижение систолической функции ЛЖ. Фракция изгнания ЛЖ по Симпсону – 45%. Диастолическая дисфункция ЛЖ первой степени. Нормальное давление заполнения ЛЖ. Дилатация правых камер сердца. Повышенный уровень давления в легочной артерии.

ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой от 24.12.2020 г. Стress-тест отрицательный. На максимуме нагрузки появления новых зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Низкий коронарный резерв, соответствующий микроваскулярной дисфункции.

15.01.2021 г. осмотрена главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Минздрава Самарской области, поставлен диагноз:

«НКИ COVID-19, подтвержденная лабораторно (положительная ПЦР на РНК коронавируса *SARS-CoV-2* от 02.07.2020 г. № 8145), средней степени тяжести (U07.1), постинфекция».

Осложнения: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести, КТ1 (J12.8), стадия разрешения.

Постковидный синдром (U09.9 – состояние после COVID-19). ХАИТ. Субклинический гипотиреоз.

Астенический синдром».

21.01.2021 – консультирована кардиологом. Поставлен диагноз: «Состояние после перенесенной НКИ, лабораторно подтвержденной ПЦР на РНК коронавируса *SARS-CoV-2* от 02.07.2020 г., средней тяжести (U07.1), с двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, КТ1».

Осложнения: перенесенный очаговый миокардит. Синдромная микроваскулярная стенокардия, НПА. 2-й функциональный класс (ФК)».

Холтеровский мониторинг ЭКГ от 05-06.02.2021 г.: 2 неустойчивых пароксизма мономорфной желудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 173 уд./мин (днем); 1 неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 155 уд./мин (днем), выявлено 20 наджелудочковых экстрасистол (из них 1 – из атриовентрикулярного узла, 1 – пара, 1 – в паре с желудочковой экстрасистолой), 8314 желудочковых экстрасистол двух морфологий (из них 476 – вставочных, 321 – по типу бигеминии, 2031 – по типу тригеминии, 176 – пар). Тип распределения аритмии – смешанный.

МРТ сердца от 06.03.2021 г. На МР-томограммах в интрамуральном слое миокарда левого желудочка, преимущественно в проекции 3-7, 9-12 сегментов, выявлен поствоспалитель-

ный интерстициальный фиброз без изменения толщины миокарда.

На кинематических МР-сканах ограничения подвижности стенок миокарда не обнаружено, при контрастном усилении перфузионных дефектов в миокарде желудочеков не выявлено, на отсроченном этапе динамического сканирования аномального нарастания интенсивности сигнала в миокарде не обнаружено.

Перикард и магистральные сосуды в зоне сканирования не изменены.

Прочей патологии в зоне сканирования не выявлено.

Заключение: интерстициальный поствоспалительный миокардиофиброз левого желудочка.

19.03.2021 г. консультирована пульмонологом, поставлен диагноз: «НКИ COVID-19, подтвержденная лабораторно (положительная ПЦР на РНК коронавируса *SARS-CoV-2* от 02.07.2020 № 8145), средней степени тяжести (U07.1), период реконвалесценции. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести, КТ1 (J12.8), стадия разрешения. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-2».

02.04.2021 – повторно консультирована кардиологом, поставлен диагноз: «Состояние после перенесенной НКИ, лабораторно подтвержденной (положительная ПЦР на РНК коронавируса *SARS-CoV-2* от 2.07.2020 № 8145), средней тяжести (U07.1). Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести, КТ1 (J12.8), стадия разрешения. ДН 1-2. Осложнения: перенесенный очаговый миокардит. Синдромная микроваскулярная стенокардия. Н ПА. 2-й ФК. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая: вставочные, бигемения, тригемения, парная). Риск 4».

Консультация аритмолога: «Необходимо обратить особое внимание на наличие на ХМ-ЭКГ пробежек желудочковой тахикардии, которые являются предиктором внезапной смерти. Нарушения ритма соответствуют осложнениям перенесенного миокардита, относятся к высокой градации – желудочковая экстрасистолия очень частой, V градации по Лауну – Вольфу – Райяну, хроническая сердечная недостаточность по обоим кругам кровообращения согласно жалобам, данным осмотра и обследования, что соответствует Н ПА-Б. NYHA III».

Врачебной комиссией Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» проведена экспертиза на предмет связи заболевания с профессией.

Диагноз заболевания, в отношении которого проведена экспертиза связи заболевания с профессией: «(I41.1) перенесенный очаговый миокардит, ассоциированный с НКИ (COVID-19), лабораторно подтвержденной (положительная ПЦР мазка из носа и зева № 8145 от 02.07.2020 г. на РНК *SARS-CoV-2*), средней степени тяжести. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая: вставочные, бигеминия, тригеминия, парная). Н ПА (ФК 2 по NYHA)».

Диагнозы других заболеваний (с указанием кода по МКБ-10): «(I20.8) Синдромная микроваскулярная стенокардия. (E06.3) ХАИТ. Субклинический гипотиреоз. (R53) Астенический синдром. (H04.1) Синдром сухого глаза двусторонний (ССГ ОУ). (J31.2) Хронический атрофический фарингит».

Данные обследования:

ЭКГ от 11.06.2021 г.: ритм – синусовый, ЧСС – 68 в минуту. Электрическая ось сердца (ЭОС) расположена горизонтально. Вольтаж удовлетворительный.

ЭхоКГ от 11.06.2021 г.: эхопризнаки атеросклероза аорты с недостаточностью на аортальном клапане (АК) 1-й степени, диффузной гипокинезией стенок ЛЖ, снижением систолической функции ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ по псевдонормальному типу, дилатацией правых камер сердца, недостаточностью на митральном клапане (МК) 1-й степени, на трехстворчатом клапане (ТК) 1-2 степени, расчетное систолическое давление в легочной артерии (ЛА) – 39 мм рт. ст. Открытое овальное окно (ООО).

Рентгенография ОГК от 11.06.2021 г. Патологии органов грудной полости не выявлено.

Функция внешнего дыхания (ФВД) от 11.06.2021 г.: легкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), смешанный тип нарушения дыхания, умеренной степени, ДН 1-й степени.

Биохимия крови от 11.06.2021 г.: холестерин – 3,4 ммоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, мочевина – 4,4 ммоль/л, креатинин – 78 мкмоль/л, фибриноген – 5,3 г/л, С-реактивный белок < 2 мг/л, железо сывороточное – 19 мкмоль/л.

Общий анализ крови (ОАК) от 01.06.2021 г.: лейкоциты – $5,2 \times 10^9$ /мл, эритроциты – $3,76 \times 10^{12}$ /мл, гемоглобин – 107 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 30 мм/час.

ОАК от 11.06.2021 г.: лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /мл, эритроциты – $4,12 \times 10^{12}$ /мл, гемоглобин – 125 г/л, СОЭ – 15 мм/час.

Общий анализ мочи (ОАМ) от 11.06.2021 г.: цвет – соломенно-желтый, удельный вес – 1013, эпителий плоский – небольшое количество в поле зрения (п/з), лейкоциты – 2-4 в п/з.

Заключение врачебной комиссии: «(I41.1) перенесенный очаговый миокардит, ассоциированный с НКИ (COVID-19), лабораторно подтвержденной (позитивная ПЦР мазка из носа и зева № 8145 от 02.07.2020 г. на РНК SARS-CoV-2), средней степени тяжести. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая – вставочные, бигеминия, тригеминия, парная). Н ПА (ФК 2 по NYHA). Заболевание профессиональное, установлено впервые».

Обоснование диагноза – с учетом данных:

- трудовой книжки – клинический фармаколог общебольничного медицинского персонала ГБУЗ СО;
- санитарно-гигиенической характеристики: условия труда не соответствуют гигиеническим нормативам по биологическому фактору;
- эпидемиологического обследования: 18.06.2020 г. по месту работы имела контакт с пациентом (А. М., 1958 г. р.) с подтвержденной НКИ (ИФА № 6600381262 от 20.06.2020 г. – IgM к SARS-CoV-2 определяются) в период с 16.06.2020 по 28.06.2020 г., что соответствует ориентировочному сроку заражения;

• выписки из амбулаторной карты: амбулаторное лечение с 30.06.2020 по 21.07.2020 г. с диагнозом: НКИ (COVID-19), лабораторно подтвержденная (ПЦР мазка из носа и зева № 8145 от 02.07.20 – РНК SARS-CoV-2 обнаружена), средней степени тяжести. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести, КТ1, данных ПМО;

• консультаций специалистов и данных обследований.

Рекомендовано:

1. Направить на медико-санитарную экспертизу (МСЭ) для определения степени утраты трудоспособности и льгот, предусмотренных для данной категории граждан – медика-

ментозное обеспечение согласно рекомендации кардиолога. Определение нуждаемости в санаторно-курортном лечении согласно Приказу МЗ РФ № 1029 н от 28.09.2020 г. «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения».

2. Наблюдение врачом общей практики, кардиологом, эндокринологом, пульмонологом по месту жительства.

3. КТ органов грудной клетки через 6 месяцев.

4. Контроль ЭКГ, ЭхоКГ, ФВД, ОАК, липидного профиля в динамике через 3 месяца.

Заключение

Представленный клинический случай отражает одно из возможных серьезных осложнений НКИ – миокардита, который привел к развитию нарушений сердечного ритма.

В связи с разнообразными проявлениями коронавирусной инфекционной болезни COVID-19, ее осложнениями и различными по тяжести формами актуальна разработка научно обоснованной программы медицинской реабилитации пациентов, состав и структура которой включали бы методы и средства, обладающие доказанной эффективностью.

Своевременная и адекватная специализированная помощь по медицинской реабилитации может иметь решающее значение для сохранения здоровья, снижения инвалидности и смертности больных. COVID-19 является системным заболеванием, для восстановления здоровья в постковидном периоде в некоторых случаях требуется помочь междисциплинарной команды специалистов. Предполагается, что в течение многих лет основной поток пациентов будет состоять из лиц с последствиями COVID-19, и реабилитационная медицина должна быть в центре оказания помощи пострадавшему населению. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Бухтияров И. В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59 (9): 527-532.
[Bukhtiyarov I. V. The current state and main directions of preserving and strengthening the health of the working population of Russia // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2019; 59 (9): 527-532.]
2. Бабанов С. А. Вопросы экспертизы и дополнительных страховых гарантит отдельным категориям медицинских работников при инфицировании новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терапевт. 2020; 10: 16-27.
[Babanov S. A. Issues of expertise and additional insurance guarantees for certain categories of medical workers in case of infection with a new coronavirus infection COVID-19 // Terapevt. 2020; 10: 16-27.]
3. Гарипова Р. В., Стрижаков Л. А., Бабанов С. А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертизные случаи. Материалы 16-го Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Владивосток, 2021.
[Garipova R. V., Strizhakov L. A., Babanov S. A. New coronavirus infection as an occupational disease: complex expert cases. // Materialy 16-go Vserossiyskogo kongressa «Professiya i zdorov'ye». Vladivostok, 2021.]
4. Косарев В. В., Бабанов С. А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: ООО «Офорт», 2014. 201 с.
[Kosarev V. V., Babanov S. A. Occupational diseases of medical workers. Samara: OOO «Ofort», 2014. P. 201.]

5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (134.102021).
[Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Versiya 13 (134.102021).]
6. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 848 с.
[Cardiology. National manual: short edition / Pod red. Yu. N. Belenkova, R. G. Oganova. M.: GEOTAR-Media, 2012. P. 848.]
7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Миокардиты, 2020 г.
[Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Myocarditis. 2020 g.]
8. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / Под ред. И. В. Бухтиярова, Ю. Ю. Горблянского. М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. 132 с.
[New coronavirus infection COVID-19: professional aspects of health care and safety of medical workers: guidelines / Pod red. I. V. Bukhtiyarova, Yu. Yu. Gorblyanskogo. M.: AMT, FGBNU «NII MT», 2021. P. 132.]
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М., 2021. С. 109-120.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M., 2021. P. 109-120.]
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2020 г. Государственный доклад. Самара: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», 2020. С. 99-101.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Samara region in 2020. State report. // Samara: Upravleniye Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelyey i blagopoluchiya cheloveka po Samarskoy oblasti. FBUZ «Tsentr gigiyeny i epidemiologii v Samarskoy oblasti», 2020. P. 99-101.]
11. Шляхто Е. В. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Shlyakhto Ye. V. Cardiology. National manual. M.: GEOTAR-Media, 2018.]
12. Burdorf A., Porru F., Rugulies R. The COVID 19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health // Scand. J. Work Environ. Health. 2020. Vol. 46, № 3. P. 229-230. DOI: 10.5271/sjweh.3893.
13. Maron B. J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // Circulation, 2006; 113 (14).
14. Yancy C. W. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol, 2013; 62.

Сведения об авторах:

Бабанов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора

В. В. Косарева, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; s.a.babanov@mail.ru

Азовская Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора В. В. Косарева, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; azovskayat@yandex.ru

Лаврентьева Наталья Евгениевна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора В. В. Косарева, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; lavrenteva.natalia@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey A. Babanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor V. V. Kosarev at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; s.a.babanov@mail.ru

Tatyana A. Azovskova, MD, Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor V. V. Kosarev at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; azovskayat@yandex.ru

Nataliya E. Lavrentyeva, MD, Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor V. V. Kosarev at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; lavrenteva.natalia@yandex.ru

Поступила/Received 26.03.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения

Г. Р. Бикбирова¹, ORCID: 0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru

В. А. Ахмедов¹, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v_akhmedov@mail.ru

Т. В. Третьякова², ORCID: 0000-0002-2663-0102, strekozaomsk@mail.ru

Т. Ю. Панова², ORCID: 0000-0002-0300-3528, tanyapanova81@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3

Резюме. Семейная средиземноморская лихорадка – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV*, – регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев заболевания в странах, далеких от региона Средиземноморья, в том числе и в РФ. К проявлениям семейной средиземноморской лихорадки относятся эпизоды лихорадки, острой абдоминальной боли и/или боли в грудной клетке длительностью до 3 суток. Спустя трое суток острого течения происходит полное купирование симптоматики по лабораторным данным и клиническим проявлениям. Знания о клинических проявлениях, диагностике и лечении заболевания необходимы практикующим врачам различных специальностей. Клинические проявления приступа семейной средиземноморской лихорадки напоминают картину острого живота, и пациенты нередко подвергаются неоправданному хирургическому вмешательству. В ряде случаев несвоевременно поставленный диагноз увеличивает риск развития амилоидоза и хронической почечной недостаточности, а современная терапия способна улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие осложнений. Целями лечения при семейной средиземноморской лихорадке являются улучшение качества жизни, снижение частоты, тяжести и продолжительности приступов, предотвращение инвалидизации и развития осложнений, в частности амилоидоза. С учетом разнообразия клинических проявлений и степени тяжести заболевания у разных больных лечение всегда должно подбираться индивидуально. Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при семейной средиземноморской лихорадке. Риск развития амилоидоза у пациентов, которые придерживаются терапии колхицином, составляет менее 1% даже при отсутствии полного контроля приступов. Таким образом, всем больным семейной средиземноморской лихорадкой рекомендуется пожизненная профилактика колхицином независимо от симптомов, если только не возникают серьезные побочные эффекты на фоне его приема. Опыт применения антагонистов интерлейкина 1 β , анакинры и канакинумаба в настоящее время имеется у тысяч пациентов с резистентностью к колхицину. В случае неэффективности канакинумаба и противопоказаниях к его назначению используются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, клиника, диагностика, лечение.

Для цитирования: Бикбирова Г. Р., Ахмедов В. А., Третьякова Т. В., Панова Т. Ю. Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 101-104. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.015

Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment

Galiya R. Bikbairova¹, ORCID: 0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru

Vadim A. Akhmedov¹, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v_akhmedov@mail.ru

Tatyana V. Tretyakova², ORCID: 0000-0002-2663-0102, strekozaomsk@mail.ru

Tatyana Yu. Panova², ORCID: 0000-0002-0300-3528, tanyapanova81@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

² Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia

Abstract. Familial Mediterranean fever is an autoinflammatory genetically determined autosomal recessive disease caused by a mutation of the *MEFV* gene. Familial Mediterranean fever is recorded mainly in populations of Middle Eastern origin, historically inhabiting the territories of the Eastern Mediterranean. Taking into account the increasing migration of the population, there is an increase in cases of Mediterranean fever in countries far from the Mediterranean region, including in our country. Manifestations of familial Mediterranean fever include episodes of fever, acute abdominal pain and/or chest pain lasting up to 3 days. After three days

of acute course, complete relief of symptoms occurs according to laboratory data and clinical manifestations. Knowledge about the clinical manifestations, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever is necessary for practitioners of various specialties. The clinical manifestations of an attack of familial Mediterranean fever resemble an acute abdomen and patients are often subjected to unjustified surgical intervention. In some cases, an untimely diagnosis increases the risk of amyloidosis and chronic renal failure, and modern therapy can improve the quality of life of patients and prevent the development of complications. The goals of familial Mediterranean fever treatment are to improve the quality of life, reduce the frequency, severity and duration of seizures, prevent disability and the development of complications, in particular amyloidosis. Taking into account the variety of clinical manifestations and the severity of the disease in different patients, treatment should always be selected individually. The introduction of colchicine into clinical practice radically changed the prognosis for familial Mediterranean fever. The risk of developing amyloidosis in patients who adhere to colchicine therapy is less than 1%, even in cases where there is no complete control of seizures. Thus, all patients with familial Mediterranean fever are recommended lifelong prevention with colchicine, regardless of the symptoms, unless serious side effects occur during its administration. The experience of using IL-1 β antagonists, anakinra and kanakinumab, is currently available in thousands of patients with colchicine resistance. In case of ineffectiveness of kanakinumab and contraindications to its administration, TNF- α inhibitors are used.

Keywords: familial Mediterranean fever, periodic illness, clinic, diagnosis, treatment.

For citation: Bikbavova G. R., Akhmedov V. A., Tretyakova T. V., Panova T. Yu. *Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 101-104. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.015

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, «армянская болезнь», семейный пароксизмальный полисерозит, наследственный семейный амилоидоз без невропатии, периодический перитонит, — аутовоспалительное, генетически обусловленное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV* [4-6]. К настоящему времени установлено около 73 мутаций гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ, проявляющуюся лихорадкой, рецидивирующими серозитом, амилоидозом, суставным синдромом, гепатосplenомегалией, болью в животе и в грудной клетке, кожными симптомами [1, 7]. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка» (Familial Mediterranean Fever). В нашей стране значимый вклад в изучение ССЛ внесли академик Е. М. Тареев, О. М. Виноградова и др. [2].

Эпидемиологические особенности

ССЛ регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья, к ним относятся арабы, турки, евреи, армяне, греки, итальянцы, иранцы. ССЛ не редкость среди греков и итальянцев [11]. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев ССЛ в странах, далеких от региона Средиземноморья. Эпидемиология ССЛ связана с носительством гена *MEFV* в разных популяциях. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Частота бессимптомного носительства данной мутации у армянского народа 1:4 [7]. Необходимо отметить, что

ССЛ встречается нечасто, но вместе с тем эта патология является наиболее распространенным наследственным аутовоспалительным заболеванием в мире [17].

Причины и механизмы развития

Ген *MEFV* (Mediterranean FeVer) участвует в регуляции работы врожденного иммунитета, кодируя 781-аминокислотный белок пирин (маренострин), который экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах, фибробластах и дендритных клетках, а также существует в нескольких формах в цитоплазме и в ядре. Основной гипотезой, которая объясняет участие пирина в патогенезе ССЛ, является активизация им интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) [16]. Точная функция пирина в ядре в значительной степени неизвестна. Цитоплазматический пирин взаимодействует с микротрубочками в клеточном скелете и является членом цитозольных рецепторов распознавания образов (PRRs), которые отвечают за инициацию быстрых врожденных иммунных реакций путем обнаружения эндогенных или экзогенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, известных как DAMPs и PAMPs [17].

Как указывалось выше, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования ССЛ. Соответственно, если оба родителя здоровы, но оба являются носителями мутантного гена, вероятность развития заболевания у их детей составляет 25%. Пол будущего ребенка не играет при наследовании никакой роли. И, наконец, если один из родителей болен, а второй является носителем такого гена, вероятность рождения больного ребенка составляет 50% [14].

Клинические проявления

К типичным проявлениям ССЛ относятся:

- эпизоды лихорадки до 39-40 °C и выше длительностью до 3 суток с интервалами между атаками 3-4 недели;
- второй наиболее частый симптом — острая абдоминальная боль длительностью до 3 суток, возникающая из-за асептического перитонита;
- боль в грудной клетке, причиной которой является асептический плеврит и/или перикардит;
- артрит (нередко моноартрит коленного сустава с выпотом).

Реже встречаются следующие проявления ССЛ:

- эритипелоид-подобная (рожеподобная) эритема на стопах и голенях, сыпь по типу геморрагической пурпуры, розеолезная сыпь;
- миалгия, главным образом мышц голеней со снижением тонуса мышц, энзезиты.

Спустя трое суток острого течения происходят полное купирование симптоматики по лабораторным данным, клиническим проявлениям и нормализация самочувствия пациента [3, 7]. Чем раньше ССЛ проявляется, тем тяжелее и менее типично протекает заболевание. К лабораторным проявлениям ССЛ относятся повышение в момент приступа маркеров острой фазы — скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, также характерен лейкоцитоз с нейтрофилозом. Все указанные показатели в межприступный период у большинства больных приходят к нормальным значениям [10]. У 20% пациентов отмечается небольшое повышение острофазовых показателей между

атаками болезни, что ассоциировано с развитием АА-амилоидоза – аномального отложения волокон нерастворимого белка (сывороточного амилоида А, SAA) во внеклеточном пространстве различных тканей и органов.

Клинически выделяют 3 фенотипа ССЛ [5]:

- Первый проявляется короткими периодическими случаями лихорадки и серозитом, перитонитом, синовитом, плевритом, а также перикардитом, менингитом, амилоидозом. Симптомы и степень их проявления варьируют даже в одной семье, все зависит от вариантов наследования и мутации. Риск возникновения более выраженной мутации возрастает при кровнородственных браках и в изолированных популяциях.
- Второй проявляется АА-амилоидозом без предшествующих симптомов.
- Третий имеет бессимптомное течение при наличии мутаций в гене *MEFV*.

Как поставить диагноз

В клинической диагностике ССЛ у взрослых применяются критерии Тель-Хашомера (табл.) [15].

Критерии Yalcinskaya – Ozen как основа клинической диагностики у детей [5]:

1. Лихорадка – температура в подмышечной впадине $> 38^{\circ}\text{C}$ продолжительностью 6-72 часа, ≥ 3 приступов.

2. Боль в животе продолжительностью 6-72 часа, ≥ 3 приступов.
3. Боль в груди продолжительностью 6-72 часа, ≥ 3 приступов.
4. Артрит продолжительностью 6-72 часа, ≥ 3 приступов; олигоартрит.
5. Наличие случаев ССЛ в семейном анамнезе.

Современное лечение

Целями лечения при ССЛ являются улучшение качества жизни, снижение частоты, тяжести и продолжительности приступов, предотвращение инвалидизации и развития осложнений, в частности амилоидоза АА. С учетом разнообразия клинических проявлений и степени тяжести заболевания у разных больных лечение всегда должно подбираться индивидуально [13]. Условно лечение ССЛ состоит из трех основных направлений: профилактика приступов и АА-амилоидоза, терапия острых эпизодов, лечение сопутствующих заболеваний и осложнений.

В настоящее время исследования убедительно свидетельствуют о том, что высококалорийная, богатая простыми углеводами и насыщенными жирными кислотами диета способствует хроническому провоспалительному состоянию, в то время как потребление продуктов с антиоксидантами и пробиотическими компонентами, напротив, оказывает положительное воздействие на здор

вье [8]. В исследованиях демонстрируется позитивное влияние противовоспалительной диеты, богатой свежими овощами и фруктами, низким содержанием насыщенных и ненасыщенных жиров и простых углеводов, консервантов, фаст-фуда на течение ССЛ у пациентов, получающих в качестве основной терапии колхицин [12]. Более того, некоторые исследовательские группы рассматривают ряд продуктов питания в качестве триггеров заболевания [18]. Тем не менее корреляция между диетой и течением ССЛ до сих пор не совсем ясна и требует дальнейшего изучения.

Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при ССЛ. Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные еще в 1970-х [9] и многолетний опыт использования указывают на безопасность и эффективность колхицина при лечении ССЛ. Риск развития амилоидоза у пациентов, которые придерживаются терапии колхицином, составляет менее 1% даже в случаях отсутствия полного контроля приступов [19]. Таким образом, всем больным ССЛ рекомендуется пожизненная профилактика колхицином независимо от симптомов, если только не возникает серьезных побочных эффектов на фоне его приема. В качестве симптоматического средства во время атак используются нестероидные противовоспалительные средства [17].

К сожалению, иногда у пациентов наблюдается рефрактерность к колхицину и его плохая переносимость, в связи с чем им стали назначать генно-инженерную биологическую терапию, в рамках которой наибольшей эффективностью обладают ингибиторы ИЛ-1 анакинра и канакинумаб. Это лекарственные средства с официально зарегистрированным показанием «ССЛ у взрослых и детей старше 2 лет при наличии противопоказаний и непереносимости терапии колхицином». Опыт применения антагонистов ИЛ-1 анакинры и канакинумаба в настоящее время имеется у тысяч пациентов с резистентностью к колхицину. В случае неэффективности канакинумаба и противопоказаниях к его назначению используются ингибиторы ФНО- α . Чаще всего данная группа препаратов назначается пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата [5].

Заключение

ССЛ – загадочное заболевание как по механизмам развития, так и по клиническим проявлениям. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза

Таблица
Критерии диагноза ССЛ Тель-Хашомера [15] / Criteria for the diagnosis of (FMF) Tel-Hashomer [15]

Большие критерии	Типичные <ol style="list-style-type: none"> 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Monoартрит тазобедренного, коленного, голеностопного суставов
Малые критерии	1-3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 из следующих локализаций: <ol style="list-style-type: none"> 1. Живот 2. Грудная клетка 3. Сустав 4. Боль в ногах при нагрузке 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие случаев ССЛ в семейном анамнезе 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания до 20 лет 4-7. Характеристики приступов 4. Тяжелый, приковывающий к постели 5. Спонтанное разрешение приступа 6. Наличие бессимптомных промежутков 7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов, СОЭ, сывороточный амилоид А или фибриноген 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендициса 10. Кровнородственный брак родителей

ССЛ, все еще остается много нерешенных вопросов. Знания о клинических проявлениях, диагностике и лечении ССЛ необходимы практикующим врачам различных специальностей. О ССЛ мало известно специалистам в нашей стране, вследствие чего диагноз устанавливается с большим опозданием, что может дорого обойтись как пациенту, так и его лечащему врачу. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев заболевания в странах, далеких от региона Средиземноморья, в том числе и в Российской Федерации. Клинические проявления приступа ССЛ напоминают картину острого живота, и пациенты нередко подвергаются неоправданному хирургическому вмешательству и/или назначению ненужной им антибактериальной терапии. В то время как несвоевременно поставленный диагноз увеличивает риск развития амилоидоза и хронической почечной недостаточности, современная терапия способна улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие осложнений. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Емельянова А. Л., Лекарева И. В. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) // Медицинский алфавит. 2020; 31: 9-15.
2. Babaeva A. R., Kalinina E. V., Emelyanova A. L., Lekareva I. V. Review of modern recommendations for the diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic illness) // Meditsinskiy alfavit. 2020; 31: 9-15.]
3. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему // Современная ревматология. 2013; 7 (1): 24-30.
4. Fedorov E. S., Salugina S. O., Kuzmina N. N. Familial Mediterranean fever (periodic illness): a modern view of the problem // Sovremennaya revmatologiya. 2013; 7 (1): 24-30.]
5. Махныр Е. Ф. Периодическая болезнь – трудности диагностики // Клиницист. 2008; 3 (1): 50-53.
6. Makhnay E. F. Periodic illness – diagnostic difficulties // Klinitsist. 2008; 3 (1): 50-53.]
7. Заяева А. А., Польторак М. С., Кошукова Г. Н. Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки // Крымский терапевтический журнал. 2021; 4: 80-85.
8. Zayaeva A. A., Poltorak M. S., Koshukova G. N. A clinical case of familial Mediterranean fever // Krymskiy terapevcheskiy zhurnal. 2021; 4: 80-85.]
9. Костик М. М., Жогова О. В., Лагунова Н. В., Ивановский С. В. Семейная средиземномор- ская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 371-380.
10. Kostik M. M., Zhogova O. V., Lagunova N. V., Ivanovsky S. V. Familial Mediterranean fever: modern approaches to diagnosis and treatment // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018; 17 (5): 371-380.]
11. Такушевич В. В., ред. Патологическая анатомия: учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2011. 640 с.
12. Takushevich V. V., editor. Pathological anatomy: a textbook. Minsk: Vysheysheaya shkola; 2011. 640 p.]
13. Сайковский Р. С., Садовникова С. В. Семейная средиземноморская лихорадка. Клинический случай // Клиническая практика. 2019; 10 (1): 101-107.
14. Saykovsky R. S., Sadovnikova S. V. Family Mediterranean fever. A clinical case // Klinicheskaya praktika. 2019; 10 (1): 101-107.]
15. Ekinci R. M. K., Balcı S., Bisgin A., et al. The contribution of diet preference to the disease course in children with familial Mediterranean fever: A cross-sectional study // Reumatologia. 2020; 58 (2): 81-86. DOI: 10.5114/reum.2020.95361
16. Goldstein R. C., Schwabe A. D. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study // Ann Intern Med. 1974; 81 (6): 792-794. DOI: 10.7326/0003-4819-81-6-792.
17. Ahmed M. H., Henawy O. E., ElShennaway E. M., Mahros A. M. Clinical and genetic characterization of familial Mediterranean fever among a cohort of Egyptian patients. Gastroenterology // Prz Gastroenterol. 2022; 17 (3): 240-244. DOI: 10.5114/pg.2022.118595.
18. Touitou I. New genetic interpretation of old diseases // Autoimmun Rev. 2012; 12 (1): 5-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.014.
19. Kazem Y., Zarouk W. A., Hamed K., et al. The effect of anti-inflammatory diet and vitamin D supplementation on the amelioration of the clinical status and cognitive functions of familial Mediterranean fever patients // Kobe J Med Sci. 2021; 66 (5): E159-E165.
20. Knieper A.-M., Klotsche J., Lainka E., et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase // Rheumatology (Oxford). 2017; 56 (9): 1597-1606. DOI: 10.1093/rheumatology/kex222.
21. Li D., Tang W., Qiu K., et al. Clinical and genetic analysis of a family with autosomal dominant-familial Mediterranean fever // Zhonghua yi xue yi Chuan xue za zhi [Chinese Journal of Medical Genetics]. 2021; 38 (8): 719-722. DOI: 10.3760/cma.j.cn11374-20200318-00175.
22. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // Arthritis Rheum. 1997; 40 (10): 1879-1885.
23. Skendros P., Papagoras Ch., Mitroulis I., Ritis K. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever // J Autoimmun. 2019; 104. 102305. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102305.
24. Tufan A., Lachmann H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review // Turk J Med Sci. 2020; 50 (S1-2): 1591-1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11
25. Yenokyan G., Armenian H.K. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design // Am J Epidemiol. 2012; 175(10): 1054-1061. DOI: 10.1093/aje/kwr460.
26. Zemer D., Pras M., Sohar E., et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever // N Engl J Med. 1986; 314 (16): 1001-1005. DOI: 10.1056/NEJM19860417314160.

Сведения об авторах:

Бикбирова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; galiya1976@mail.ru

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru

Третьякова Татьяна Валентиновна, заведующая отделением гастроэнтерологии Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3; strekozaomsk@mail.ru

Панова Татьяна Юрьевна, врач отделения гастроэнтерологии Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3; tanyapanova81@mail.ru

Information about the authors:

Galiya R. Bikbayova, MD, Associate professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; galiya1976@mail.ru

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru

Tatyana V. Tretyakova, Head of the Department of Gastroenterology at the Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia; strekozaomsk@mail.ru

Tatyana Yu. Panova, doctor of the Department of Gastroenterology at the Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia; tanyapanova81@mail.ru

Поступила/Received 16.11.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022

Dentinale[®] | ДЕТСКИЙ ГЕЛЬ для десен

ЛЕГКОЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБОВ
без анальгетиков и анестетиков

- ✓ натуральный состав
- ✓ без лидокаина, сахара и парабенов
- ✓ безвреден при проглатывании



быстрое
действие



сделано
в Италии

незаменимые продукты
в аптечке малыша

OZON

детский мир
detmir.ru

apteka.ru

... И в других аптеках и магазинах

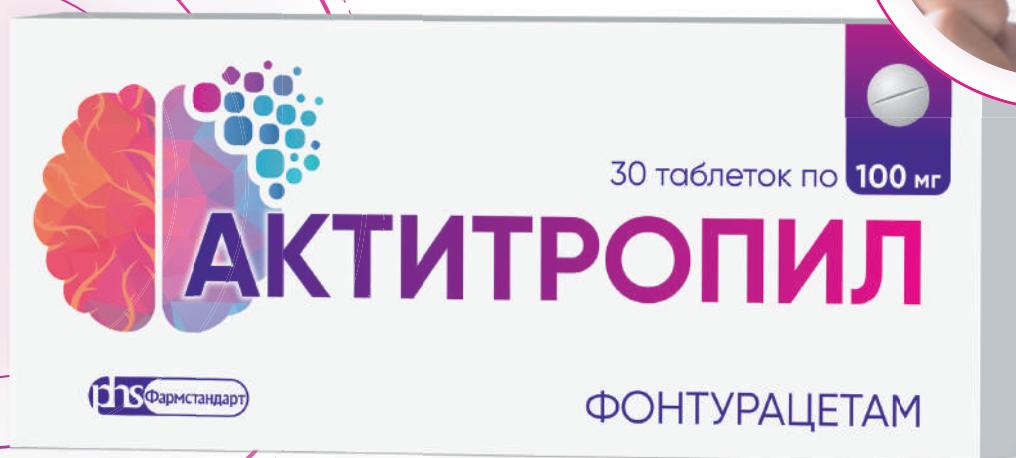


Реклама. Средство гигиены. Зарегистрировано в Департаменте профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

АКТИТРОПИЛ



АКТИТРОПИЛ для снятия симптомов усталости и **АКТИВАЦИИ** памяти, внимания, работоспособности



ОДНА ИЗ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ

Первый приём



УТРОМ –

1 таблетка 100 мг

Продолжительность курса:

1-3 месяца

Второй приём



до 15:00 –

1 таблетка 100 мг

Повтор курсов:

2 раза в год

Отпускается по рецепту

Инструкция по медицинскому применению препарата Актитропил

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ