

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 1 2024



ПЕДИАТРИЯ



УРОНЕФРОЛОГИЯ

• Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога • Циркулирующие иммунные комплексы и компоненты системы комплемента крови при вирусных менингитах

• Ведение цистита в амбулаторной терапевтической практике
• Неантибактериальные средства в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей • Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии

Актуальная тема

• Эторикоксиб — 15 лет в России: основные результаты лечения ревматических заболеваний • Энисамия йодид и умифеновир в лечении пациентов с ОРВИ • Первичный гиперальдостеронизм
• Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

НОБАЗИТ® ФОРТЕ

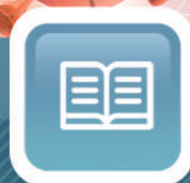
СОВРЕМЕННЫЙ
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГРИППА И ОРВИ¹



Прямое
противовирусное
и противо-
воспалительное
действие^{1,2}



Снижает
выраженность
симптомов уже
со 2 дня приема,
сокращает
длительность
заболевания³



Входит в
клинические
рекомендации
по лечению
гриппа и ОРВИ^{4,5}



avexima®



РЕКЛАМА

NOB-RU-00004-DOC-011.2023

1. Инструкция по медицинскому применению препарата НОБАЗИТ® ФОРТЕ ЛП-006416 от 17.08.2023; 2. Зырянов С.К., и соавт. Терапевтический архив. 2021; 93 (1); 3. Лиознов Д.А. и соавт., Терапевтический архив. 2020; 92 (3): 50–55; 4. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых», 2021 г.; 5. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Грипп у взрослых», 2022 г.

ОАО «Авексима», Ленинградский проспект, дом 31А, стр. 1, Москва, 125284, тел.: +7 (495) 258-45-28, e-mail: info@avexima.ru. www.avexima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ

Medical Journal Лечащий Врач

16+

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

Издается с 1998 года

ТОМ 27 № 1 2024

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов,

д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

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

E-mail: pract@osp.ru

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

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

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

© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2024

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 — 10.01.2024 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. Красноезвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 27 № 1 2024

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaia, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova

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

E-mail: pract@osp.ru

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

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

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

Moscow, 127254, Russia

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

© 2024 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 — 10.01.2024

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

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

Subscription indices:

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

DEPARTMENT OF ADVERTISING

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

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

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.

PRESIDENT MICHAEL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Editorial board

RUSSIA

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)
- N. G. Astafieva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- E. B. Bashnina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. 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. Briko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengervich**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Gallyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Gepp**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci. (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- G. N. Karetkina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. 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**, Cand. of Sci. (Med.), 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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrumyan**, 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**, Cand. of Sci. (Med.), 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, acad. 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. Svistushkin**, 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)
- 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., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "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. Toroptsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. N. Shatikhin**, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Scheplyagina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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)
- 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., 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 (Chicago, USA)

Лечащий Врач

Medical Journal
ТОМ 27 № 1 2024

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

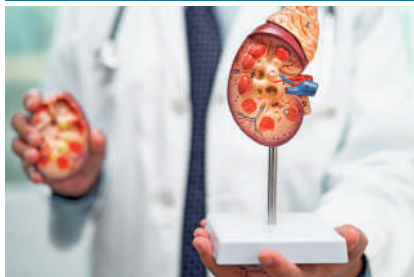
Педиатрия
Pediatrics


- 8 Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога/** Е. А. Саркисян,
А. П. Хохлова, И. Ю. Зяблова, Е. И. Шабельникова, Л. Д. Ворона,
А. Б. Смольяникова, Л. М. Макарова, М. А. Овсянникова

- 8 VACTERL association in the practice of a neonatologist/** H. A. Sarkisyan,
A. P. Khokhlova, I. Yu. Zyablova, E. I. Shabelnikova, L. D. Vorona,
A. B. Smolyannikova, L. M. Makarova, M. A. Ovsyannikova

- 16 Клиническое значение циркулирующих иммунных комплексов
и компонентов системы комплемента крови при вирусных
менингитах у детей/** Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова

- 16 Clinical significance of circulating immune complexes and components
of the blood complement system in viral meningitis in children/**
G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova

Уронефрология
Uro nephrology


- 21 Особенности ведения цистита в амбулаторной терапевтической
практике/** Д. С. Суханов, В. А. Филиппович, Ю. С. Алексеева,
Е. В. Тимофеев

- 21 Features of cystitis management in outpatient therapeutic practice/**
D. S. Sukhanov, V. A. Filippovich, Yu. S. Alekseeva, E. V. Timofeev

- 27 Роль неантибактериальных средств в профилактике
рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей/** Е. В. Ших,
О. В. Жукова

- 27 The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary
tract infections/** E. V. Shikh, O. V. Zhukova

Экспресс-маршрут

к выздоровлению



Антибиотик-цефалоспори́н III поколения

**АНТИБИОТИК С УЛУЧШЕННЫМИ
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
в форме диспергируемых таблеток*¹**



Снижен риск **побочных реакций** со стороны ЖКТ*¹



**Приятный
фруктовый вкус²**



Два варианта приема – таблетку проглотить или растворить в воде и выпить²

Реклама.
АО «Фармстандарт»

*По сравнению с другими пероральными формами. 1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии». 2. Инструкция по медицинскому применению Цефиксим Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Актуальная тема

Topical theme

37 Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии.

Обзор литературы/ Р. А. Зорина, И. В. Зорин

37 Syndrome of connective tissue dysplasia in nephrology.

Literature review/ R. A. Zorina, I. V. Zorin

42 Эторикоксиб — 15 лет в России: основные результаты лечения

ревматических заболеваний/ Н. В. Чичасова, А. М. Лила

42 Etoricoxib — 15 years in Russia: the main results in the treatment

of rheumatic diseases/ N. V. Chichasova, A. M. Lila

49 Эффективность и безопасность энисамия йодида и умифеновирав лечении пациентов с ОРВИ в условиях реальной клинической
практики/ В. В. Гордиенко, К. В. Козлов, А. А. Шедей, А. А. Литвинов,
К. В. Касьяненко, О. В. Мальцев, К. В. Жданов**49 The efficiency and safety of enisamium iodide and umifenoviri in ARVI
treatment in real clinical practice/ V. V. Gordienko, K. V. Kozlov,**

A. A. Shedei, A. A. Litvinov, K. V. Kasyanenko, O. V. Maltsev, K. V. Zhdanov

**56 Первичный гиперальдостеронизм у больной с автономной секрецией
кортизола и двусторонними аденомами надпочечников/**З. Р. Шафигуллина, Н. В. Ворохобина, Л. И. Великанова, С. Б. Шустов,
Ш. М. Асадулаев, К. А. Баландина, Р. К. Галахова**56 Primary hyperaldosteronism in a patient with autonomous cortisol
secretion and bilateral adrenal adenomas/ Z. R. Shafigullina,**N. V. Vorokhobina, L. I. Velikanova, S. B. Shustov, Sh. M. Asadulaev,
K. A. Balandina, R. K. Galakhova**60 Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной
средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей**Республики Дагестан/ Э. М. Эседов, Ф. Д. Ахмедова, Д. С. Акбиева,
А. С. Абасова**60 The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial
Mediterranean fever (periodic illness) in residents of the Republic**

of Dagestan/ E. M. Esedov, F. D. Ahmedova, D. S. Akbieva, A. S. Abasova

Новости

News

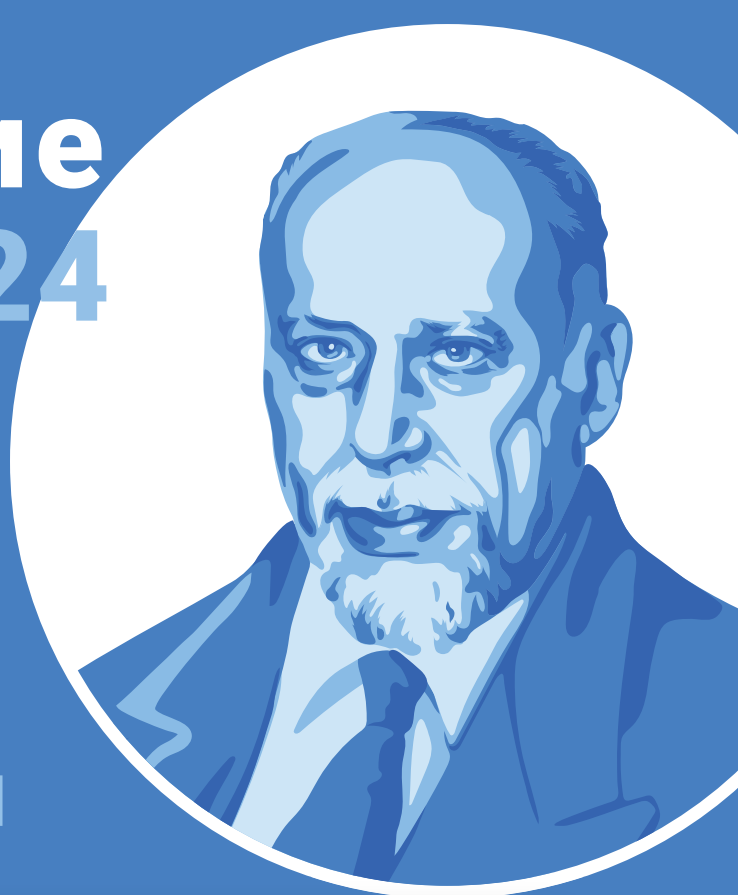
64 Достижения, события, факты**64 Achievements, developments, facts**

Вейновские Чтения 2024

XX

юбилейная междисциплинарная
конференция с международным
участием

19-21 февраля



Адрес

БЦ «Центр международной торговли»
Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4



Участие бесплатное.

Обязательная регистрация
на мероприятие.



Междисциплинарная Конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и на протяжении 20 лет объединяет ведущих специалистов и учёных стран ближнего и дальнего зарубежья. Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, Конференция несёт в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.



Темы и направления Конференции:

- Превентивная персонализированная неврология.
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний.
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста.
- Гендерная неврология.
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения.
- Деменция. БАС. Головокружение.
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений.
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания.
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы.
- Нейроинфекции. Нервные болезни и Covid-19.
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе.
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология.
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов.
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины.
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и др. специалистов.
- Функциональные расстройства в неврологической практике.
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике.
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка.
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования.
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика.
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт терапия и болезни мозга.
- Инновационные технологии для лечения нервных болезней.

Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога

Е. А. Саркисян^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, heghinesarg@gmail.com

А. П. Хохлова¹, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>, nas.hohlova@yandex.ru

И. Ю. Зяблова¹, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>, zyablovaaaa@gmail.com

Е. И. Шабельникова¹, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>, eishabelnikova@rambler.ru

Л. Д. Ворона^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0003-0336-5761>, ldvorona@mail.ru

А. Б. Смольяникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8342-405X>, anas24smol@mail.ru

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

М. А. Овсянникова², marinaovs81@mail.ru

¹ 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

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 Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38

Резюме

Введение. На сегодняшний день врожденные пороки развития занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде. Среди новорожденных частота выявления врожденных пороков развития составляет 2-3%, однако уже к первому году жизни ребенка данный показатель достигает 5%. При этом пороки развития можно встретить как в моноварианте, так и в различных комбинациях. Одной из редких, представляющих научный интерес совокупностей врожденных аномалий развития является VACTERL-ассоциация (МКБ-10: Q87.2), впервые упомянутая и описанная L. Quan и D. Smith еще в 1972 г. Данная аббревиатура не случайна, она отражает пороки, которые имеют тенденцию к одновременному возникновению у одного новорожденного: «V» — дефекты развития позвоночника, «A» — отсутствие ануса, «C» — пороки сердца, «T» — трахеопищеводный свищ, «E» — атрезия пищевода, «R» — аномалии почек, «L» — аномалии конечностей. Помимо указанных аномалий у ребенка могут встречаться и другие врожденные пороки развития различных органов и систем организма, что значительно расширяет круг диагностического поиска. Несмотря на достижения науки, этиология и патогенез данного заболевания достоверно не установлены. Многие ученые активно исследуют генетические маркеры ассоциации VACTERL уже несколько десятилетий, ими были установлены семь вероятных генов. При этом известно, что значительную роль в развитии заболевания играют предрасполагающие факторы, такие как вспомогательные репродуктивные технологии, ожирение и сахарный диабет матери, отсутствие приема фолиевой кислоты и курение во время беременности.

Результаты. Некоторые из врожденных пороков развития можно установить антенатально при проведении ультразвукового скрининга. Однако большинство ключевых пороков, позволяющих установить диагноз, выявляются уже после рождения ребенка. Пороки, входящие в ассоциацию VACTERL, как правило, не угрожают жизни новорожденного и поддаются успешной коррекции. В данной статье отражено течение VACTERL-ассоциации у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: ассоциация VACTERL, множественные врожденные пороки развития, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врожденный порок сердца.

Для цитирования: Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Зяблова И. Ю., Шабельникова Е. И., Ворона Л. Д., Смольяникова А. Б., Макарова Л. М., Овсянникова М. А. Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 8-15. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.001>

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

VACTERL association in the practice of a neonatologist

Heghine A. Sarkisyan^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, heghinesarg@gmail.com

Anastasia P. Khokhlova¹, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>, nas.hohlova@yandex.ru

Irina Yu. Zyblovaa¹, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>, zyablovaaa@gmail.com

Ekaterina I. Shabelnikova¹, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>, eishabelnikova@rambler.ru

Luybov D. Vorona^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0003-0336-5761>, ldvorona@mail.ru

Anastasia B. Smolyannikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8342-405X>, anas24smol@mail.ru

Lyudmila M. Makarova², makarova.inf8@yandex.ru

Marina A. Ovsyannikova², marinaovs81@mail.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 Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., 119620, Moscow, Russia

Abstract

Background. To date, congenital malformations occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality of children in the neonatal period. Among newborns, the frequency of detection of congenital malformations is 2-3%, however, by the first year of a child's life, this indicator reaches 5%. At the same time, malformations can be found both in monovariant and in various combinations. One of the rare sets of congenital malformations of scientific interest is the VACTERL association (ICD-10: Q87.2), first mentioned and described by L. Quan and D. Smith back in 1972. This abbreviation is not accidental, it reflects defects that tend to occur simultaneously in one newborn: "V" – defects in the development of the spine, "A" – absence of the anus, "C" – heart defects, "T" – tracheoesophageal fistula, "E" – esophageal atresia, "R" – anomalies kidneys, "L" – limb abnormalities. In addition to these anomalies, a child may have other congenital malformations of various organs and body systems, which significantly expands the range of diagnostic search. To date, despite the achievements of science, the etiology and pathogenesis of this disease have not been reliably established. Many scientists have been actively studying the genetic markers of the VACTERL association for several decades, they have identified seven probable genes. At the same time, it is known that predisposing factors play a significant role in the development of the disease, such as assisted reproductive technologies, obesity and diabetes mellitus of the mother, lack of folic acid intake and smoking during pregnancy.

Results. Some of the congenital malformations can be detected antenatally, during ultrasound screening. However, most of the key defects that make it possible to establish a diagnosis are detected after the birth of a child. The defects included in the VACTERL association, as a rule, do not threaten the life of a newborn child and are amenable to successful correction. This article reflects the course of VACTERL association in a newborn baby.

Keywords: VACTERL association, multiple congenital malformations, esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, congenital heart disease.

For citation: Sarkisyan H. A., Khokhlova A. P., Zyblovaa I. Yu., Shabelnikova E. I., Vorona L. D., Smolyannikova A. B., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A. VACTERL association in the practice of a neonatologist. *Lechaschi Vrach*. 2024; 1 (27): 8-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.001>

Conflict of interests. Not declared.

Ассоциация VACTERL (МКБ-10 Q87.2) определяется наличием множественных врожденных пороков развития (ВПР), захватывающим определенные органы и системы у одного и того же ребенка [1]. Акроним подразумевает наличие дефектов позвоночника (Vertebral defect), анальной атрезии (Anal atresia), пороков сердца (Cardiac anomalies), трахеопищеводного свища (Tracheoesophageal fistula), атрезии пищевода (Esophageal atresia), аномалий почек (Renal anomalies) и конечностей (Limb anomalies) [2]. Сочетание трех и более ВПР из вышеперечисленных позволяет заподозрить ассоциацию VACTERL [3]. Помимо вышеперечисленных ВПР у новорожденных могут встречаться и другие врожденные аномалии органов и систем, но чаще всего поражается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [4]. Частота встречаемости данной патологии варьирует от 1:10 000 до 1:40 000 живорожденных детей [5]. Ассоциация VACTERL, как правило, возникает спорадически, однако в литературе описана встречаемость компонентов ассоциации у родственников первой линии [4]. В нашей клинической

практике мы столкнулись с течением ассоциации VACTERL у новорожденного ребенка с тяжелыми множественными ВПР. Целью настоящей работы была оценка возможных врожденных аномалий развития, диагностических и лечебных мероприятий у ребенка с ассоциацией VACTERL.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик В. от матери 32 лет, от 2-й беременности, 2-х преждевременных родов на 35-й неделе гестации. Первые роды в 2010 г., своевременные, естественные, родилась здоровая доношенная девочка, ребенок рожден в другом браке. Мать имела вредные привычки (курение) до беременности. Данная беременность протекала с тяжелым токсикозом на всем протяжении, анемией, острой респираторной вирусной инфекцией с фебрильной лихорадкой. На ультразвуковом скрининге на 30-й неделе гестации впервые выявлены пороки развития сердца плода (декстрапозиция аорты) и ЖКТ (атрезия двенадцатиперстной кишки). Был проведен кордоцентез, кариотип ребенка – 46XY.

На 35-й неделе гестации по данным кардиотокографии отмечалось угнетение сердечной деятельности плода, принято решение об экстренном родоразрешении путем кесарева сечения. Обращали на себя внимание желтый цвет околоплодных вод, а также большое их количество. Родился живой позднеспелый мальчик с массой тела 1840 г, длиной тела 49 см, по APGAR оценен на 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21st рост соответствовал 90-му перцентилю, а масса — 5-му перцентилю. Состояние ребенка после рождения тяжелое за счет множественных ВПР: атрезия пищевода с трахеопищеводным свищем (ТПС) и двенадцатиперстной кишки, врожденный порок сердца (ВПС), порок развития позвоночника. При осмотре обращал на себя внимание дополнительный рудиментарный палец правой кисти. Состояние пациента обусловило организацию лечебно-диагностических мероприятий в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра. Методом эхокардиографического исследования выявлены следующие пороки сердца: перимембранный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстропозиция аорты. В первые сутки жизни проводилось оперативное лечение: торакотомия, разобщение ТПС; лапаротомия, наложение дуодено-дуоденоанастомоза, гастростомия. В послеоперационном периоде в течение 21 дня проводились респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфузионная терапия с парентеральным питанием, антибактериальная и противогрибковая терапия. После стабилизации состояния начато постепенное введение энтерального питания смесью на основе глубокого гидролизата белка через гастростому. В возрасте 1 месяца 18 суток принято решение о переводе ребенка в отделение второго этапа выхаживания многопрофильного стационара с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Состояние мальчика оставалось тяжелым в связи с наличием множественных ВПР. При поступлении обнаружен

участок некроза мягких тканей голени, проведено консервативное лечение с положительной динамикой. По данным нейросонографии, проведенной в возрасте 1 месяца 19 суток, отклонений не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки определялась аномалия развития тела IX грудного позвонка.

Рентгеноконтрастное исследование пищевода, проведенное в отделении, подтвердило наличие атрезии пищевода. Было проведено оперативное лечение: торакоскопия, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза в возрасте 2 месяцев жизни. В послеоперационном периоде ребенок находился на ИВЛ, переведен в ОРИТН до стабилизации состояния. В раннем послеоперационном периоде состояние оставалось тяжелым, присутствовали признаки дыхательной недостаточности, обуславливающие необходимость респираторной поддержки, и гемодинамические нарушения, требующие проведения кардиотонической поддержки. Ребенок был переведен на полное парентеральное питание. На контрольном рентгеноконтрастном исследовании через 7 суток после операции затеков контрастного вещества не выявлено, определялось контрастирование сформированного пищевода максимальной шириной до 0,8 см.

В табл. 1 представлена динамика лабораторных показателей пациента.

По результатам проведенных исследований у ребенка были выявлены: анемия, лейкопения, гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, повышение уровня трансаминаз и воспалительных белков.

В микробиологических посевах крови был выявлен рост *Staphylococcus epidermidis*. Результаты бактериологических исследований использовались при назначении антибактериальной терапии. При проведении полимеразной цепной реакции нуклеиновых кислот вирусов не обнаружено.

По результатам цитогенетического исследования — кариотип 46XY.

Ребенок консультирован детским кардиологом по поводу ВПС, назначена диуретическая терапия.

Клинический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	22.06	29.06	02.07	05.07	10.07	11.07	12.07	17.07	25.07
Гемоглобин, г/л	89	82	127	95,9	90,1	84,3	113,7	115	121
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,17	2,95	4,16	3,38	3,21	2,89	4,01	4,14	4,15
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	441	518	403,6	327,6	391,4	392,6	363,3	424	434
Лейкоциты 10 ⁹ /л	11,48	8,07	7,75	5,40	5,13	6,55	12,8	10,80	9,62
Биохимический анализ крови									
Показатель, единицы измерения	22.06	29.06	05.07	10.07	19.07				
Общий белок, г/л	49,5	40,5	43,9	52,3	64				
Альбумин, г/л	34	29	35	39	45				
АЛТ, Ед/л	158	62	54	23	23				
АСТ, Ед/л	125	47	61	36	24				
Креатинин, мкмоль/л	27,5	25	26,3	29,6	27,1				
Билирубин общий, мкмоль/л	37,8	20,1	15,9	11,9	10,07				
Билирубин прямой, мкмоль/л	26,03	13,6	11,7	4,3	7,0				
СРБ, мг/л	6,2	1,3	41,3	5,7	0,8				
ПКТ, нг/мл	0,2	0,09	0,74	0,18	0,02				

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 2. **Лечение, проведенное пациенту В. в стационаре [таблица составлена авторами] / Treatment provided to patient V. in the hospital [table compiled by the authors]**

Направление терапии	Используемые препараты/методы
Дыхательная поддержка	ТИВА* в послеоперационном периоде 04.07-12.07
Кардиотоническая поддержка	Допамин, добутамин
Антикоагулянтная терапия	Гепарин натрия
Гемостатическая терапия	Этамзилат, менадион (Викасол)
Антибактериальная, противогрибковая терапия	Цефепим/сульбактам, линезолид, метронидазол Флуконазол, микафунгин
Инфузионная терапия и парентеральное питание	Декстроза, солевые растворы, аминокислоты, жировые эмульсии, поливитамины
Аналгоседация и миорелаксация	Фентанил, диазепам, цисатракурия безилат, тримеперидин, трамадол
Диуретическая терапия	Фуросемид, спиронолактон
Гемотрансфузии	Эритроцитарная взвесь: 01.07, 11.07; СЗП 04.07, 10.07
Энтеральное питание	Смесь на основе глубокого гидролизата белка 22.06-04.07, 13.07-22.07 через гастростому. Лечебная смесь с повышенным калоражем с 20.07 через рот

Примечание. ТИВА — традиционная искусственная вентиляция легких; СЗП — свежемороженая плазма.

За время госпитализации ребенок получал лечение, представленное в табл. 2.

Длительность терапии в послеоперационном периоде в условиях ОРИТН составила 9 суток. Экстубация проведена на 8-е послеоперационные сутки, дышал самостоятельно, в кислородной поддержке не нуждался. В возрасте 2 месяцев 9 суток, на 9-е сутки после операции на пищеводе, было начато постепенное введение энтерального питания через гастростому с расширением объема. Спустя еще 7 суток завершено частичное парентеральное питание, начато введение питания через рот. В возрасте 2 месяцев 19 суток получал полный объем кормления перорально, усваивал хорошо, стабильно прибавлял в массе.

Ребенок выписан спустя 33 дня стационарного лечения в возрасте 2 месяцев 23 суток в удовлетворительном состоянии. Находился на искусственном вскармливании адаптированной смесью, весь объем питания усваивал. Масса тела при выписке — 3240 г (+606 г в стационаре), длина тела — 52 см (т. е. отмечалось отставание в физическом развитии). Нервно-психическое развитие соответствовало средним показателям по шкале Bayley-III.

В возрасте 4 месяцев ребенок был повторно госпитализирован в стационар в состоянии средней степени тяжести с жалобами на снижение аппетита и повышенное беспокойство. Масса тела при поступлении — 4770 г, длина — 59 см. Нервно-психическое развитие соответствовало возрастным нормам. При обследовании выявлен стеноз в области эзофаго-эзофагоанастомоза, проведено эндоскопическое бужирование. Мальчик находился в стационаре 10 суток, в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация VACTERL представляет собой совокупность определенных ВПР у новорожденного ребенка. Первоначально использовалась аббревиатура VATER, предложенная L. Quan и D. Smith в 1972 г. [6]. Она включала «V» — позвоночные аномалии, «A» — анальную атрезию, «TE» — трахеопищеводный свищ и/или атрезию пищевода, «R» — дисплазию почек и лучевой кости [5, 6]. В течение следующих нескольких лет, основываясь на наблюдениях за пациентами, исследователи предложили расширить аббревиатуру до VACTERL, включая «C» — пороки сердца, «L» — дефекты конечностей в дополнение к аномалиям лучевой кости [5].

Помимо основных групп ВПР, у некоторых детей встречаются и дополнительные пороки, такие как единичная пупочная артерия, асимметрия лица, стеноз гортани, атрезия хоан, пороки развития легких, омфалоцеле, мальротация кишечника и другие [7].

В табл. 3 приведена сравнительная характеристика клинических особенностей исследуемого ребенка и данных литературы.

Совокупность представленных ВПР у описанного ребенка отражает течение VACTERL-ассоциации, при этом отсутствовали пороки развития почек и анальная атрезия. Помимо того, наблюдалась атрезия двенадцатиперстной кишки, которая не входит в ассоциацию VACTERL [13]. Fujishiro Emi с соавт. определили, что атрезия двенадцатиперстной кишки наблюдается в 6,3% случаев при ассоциации VACTERL [14].

Этиология и патогенез данного состояния до сих пор не изучены. В большинстве случаев заболевание выявляется sporadически [1, 9]. Однако в литературе описаны семейные случаи заболевания, что подтверждает гипотезу о наличии генетической предрасположенности [15]. На сегодняшний день идентифицировано только семь вероятных генов: *FGF8*, *FOXF1*, *HOXD13*, *LPP*, *TRAP1*, *PTEN* и *ZIC3*. Все эти потенциальные гены ассоциации VACTERL связаны с почечным фенотипом, который обнаруживается наиболее часто. Однако крупномасштабное повторное секвенирование смогло подтвердить только *TRAP1* и *ZIC3* как гены ассоциации VACTERL [2]. Хроническое воздействие факторов окружающей среды в период эмбрионального развития может объяснить индукцию пороков развития ассоциации VACTERL [16]. Также установлены некоторые материнские факторы риска развития ассоциации, а именно вспомогательные репродуктивные технологии, сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание легких, прегестационный избыточный вес, отсутствие приема фолиевой кислоты, курение. Учитывая вышеперечисленное, можно утверждать, что ассоциация VACTERL имеет мультифакториальную природу [11, 17-19].

Диагностика VACTERL базируется на упомянутых выше клинических проявлениях [11]. Большинство клиницистов и исследователей считают, что для постановки диагноза необходимы минимум три подтвержденные аномалии развития из вышеперечисленных [3]. Пренатальная диагности-

Таблица 3. Сравнительная характеристика проявлений VACTERL-ассоциации у исследуемого ребенка и данных литературы [7-12] / Comparative characteristics of VACTERL association manifestations in the studied child and literature data [7-12]

Характеристика	VACTERL-ассоциация, частота встречаемости	Клинический случай
Аномалии позвоночника	Отсутствие или деформация позвонков (полупозвонки, позвонки в форме бабочки, расщелины или сращения позвонков), также встречаются отсутствие или увеличение количества ребер, их сращение или расщепление (60-90%)	Порок развития IX грудного позвонка
Анальная атрезия	Отсутствие анального отверстия. Может быть установлено антенатально (55-90%)	—
Пороки сердца	Пороки сердца и магистральных сосудов: ДМЖП и ДМПП, гипоплазия левых отделов сердца, открытый аортальный проток, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и др. (50-80%)	Перимембранозный ДМЖП, вторичный ДМПП, умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстрапозиция аорты
Трахеопищеводный свищ	Трахеопищеводный свищ (50-85%)	Трахеопищеводный свищ
Атрезия пищевода	Атрезия пищевода (50-85%)	Атрезия пищевода
Почечные аномалии	Дисплазия, аплазия, эктопия почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, гипоспадия (50-70%)	—
Аномалии конечностей	Гипоплазия или аплазия лучевой кости и большого пальца, трехфаланговый большой палец, полидактилия, синдактилия, лучелоктевой синостоз, косолапость, гипоплазия большого пальца стопы и большеберцовой кости (40-50%)	Полидактилия
Поражения респираторной системы	Стеноз гортани, атрезия хоан, пороки развития легких	—
Другие поражения ЖКТ	Омфалоцеле, мальротация кишечника, атрезия двенадцатиперстной кишки	Атрезия двенадцатиперстной кишки
Черепно-лицевые аномалии	Расщелина губы и нёба, асимметрия лица, аномалии уха	—
Нервно-психическое развитие	Как правило, соответствует возрастным нормам	Соответствует возрастным нормам

ка является сложной задачей, поскольку многие ключевые особенности ассоциации нелегко обнаружить до рождения. В мировой медицинской литературе существуют данные о диагностике ассоциации VACTERL в I триместре беременности [11]. В представленном клиническом наблюдении ВПС был диагностирован на 30-й неделе гестации, другие ВПР были обнаружены только после рождения. Ассоциация VACTERL была диагностирована постнатально в связи с наличием 4 аномалий развития из 6 вышеперечисленных. ВПР, характерные для ассоциации VACTERL, можно наблюдать и при ряде других состояний [20]. Заболевания,

с которыми стоит проводить дифференциальную диагностику, приведены в табл. 4. У представленного ребенка ассоциация VACTERL была установлена методом исключения на основании характерных ВПР и отсутствия генетических маркеров наследственных синдромальных состояний. Ребенок В. родился маловесным, в этом сыграла немаловажную роль никотиновая интоксикация (мать курила на протяжении всей беременности). Пороки развития, связанные с ассоциацией VACTERL, зачастую не угрожают жизни и поддаются коррекции. В целом лечение пациентов с ассоциацией VACTERL может быть раз-

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ассоциации VACTERL [20-26] / Differential diagnosis of VACTERL association [20-26]

Заболевание	Общие черты с VACTERL	Отличия от VACTERL	Причина
Анемия Фанкони	Могут наблюдаться все признаки VACTERL	Гематологические аномалии, аномалии пигментации	22 гена группы комплемента FA (FANC)
Синдром Холта — Орама	Пороки развития сердца, конечностей	Заболевания проводящей системы сердца	Гетерозиготные мутации TBX5
Синдром Таунса — Брокса	Анальная атрезия, аномалии большого пальца, аномалии почек, аномалии сердца	Диспластические уши, потеря слуха	Гетерозиготные мутации SALL1
Синдром делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи)	Также сообщалось о пороках сердца, почечных аномалиях и других аномалиях типа VACTERL	Гипокальциемия, аномалии нёба, трудности с обучением, иммунная дисфункция, нервно-психические нарушения, характерные черты лица	Делеция 22q11.2
Окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия (синдром Гольденхара)	Аномалии позвоночника, сердца, конечностей, урогенитальные аномалии	Аномалии уха, гемифациальная микросомия, нейрокогнитивные нарушения, расщелины лица	Возникает спорадически, многофакторное наследование
Синдром CHARGE	Пороки развития сердца, аномалии мочеполовой системы	Колобомы, атрезия хоан, нейрокогнитивные нарушения и нарушения роста, аномалии уха, дисфункция черепных нервов, характерные черты лица	Гетерозиготные мутации CHD7

делено на два этапа. На первом этапе выполняется коррекция состояний, определяющих жизнь новорожденного. К ней относится исправление аномалий пищевода и прямой кишки, сердца, почек [27]. На втором этапе выполняется исправление аномалий, не представляющих угрозы для жизни младенца. Этими состояниями являются пороки развития позвоночника, верхних конечностей, малые аномалии развития сердца и почек [28].

Ребенку В. из клинического наблюдения было проведено оперативное лечение в первые сутки жизни: разобщение ТПС, формирование дуодено-дуоденоанастомоза, гастростомия. Впоследствии было выполнено наложение эзофаго-эзофаго-анастомоза. ВПС не угрожал жизни ребенка в неонатальном периоде, оперативное лечение планируется на втором этапе лечения.

В настоящее время диагноз ассоциации VACTERL сопровождается намного лучшим прогнозом, чем в прежние годы. Тем не менее даже при оптимальных хирургических технологиях исправления «больших» аномалий развития, таких как пороки развития пищевода, ануса, сердца, пациенты могут столкнуться со значительными трудностями на протяжении всей жизни [27]. Прогноз для жизни ребенка из представленного наблюдения благоприятный, нервно-психическое развитие соответствует возрастным нормам. В будущем ребенку понадобится оперативное лечение по поводу ВПС и полидактилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VACTERL-ассоциация — полиэтиологическое заболевание, обусловленное одновременным возникновением определенных множественных ВПР [11, 18]. Хотя ассоциация возникает, как правило, спорадически, описаны семейные случаи заболеваемости, ученые активно пытаются определить генетические причины ее возникновения. Установлены некоторые предрасполагающие факторы [2, 15-17]. Ввиду отсутствия достоверных диагностических тестов диагноз устанавливается на основании клинических наблюдений методом исключения синдромальных состояний, приводящих к ВПР, и требует участия большой группы специалистов [11, 20]. В настоящее время идет активный поиск генных мутаций, ответственных за развитие ассоциации. Подтверждена роль генов TRAP1 и ZIC3, мутации в которых приводят к множественным ВПР [2]. Спектр клинических проявлений имеет широкую вариативность, поскольку любая комбинация трех признаков, составляющих VACTERL, дает право на постановку диагноза [4]. На сегодняшний день дети с ассоциацией VACTERL имеют более благоприятный прогноз, чем несколько десятков лет назад. Огромный вклад в это внесли мультидисциплинарный подход и современные оптимальные методы хирургической коррекции ВПР, входящих в данную ассоциацию [27]. **ЛВ**

Вклад авторов:

Саркисян Е. А. — разработка концепции и дизайна статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.
Хохлова А. П. — анализ научного материала, написание текста статьи.
Зяблова И. Ю. — анализ научного материала, написание текста статьи.
Шабельникова Е. И. — анализ научного материала, научное редактирование статьи.
Макарова Л. М. — анализ научного материала, научное редактирование статьи.
Овсянникова М. А. — анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Authors' contributions:

Sarkisyan E. A. — development of the concept and design of the article, final approval of the version of the article for publication.
Khokhlova A. P. — analysis of scientific material, writing the text of the article.
Zyablova I. Yu. — analysis of scientific material, writing the text of the article.
Shabelnikova E. I. — analysis of scientific material, scientific editing of the article.
Makarova L. M. — analysis of scientific material, scientific editing of the article.
Ovsyannikova M. A. — analysis of scientific material, scientific editing of the article.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Financing: financing of this work was not carried out.

Информированное согласие

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациента на опубликование информации о нем в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Informed consent

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

Литература/References

1. Solomon, Benjamin D. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics. 2018; 178 (4): 440-446. DOI: 10.1002/ajmg.c.31664.
2. Kolvenbach C. M., van der Ven A. T., Kause F., Shril S., Scala M., Connaughton D. M., et al. Exome survey of individuals affected by VATER/VACTERL with renal phenotypes identifies phenocopies and novel candidate genes. Am J Med Genet A. 2021; 185 (12): 3784-3792. DOI: 10.1002/ajmg.a.62447.
3. Tonni G., Koçak Ç., Grisolia G., Rizzo G., Araujo Júnior E., Werner H., et al. International Perinatology Research Group (IPRG). Clinical Presentations and Diagnostic Imaging of VACTERL Association. Fetal Pediatr Pathol. 2023; 42 (4): 651-674. DOI: 10.1080/15513815.2023.2206905.
4. Van de Putte R., van Rooij I. A. L. M., Marcelis C. L. M., Guo M., Brunner H. G., Addor M. C., Cervero-Carbonell C., et al. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. Pediatr Res. 2020; 87 (3): 541-549. DOI: 10.1038/s41390-019-0561-y.
5. Reutter H., Hilger A. C., Hildebrandt F., Ludwig M. Underlying genetic factors of the VATER/VACTERL association with special emphasis on the "Renal" phenotype. Pediatr Nephrol. 2016; 31 (11): 2025-33. DOI: 10.1007/s00467-016-3335-3.
6. Quan L., Smith D. W. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. The Journal of pediatrics. 1973; (82): 104-107. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80024-1.
7. Практическая ультразвуковая диагностика: Рук-во для врачей: в 5 т. Т. 4. Ультразвуковая диагностика в акушерстве / Под ред. Г. Е. Труфанова, Д. О. Иванова, В. В. Рязанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 184 с.: ил. ISBN 978-5-9704-4123-7.
[Practical ultra-sound diagnostics: management: in 5 t. T. 4. Ultrasound diagnostics in obstetrics / Under order. G. Well. Trufanova, D. Oh. Ivanova, V. V. Ryzanova. M.: G ASBOTAR-Media, 2017. 184 p. Il. ISBN 978-5-9704-4123-7. (in Russ.)]
8. Solomon B. D., Pineda-Alvarez D. E., Raam M. S., Bous S. M., Keaton A. A., Vélez J. I., Cummings D. A. T. Analysis of component findings in 79 patients

- diagnosed with VACTERL association. American Journal of Medical Genetics Part A. 2010; 152A (9): 2236-2244. DOI: 10.1002/ajmg.a.33572.
9. Chen Y., Liu Z., Chen J., Zuo Y., Liu S., Chen W., et al. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. J Med Genet. 2016; 53 (7): 431-7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103554.
10. Cunningham B. K., Hadley D. W., Hannoush H., Meltzer A. C., Niforatos N., Pineda-Alvarez D., et al. Analysis of cardiac anomalies in VACTERL association. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013; 97 (12): 792-797. DOI: 10.1002/bdra.23211.
11. Santos J., Nogueira R., Pinto R., Cerveira I., Pereira S. First Trimester Diagnosis of VACTERL Association. Clin Pract. 2013; 3 (1): e5. DOI: 10.4081/cp.2013.e5. Published 2013 Feb.
12. Wang Y., Dai X., Liu H., Li Y., Li L., Chen J. Anal atresia as the diagnostic clue in VACTERL association: A first-trimester case report. J Obstet Gynaecol Res. 2021; 47 (10): 3702-3706. DOI: 10.1111/jog.14974.
13. Pariza P. C., Stavarache I., Dumitru V. A., Munteanu O., Georgescu T. A., Varlas V., et al. VACTERL association in a fetus with multiple congenital malformations – Case report. J Med Life. 2021; 14 (6): 862-867. DOI: 10.25122/jml-2021-0346.
14. Fujishiro E., Suzuki Y., Sato T., Kondo S., Miyachi M., Suzumori K. Characteristic findings for diagnosis of baby complicated with both the VACTERL association and duodenal atresia. Fetal Diagn Ther. 2004; 19 (2): 134-137. DOI: 10.1159/000075137.
15. Hilger A., Schramm C., Draaken M., Mughal S. S., Dworschak G., Bartels E., Hoffmann P., Nöthen M. M., Reutter H., Ludwig M. Familial occurrence of the VATER/VACTERL association. Pediatr Surg Int. 2012; 28 (7): 725-729. DOI: 10.1007/s00383-012-3073-y.
16. Stevenson R. E., Hunter A. G. W. Considering the Embryopathogenesis of VACTERL Association. Molecular syndromology. 2013; 4 (1-2): 7-15. DOI: 10.1159/000346192.
17. Van de Putte R., de Walle H. E. K., van Hooijdonk K. J. M., de Blaauw I., Marcelis C. L. M., van Heijst A., et al. Maternal risk associated with the VACTERL association: A case-control study. Birth Defects Res. 2020; 112 (18): 1495-1504. DOI: 10.1002/bdr2.1773.
18. Ярошенко С. Я., Кривущев Б. И., Висягин В. Б., Вакуленко С. И., Ольховик И. А., Вакуленко М. В. и др. Ассоциация VACTERL (обзор литературы и клинический случай). Университетская клиника, [S.L.]. 2019; 4 (33): 108-113. DOI: 10.26435/UC.V014(33).408. [Yaroshenko S. Ya., Krivushchev B. I., Visyagin V. B., Vakulenko S. I., Olkhovik I. A., Vakulenko M. V., et al. VACTERL Association (Literature Review and Clinical Case), Universitetskaya klinika, [S.L.]. 2019; 4 (33): 108-113. DOI: 10.26435/UC.V014(33).408 (in Russ)]
19. Van de Putte R., Dworschak G. C., Brosens E., Reutter H. M., Marcelis C. L. M., Acuna-Hidalgo R., et al. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. Front Pediatr. 2020; 8: 310. DOI: 10.3389/fped.2020.00310. PMID: 32656166.
20. Solomon B. D. VACTERL/VATER Association. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 6. DOI: 10.1186/1750-1172-6-56.
21. Антонян В. В., Шакирова А. А., Вялых А. А., Шумилов П. В., Саркисян Е. А., Морено И. Г. и др. Особенности проявления синдрома делеции 22q11.2 хромосомы в раннем возрасте. Вопросы детской диетологии. 2023; 21 (2): 77-89. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-77-89. [Antonyan V. V., Shakirova A. A., Vyalykh A. A., Shumilov P. V., Sarkisyan H. A., Moreno I. G., et al. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome in early childhood. Vopr. det. dietol. 2023; 21 (2): 77-89. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-77-89. (In Russ.)]
22. Peake J. D., Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. Hum Genet. 2022; 141 (12): 1811-1836. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.
23. Krauser A. F., Ponnarasu S., Schury M. P. Holt-Oram Syndrome. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30020711.
24. Wang Z., Sun Z., Diao Y., Wang Z., Yang X., Jiang B., et al. Identification of two novel SALL1 mutations in chinese families with townes-brocks syndrome and literature review. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18 (1): 250. DOI: 10.1186/s13023-023-02874-4.
25. Внукова Е. В., Саватеева О. И., Васильев И. С., Шумилов П. В., Саркисян Е. А., Ворона Л. Д. и др. Вариабельность клинических проявлений при окуло-аурикуло-вертебральном спектре (синдром Гольденхара). Вопросы детской диетологии. 2023; 21 (2): 53-62. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-53-62. [Vnukova E. V., Savateeva O. I., Vasiliev I. S., Shumilov P. V., Sarkisyan H. A., Vorona L. D., et al. Variability of clinical manifestations of oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). Vopr. det. dietol. 2023; 21 (2): 53-62. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-53-62. (In Russ.)]
26. Usman N., Sur M. CHARGE Syndrome. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32644625.
27. Козлов Ю. А., Ковальков К. А., Чубко Д. М., Барадиева П. Ж., Тимофеев А. Д., Звонков Д. А. и др. Научный обзор. VACTERL-ассоциация врожденных пороков развития – взгляд хирурга. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016; 3 (6): 95-101. [Kozlov Yu. A., Kovalkov K. A., Chubko D. M., Baradieva P. Zh., Timofeev A. D., Zvonov D. A., et al. Scientific review. VACTERL-Association of Congenital Malformations – surgeon's view. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2016; 3 (6): 95-101. (In Russ.)]
28. Furniss D., Kan S. H., Taylor I. B., Johnson D., Critchley P. S., Giele H. P., et al. Genetic screening of 202 individuals with congenital limb malformations and requiring reconstructive surgery. J Med Genet. 2009; 46 (11): 730-735. DOI: 10.1136/jmg.2009.066027.

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 Российский 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

Хохлова Анастасия Павловна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства

здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; nas.hohlova@yandex.ru

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

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

Ворона Любовь Дмитриевна, к.м.н., неонатолог, педиатр, доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ведущий научный сотрудник научного отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38; ldvorona@mail.ru

Смольяникова Анастасия Борисовна, ординатор 1-го года обучения по функциональной диагностике кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anas24smol@mail.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

Information about the authors:

Heghine A. Sarkisyan, Cand. Of Sci. (Med.), 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

Anastasia P. Khokhlova, 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; nas.hohlova@yandex.ru

Irina Yu. Zyaablova, 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; zyaablova@gmail.com

Ekaterina I. Shabelnikova, Cand. Of Sci. (Med.), 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

Luybov D. Vorona, Cand. Of Sci. (Med.), neonatologist, pediatrician, 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; leading researcher of the scientific department of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasensky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., 119620, Moscow, Russia; ldvorona@mail.ru

Anastasia B. Smolyannikova, Resident of Functional Diagnostics of the Department of Propaedeutics of internal Diseases of the Medical Faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anas24smol@mail.ru

Lyudmila M. Makarova, 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, 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

Поступила/Received 08.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.12.2023

Принята в печать/Accepted 12.12.2023

Клиническое значение циркулирующих иммунных комплексов и компонентов системы комплемента крови при вирусных менингитах у детей

Г. А. Харченко, <https://orcid.org/0000-0001-7764-0995>, Xarchenkoga@mail.ru

О. Г. Кимирилова, <https://orcid.org/0000-0003-4066-2431>, Olgakim@mail.ru

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

Резюме

Введение. Нейроинфекции являются одной из глобальных медико-социальных проблем педиатрии, обусловленной высоким уровнем заболеваемости и неврологических осложнений, влияющих на дальнейшее развитие ребенка.

Цель работы. Установить клиническое значение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и C3a, C4, C1inh-компонентов системы комплемента крови при вирусных менингитах у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено у 115 детей 2-14 лет с вирусными менингитами различной этиологии (энтеровирусной – 40, арбовирусной – 39, паротитной – 36). У 78 (68%) пациентов вирусный менингит протекал в среднетяжелой форме. Этиология менингита устанавливалась методами полимеразной цепной реакции и/или иммуноферментного анализа цереброспинальной жидкости и/или крови. В качестве основных целевых лабораторных показателей определяли концентрацию компонентов комплемента: C1inh, C4, C3a в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-C1inh», «ИФА-C4», «ИФА-C3a». Определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводилось путем реакции иммунопреципитации с использованием полиэтиленгликоля-6000 в концентрациях 3% и 4%.

Результаты. Для острого периода тяжелых форм вирусного менингита характерно увеличение общего количества циркулирующих иммунных комплексов до $14,7 \pm 1,2$ ЕД/мл, C3a – до $348,7 \pm 65,4$, C4 – до $319,9 \pm 56,4$, C1inh – до $405,2 \pm 52,9$ мкг/мл. При вирусном менингите средней тяжести общий пул циркулирующих иммунных комплексов составлял $7,3 \pm 0,45$ МЕ/мл ($p < 0,05$), а статистически значимые различия по показателям фракций комплемента по сравнению с показателями тяжелых форм отсутствовали. В период реконвалесценции от тяжелых форм вирусного менингита общее количество циркулирующих иммунных комплексов снижалось до $8,1 \pm 0,8$ ЕД/мл, C3a – до 319,3, C4 – до 289,6, C1inh – до 354,6 мкг/мл. При вирусном менингите средней тяжести количество циркулирующих иммунных комплексов уменьшалось до $5,1 \pm 0,56$ ЕД/мл, C3a увеличивались до $302,5 \pm 96,8$, C1inh – до $434,4 \pm 76,5$ мкг/мл, а C4 уменьшались до $272,3 \pm 42,1$ мкг/мл по сравнению с показателями острого периода ($p > 0,5$), оставаясь выше показателя группы контроля независимо от степени тяжести перенесенного заболевания. У больных с затяжным течением вирусного менингита показатель C1inh составил $478,2 \pm 84,9$ мкг/мл, C3a – $229,7 \pm 44,6$ нг/мл, что в 5 и 1,1 раза выше, а C4 – $231,5 \pm 28,9$ мкг/мл, что в 1,1 раза ниже показателя группы контроля. Концентрации фракции C1inh-системы комплемента – $478,2 \pm 84,9$ мкг/мл и циркулирующих иммунных комплексов – $2,7 \pm 0,5$ ЕД/мл имели прямую корреляционную связь с затяжным течением вирусного менингита ($r = 0,685$; $p = 0,0456$).

Заключение. По результатам исследования установлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и фракций системы комплемента C3a, C4, C1inh в крови в зависимости от степени тяжести, периода, течения болезни, что указывало на участие исследуемых показателей в развитии и поддержании воспалительного процесса у больных вирусным менингитом. Нормализация показателей циркулирующих иммунных комплексов и системы комплемента в период реконвалесценции отсутствовала, а их дисбаланс в этот период может свидетельствовать о сохраняющихся изменениях в тканях очага воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, комплемент, циркулирующие иммунные комплексы.

Для цитирования: Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клиническое значение циркулирующих иммунных комплексов и компонентов системы комплемента крови при вирусных менингитах у детей. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 16-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.002>

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

Clinical significance of circulating immune complexes and components of the blood complement system in viral meningitis in children

Gennady A. Kharchenko, <https://orcid.org/0000-0001-7764-0995>, Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, <https://orcid.org/0000-0003-4066-2431>, Olgakim@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Background. Neuroinfections are one of the global medical and social problems of pediatrics, due to the high incidence of neurological complications that affect the further development of the child.

Objective. To establish the clinical significance of the concentration of circulating immune complexes (CIC) and C3a, C4, C1inh components of the blood complement system in viral meningitis (VM) in children.

Materials and methods. The study was conducted in 115 patients with CM of various etiologies (enteroviral – 40, arbovirus – 39, mumps – 36) children aged 2 to 14 years. Of these, in 78 (68%) CM proceeded in a moderate form. The etiology of meningitis was determined by PCR-reaction and/or ELISA of cerebrospinal fluid (CSF) and/or blood. As the main target laboratory parameters, the concentration of complement components: C1inh, C4, C3a in blood plasma was determined by ELISA using the kits of reagents "ELISA-C1inh", "ELISA-C4", "ELISA-C3a". The determination of CEC in blood serum was carried out in the immunoprecipitation reaction using 3% and 4% concentrations of polyethylene glycol (PEG) – 6000.

Results. The acute period of severe forms of CM is characterized by an increase in the total amount of CIC up to 14.7 ± 1.2 U/ml, C3a up to 348.7 ± 65.4 , C4 up to 319.9 ± 56.4 , C1inh up to 405.2 ± 52.9 µg/ml. With moderate CM, the total CEC pool was 7.3 ± 0.45 IU/ml ($p < 0.05$), and there were no statistically significant differences in terms of complement fractions. In the period of convalescence of severe forms of CM, the total amount of CIC decreased to 8.1 ± 0.8 U/ml, C3a to 319.3, C4 up to 289.6, C1inh up to 354.6 µg/ml. In moderate CM, CIC decreased to 5.1 ± 0.56 U/ml, C3a increased to 302.5 ± 96.8 , C1inh to 434.4 ± 76.5 µg/ml, and C4 decreased to 272.3 ± 42.1 µg/ml compared with the acute period ($p > 0.5$), remaining higher than the control group, regardless of the severity of the disease. In patients with a protracted course of CM, the C1inh index was 478.2 ± 84.9 µg/ml, C3a was 229.7 ± 44.6 ng/ml, which is 5 and 1.1 times higher, and C4 was 231.5 ± 28.9 µg/ml, 1.1 times lower than in the control group. The concentration of the C1inh fraction of the complement system – 478.2 ± 84.9 µg/ml and CIC – 2.7 ± 0.5 U/ml had a direct correlation with the protracted course of CM ($r = 0.685$; $p = 0.0456$).

Conclusion. According to the results of the study, an increase in the concentration of CEC and fractions of the complement system C3a, C4, C1inh in the blood was established, depending on the severity, period, course of the disease, indicating their participation in the development and maintenance of the inflammatory process in patients with CM. There was no normalization of the CIC and complement system parameters during the period of convalescence, and their imbalance during this period may indicate ongoing changes in the tissues of the focus of the inflammatory process and the effectiveness of the therapy.

Keywords: children, viral meningitis, complement, circulating immune complexes.

For citation: Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical significance of circulating immune complexes and components of the blood complement system in viral meningitis in children. *Lechaschi Vrach*. 2024; 1 (27): 16-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.002>

Conflict of interests. Not declared.

Широкое распространение и многочисленные вспышки нейроинфекций, вызываемых различными вирусами, позволяют рассматривать эту патологию как одну из приоритетных для изучения в современном здравоохранении [1, 2]. Вирусные менингиты (ВМ), за исключением герпесвирусных, редко приводят к неблагоприятным исходам и по сравнению с бактериальными менингитами характеризуются более доброкачественным течением, но по частоте встречаемости среди инфекционных заболеваний центральной нервной системы занимают первое место [3, 4]. Большое разнообразие вирусов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и в зависимости от своих свойств поражать различные структуры головного мозга, обуславливает полиморфизм клинической симптоматики и сложность ранней диагностики этих заболеваний [5, 6]. Решающее значение в диагностике ВМ имеют изменения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [7, 8]. Тяжелые формы ВМ могут сопровождаться развитием неотложных состояний, угрожающих жизни больного [9].

Для оценки прогнозирования течения и исходов ВМ у детей предлагаются различные методы исследования: определение концентрации белков острой фазы воспаления, интерлейкинов

в ЦСЖ и крови, микробицидной системы нейтрофилов (катионных белков, миелопероксидазы) и др. [10-12]. На сегодняшний день ни один из предлагаемых методов исследования в отношении прогнозирования течения и исходов нейроинфекций у детей не рассматривается в качестве 100%-го теста. Определение новых лабораторных методов исследования при различных вариантах течения ВМ у детей может способствовать совершенствованию диагностики, прогнозирования течения и исходов болезни, своевременной коррекции лечения и уменьшению частоты последствий перенесенного заболевания.

В развитии воспаления и регуляции иммунного ответа при инфекционных заболеваниях у детей большое значение имеет величина концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и компонентов системы комплемента. Образование ЦИК является ответной реакцией иммунной системы на чужеродные антигены (бактерии, вирусы и др.). Патогенность ЦИК может обуславливаться их размером, скоростью образования и выведения, способностью связывать белки комплемента и другими факторами. Повышение уровня ЦИК в крови происходит при нарушении их элиминации, увеличении количества поступающих в макроорганизм чужеродных антигенов и позволяет оценивать выраженность воспалительного процесса [13-15].

Под действием С3а-компонента комплемента повышается проницаемость сосудистой стенки с последующей миграцией лейкоцитов в очаг воспаления и их дегрануляцией, что приводит к высвобождению биологически активных веществ, избыток которых может приводить к дополнительному повреждению тканей. Взаимодействие компонентов комплемента с комплексом «антиген — антитело» обеспечивается С4-компонентом классического пути активации комплемента, имеющим большое значение в развитии аутоиммунных заболеваний. C1inh является острофазовым белком, ингибирующим систему комплемента от самопроизвольной активации [16, 17]. Комплексное исследование концентрации ЦИК и компонентов системы комплемента, учитывая их участие в реализации воспалительного процесса, позволяет оценивать его выраженность, степень тяжести, прогнозировать характер течения болезни.

Целью данного исследования было установить клиническое значение концентрации ЦИК и С3а, С4, C1inh-компонентов системы комплемента крови при вирусных менингитах у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено при участии 115 детей от 2 до 14 лет с ВМ различной этиологии (энтеровирусной — 40, арбовирусной — 39, паротитной — 36). У 78 (68%) из них ВМ протекал в среднетяжелой форме. Распределение пациентов по степени тяжести проводили с учетом оценки наличия и выраженности симптомов интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, судорог, нарушений сознания, изменений ЦСЖ. Критерием острого течения ВМ являлась санация ЦСЖ в срок до 4 недель, затяжного течения — до 6 недель и более от начала болезни. Этиология менингита устанавливалась методами полимеразной цепной реакции и/или иммуноферментного анализа (ИФА) ЦСЖ и/или крови. В качестве основных целевых лабораторных показателей исследования определяли концентрацию компонентов комплемента C1inh, С4, С3а в плазме крови методом ИФА с использованием наборов реактивов «ИФА-C1inh», «ИФА-С4», «ИФА-С3а», предназначенных для количественного определения компонентов комплемента человека. Определение ЦИК в сыворотке крови проводилось с помощью реакции иммунопреципитации с использованием полиэтиленгликоля-6000 (ПЭГ) в концентрации 3% и 4%. Содержание ЦИК в преципитате с 4%-м ПЭГ оценивали как общее количество ЦИК; а с 3%-м ПЭГ — как высокомолекулярные ЦИК; разницу между этими показателями считали низкомолекулярными ЦИК [18].

От родителей обследуемых детей до включения в исследование было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение обследования и использование полученных результатов с научной целью.

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (2013). Протокол исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Минздрава России» (протокол № 7 от 11.12.2012 г.).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) for Windows, MSExcel (Microsoft, США). Количественные данные имели нормальное распределение, а также имелось равенство генеральных дисперсий. Проверка исследуемых совокупностей на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Показатели

Таблица 1. Распределение больных ВМ и детей группы контроля, вошедших в исследование, по возрасту и полу [таблица составлена авторами] / Distribution of VM patients and control group children included in the study by age and gender [table compiled by the authors]

Показатель	Больные вирусным менингитом		Дети из группы контроля	
	Среднетяжелая форма, n = 78, Абс. /%	Тяжелая, n = 37, Абс. /%	n = 30, Абс. /%	p
Возраст до 3 лет	2/2,6	1/2,7	1/3,3	0,912
От 3 до 7 лет	49/62,8	23/62,2	19/63,3	0,903
Старше 7 лет	27/34,6	13/35,1	10/33,3	0,907
Мальчики	48/61	23/62	18/60	0,899

представлены с указанием среднего арифметического значения, стандартной ошибки средней. Статистическая значимость различий определялась по t-критерию Стьюдента. Качественные показатели оценивались с помощью критерия хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети до 7 лет (65%). Группу контроля составили 30 детей, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних трех недель. Статистически значимые различия по возрасту и полу у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами ВМ и детей из группы контроля отсутствовали (табл. 1).

У всех больных ВМ установлено наличие лихорадки. При менингитах средней тяжести повышение температуры тела находилось в интервале от 37,5 до 39 °С, а при тяжелых формах было более 39 °С при средней продолжительности лихорадки 4,2 ± 0,5 дня и 6,3 ± 0,6 дней соответственно.

Интенсивная головная боль характерна для больных с тяжелыми формами ВМ (93%) по сравнению с менингитами средней тяжести (12%) при $p < 0,001$.

Рвота отмечалась у 71% больных среднетяжелыми формами и у 100% тяжелыми ($p = 0,0298$).

Наличие менингеального синдрома установлено у 72% и 98% больных в зависимости от степени тяжести менингита ($p = 0,0397$). Судороги более характерны для тяжелых форм менингита (33%). При среднетяжелых формах они отмечались у 7% пациентов. Воспалительные изменения ЦСЖ характеризовались цитозом от $195,6 \pm 60,9$ до $470,75 \pm 90,6$ клетки в 1 мкл нейтрофильно-лимфоцитарного характера (3-4 день от начала заболевания) с последующей сменой на лимфоцитарный.

У детей с ВМ установлено повышение концентрации ЦИК в зависимости от периода и степени тяжести болезни. Так, в остром периоде тяжелых форм ВМ общий пул ЦИК повышался до $14,7 \pm 1,2$, высокомолекулярных — до $13,1 \pm 1,1$, низкомолекулярных — до $1,6 \pm 0,3$ ЕД/мл, что выше показателей среднетяжелых форм ВМ в 2 раза и в 3-8 раз превышает показатели группы контроля.

Коэффициент соотношения высокомолекулярных ЦИК с низкомолекулярными был выше показателя группы контроля при тяжелых формах в 2,3, а при среднетяжелых — в 1,8 раза (табл. 2). В период реконвалесценции детей с тяжелыми формами ВМ общее количество ЦИК снижалось до $8,1 \pm 0,8$, а при среднетяжелых формах — до $5,1 \pm 0,56$ ЕД/мл, оставаясь выше показателя группы контроля в 2,9 и 1,8 раза соответственно.

Таблица 2. Показатели ЦИК в зависимости от периода и степени тяжести вирусных менингитов у детей ($M \pm m$) ЕД/мл и % по частоте встречаемости [таблица составлена авторами] / CEC indicators, depending on the period and severity, in viral meningitis in children ($M \pm m$) Units/ml and % by frequency of occurrence [table compiled by the authors]

Показатели	Острый период		Период реконвалесценции		Группа контроля n = 30
	Среднетяжелая форма, n = 78	Тяжелая форма, n = 37	Среднетяжелая форма, n = 76	Тяжелая форма, n = 34	
ЦИК — общие	7,3 $\pm$ 0,45* ^o	14,7 $\pm$ 1,2*	5,1 $\pm$ 0,56* ^o	8,1 $\pm$ 0,8*	2,75 $\pm$ 0,24
ЦИК — высокомолекулярные	6,29 $\pm$ 0,4* ^o 86,2 $\pm$ 2,1%	13,1 $\pm$ 1,1* 89,1 $\pm$ 1,8%	4,12 $\pm$ 0,26* ^o 80,8 $\pm$ 1,4%	7,46 $\pm$ 0,14* 92,1 $\pm$ 1,2%	1,62 $\pm$ 0,04 83,3 $\pm$ 1,9%
ЦИК — низкомолекулярные	1,01 $\pm$ 0,1* 13,8 $\pm$ 0,25%*	1,6 $\pm$ 0,3* 10,9 $\pm$ 0,28%*	0,98 $\pm$ 0,02* ^o 19,2 $\pm$ 0,04%*	0,64 $\pm$ 0,02* 7,9 $\pm$ 0,3%*	0,46 $\pm$ 0,02 16,7 $\pm$ 0,7%
Соотношение высокомолекулярных ЦИК с низкомолекулярными	6,2	8,2	4,2	11,6	3,5

Примечание. * Статистически значимые различия по сравнению с показателем группы контроля $p < 0,001$; ^o между степенями тяжести $p < 0,001$.

Коэффициент соотношения высоко- и низкомолекулярных ЦИК возрастал до 11,6, превышая показатель среднетяжелых форм в 2,8 раза, а группы контроля — в 3,3 раза (табл. 2).

Сохранение повышенных показателей ЦИК в период реконвалесценции может являться следствием активной выработки антител и низкой активности макрофагов, принимающих участие в элиминации возбудителя [13, 14].

В остром периоде тяжелых форм ВМ уровень С3а-фракции комплемента повышался у 94% пациентов до 348,7 $\pm$ 65,4 мкг/мл, С4 — до 319,9 $\pm$ 56,4 мкг/мл у 89%, что выше показателей группы контроля в 3,6 и 1,2 раза соответственно. Повышение С3а-компонента комплемента у больных ВМ может обуславливаться его выходом в кровь в результате активации С3 и связывания его с рецептором С3aR, что в конечном итоге приводит к значительному поступлению в кровь провоспалительных цитокинов. Повышение концентрации фракции C1inh достигало максимальной величины 405,2 $\pm$ 52,9 мкг/мл у 83% пациентов при показателе группы контроля — 214,9 $\pm$ 38,2 мкг/мл ($p < 0,010$), что может быть связано с активацией классического (антителозависимого) или альтернативного пути.

В период реконвалесценции пациентов с тяжелыми формами ВМ показатель С3а уменьшался с 348,7 до 319,3 нг/мл, С4 — с 319,9 до 289,6 мкг/мл, C1inh — с 405,2 до 354,6 мкг/мл по сравнению с показателями острого периода, оставаясь выше показателя группы контроля (табл. 3).

У больных ВМ средней тяжести в остром периоде болезни показатель С3а превышал показатель группы контроля в 3 раза, С4 — в 1,1, C1inh — в 1,8 раза. В период реконвалесценции показатели С3а и C1inh увеличивались, а С4 уменьшались по сравнению с показателями острого периода, но не имели с ними статистически значимых различий (табл. 3).

У больных с затяжным течением ВМ в период реконвалесценции показатель C1inh был 478,2 $\pm$ 84,9 мкг/мл, С4 — 231,5 $\pm$

28,9 мкг/мл, С3а — 229,7 $\pm$ 44,6 мкг/мл. Показатели фракции C1inh системы комплемента — 478,2 $\pm$ 84,9 мкг/мл и ЦИК — 2,7 $\pm$ 0,5 ЕД/мл имели прямую корреляционную связь с затяжным течением ВМ ($r = 0,605$; $p = 0,0415$).

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов исследования концентрации ЦИК и фракций системы комплемента С3а, С4, C1inh у больных ВМ детей свидетельствует о повышении уровня исследуемых показателей в зависимости от степени тяжести, периода и течения болезни. Установленный в ходе исследования дисбаланс компонентов системы комплемента (С3а, С4, C1inh) способствует избыточному их поступлению в кровь, а связывание фракции С3а с рецепторами на поверхности макрофагов и нейтрофилов активирует выработку и секрецию провоспалительных цитокинов, что усиливает выраженность воспалительного процесса в очаге поражения [19–21].

Уменьшение показателя С4 при затяжном течении ВМ по сравнению с показателем группы контроля может обуславливаться повышенным потреблением компонентов комплемента в связи с активацией системы, инициируемой антирецепторными аутоантителами, через C1q-рецепторы на мембране тучных клеток, что не являлось следствием общего дефицита С4 компонента системы комплемента, а могло обуславливаться следствием полиморфизма (С4А или С4В) [21] или носило транзиторный характер.

Повышение концентрации ЦИК и компонентов системы комплемента в остром периоде ВМ у детей отражает выраженность воспаления, определяет степень тяжести и возможное течение менингита. Нормализации концентрации всех групп ЦИК и компонентов комплемента в период реконвалесценции при отсутствии клинических симптомов менингита и полной санации ЦСЖ не происходило, что может обуславливаться рядом факторов: сохраняющимися изменениями в очаге воспаления, стимуляцией фагоцитоза, гуморального

Таблица 3. Концентрация компонентов системы комплемента в зависимости от периода и степени тяжести вирусных менингитов у детей ($M \pm m$) [таблица составлена авторами] / The concentration of components of the complement system, depending on the period and severity of viral meningitis in children ($M \pm m$) [table compiled by the authors]

Показатели компонентов системы комплемента	Острый период		Период реконвалесценции		Группа контроля n = 20
	Среднетяжелая форма, n = 78	Тяжелая форма, n = 37	Среднетяжелая форма, n = 76	Тяжелая форма, n = 34	
С3а, мкг/мл	298,0 $\pm$ 76,9*	348,7 $\pm$ 65,4*	302,5 $\pm$ 96,8*	319,3 $\pm$ 52,3*	96,8 $\pm$ 25,4
С4, мкг/мл	302,7 $\pm$ 51,5	319,9 $\pm$ 56,4	272,3 $\pm$ 42,1	289,6 $\pm$ 30,8	262,3 $\pm$ 40,5
C1inh, мкг/мл	398,5 $\pm$ 62,3*	405,2 $\pm$ 52,9*	434,4 $\pm$ 76,55*	354,6 $\pm$ 48,7*	214,9 $\pm$ 38, 2

Примечание. * Статистическая значимость различий с показателем группы контроля ($p < 0,05$).

иммунитета и возможностью формирования гиперчувствительности замедленного типа, что в конечном результате может пролонгировать продолжительность болезни и определять последствия перенесенного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе научной работы и проведенного анализа результаты исследования ЦИК и С3а, С4, C1inh-компонентов системы комплемента при ВМ у детей установили особенности их активации в зависимости от степени тяжести, периода, течения болезни и свидетельствуют об их участии в развитии и поддержании воспалительного процесса, а показатели их концентрации могут являться критериями активности процесса и эффективности проводимой терапии. **ЛВ**

Вклад авторов.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution.

The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. All the authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing physical data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the work.

Литература/References

1. Лобзин Ю. В., Рычкова С. В., Усков А. Н., Скрипченко Н. В., Федоров В. В. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27 (4): 119-133. [Lobzin Yu. V., Rychkova S. V., Uskov A. N., Skripchenko N. V., Fedorov V. V. Current trends in infectious morbidity in children in the Russian Federation. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2020; 27 (4): 119-133. (In Russ.).]
2. Majer A., McGreevy T. F. Molecular Pathogenicity of Enteroviruses Causing Neurological Disease. Booth Frontiers in Microbiology. 2020; 11: 540.
3. Романенкова Н. И., Голицина Н., Бичурина М. А. и др. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году. Журнал инфектологии. 2018; 10 (4): 124-133. [Romanenkova N. I., Golitsina N., Bichurina M. A., et al. The incidence of enterovirus infection and the features of the circulation of enteroviruses in some territories of Russia in 2017. Zhurnal infektologii. 2018; 10 (4): 124-133. (In Russ.).]
4. Морозова Е. А., Ертахова М. Л. Иходы нейроинфекций и их предикторы. Русский журнал детской неврологии. 2020; 15 (3-4): 55-64. [Morozova E. A., Ertakova M. L. Outcomes of neuroinfections and their predictors. Russkij zhurnal detskoy nevrologii. 2020; 15 (3-4): 55-64. (In Russ.).]
5. Соколова В. И., Сычев Д. А., Васильева Е. И., Середкин Е. П. Менингит: трудности диагностики, клиника, лечение. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 9-10 (64): 26-32. [Sokolova V. I., Sychev D. A., Vasil'eva E. I., Seredkin E. P. Meningitis: diagnostic difficulties, clinic, treatment. Antibiotiki i himioterapiya. 2019; 9-10 (64): 26-32. (In Russ.).]
6. Гуссова И. Г., Албегова Б. З., Алагова М. В., Кокоева З. Р. Эпидемиологические особенности и клинко-лабораторные проявления серозных менингитов энтеровирусной этиологии. Материалы XIX Конгресса детских инфекционистов России. М., 2020. С. 46-47. [Gussova I. G., Albegova B. Z., Alagova M. V., Kokoeva Z. R. Epidemiological features and clinical and laboratory manifestations of serous meningitis of enteroviral etiology. Materialy XIX Kongressa detskih infekcionistov Rossii. Moskva, 2020. P. 46-47. (In Russ.).]
7. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. Clinical Medicine Journal (London). 2018; 2 (18): 155-159.
8. Chen B. S., Lee H. C., Lee K. M., et al. Enterovirus and Encephalitis. Frontiers in Microbiology. 2020; 11: 261.
9. Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Егорова Е. С., Скрипченко Е. Ю. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей. Росс. педиатрический журнал. 2022; 1 (3): 287. [Skripchenko N. V., Vil'nic A. A., Egorova E. S., Skripchenko E. Yu. Emergency conditions in neuroinfections in children. Ross. pediatricheskij zhurnal. 2022; 1 (3): 287. (In Russ.).]
10. Молочный В. П., Протасеня И. И., Солодовников О. Н. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов в крови и цереброспи-

- нальной жидкости детей, больных энтеровирусным менингитом. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015; 28: 34-37. [Molochnyy V. P., Protaseny I. I., Solodovnikov O. N. Microbicidal activity of neutrophil leukocytes in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus meningitis. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2015; 28: 34-37. (In Russ.).]
11. Кимирилова О. Г., Харченко Г. А. Клиническое значение определения уровня иммунохимических маркеров воспаления в сыворотке крови при вирусных менингитах у детей. Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. 2020; 6 (65): 50-56. [Kimirilova O. G., Harchenko G. A. Clinical significance of determining the level of immunochemical markers of inflammation in blood serum in viral meningitis in children. Ross. vestn. perinatol. i pediatrii. 2020; 6 (65): 50-56. (In Russ.).]
 12. Алексеева Л. А., Железникова Г. Ф., Горелик Е. Ю., Скрипченко Н. В. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. Инфекции и иммунитет. 2021; 1 (3): 443-446. [Aleksееva L. A., Zheleznikova G. F., Gorelik E. Yu., Skripchenko N. V. Cytokines and neurospecific proteins in viral encephalitis and convulsive syndrome in children. Infekcii i immunitet. 2021; 1 (3): 443-446. (In Russ.).]
 13. Королевская Л. Б., Сайдакова Е. В., Шмагель К. В., Шмагель Н. Г. Иммунные комплексы и их роль в активации иммунитета при ВИЧ-инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 4: 41-44. [Korolevskaya L. B., Sajdakova E. V., Shmagel' K. V., Shmagel' N. G. Immune complexes and their role in the activation of immunity in HIV infection. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2018; 4: 41-44. (In Russ.).]
 14. Wener M. H. Tests for circulating immune complexes. Methods Mol. Biol. 2014; 1134: 47-57.
 15. Лесник Э. В., Гинда С. С. ЦИК как биомаркер эндогенной интоксикации при туберкулезе легких. Инфекция и иммунитет. 2022; 3 (12): 486-494. [Lesnik E. V., Ginda S. S. CEC as a biomarker of endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis. Infekciya i immunitet. 2022; 3 (12): 486-494. (In Russ.).]
 16. Bayly-Jones C., Bubeck D., Dunstone M. A. The mystery behind membrane insertion: A review of the complement membrane attack complex. Philos. Trans. R. Soc. BBiol. Sci. 2017; 372: 1726.
 17. Умнякова Е. С. Модуляция системы комплемента антимикробными пептидами. Автореф...к.м.н. М., 2018 -24с. [Umnyakova E. S. Modulation of the complement system by antimicrobial peptides. Avtoref...k.m.n. Moskva, 2018. 24 s. (In Russ.).]
 18. Королевская Л. Б., Шмагель К. В. Определение размеров иммунных комплексов методом спектрофлуориметрии. Российский аллергологический журнал. 2010; 1 (1): 87-88. [Korolevskaya L. B., Shmagel' K. V. Determination of the size of immune complexes by spectrophotometry. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2010; 1 (1): 87-88. (In Russ.).]
 19. Crnogorac M., Horvatic I., Kacinari P., et al. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. J. Nephrol. 2018; 2 (31): 257-262.
 20. Берлов М. Н., Умнякова Е. С., Кокряков В. Н. Белки и пептиды нейтрофилов в регуляции комплемента. Патогенез. 2017; 1 (15): 19-23. [Berlov M. N., Umnyakova E. S., Kokryakov V. N. Neutrophil proteins and peptides in complement regulation. Patogenez. 2017; 1 (15): 19-23. (In Russ.).]
 21. Khan M. A., Assiri A. M., Broering D. C. Complement mediators: Key regulators of airway tissue remodeling in asthma. J. Transl. Med. 2015; 1 (13): 1-9.

Сведения об авторах:

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

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

Information about the authors:

Gennady A. Kharchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infections at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Infections at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Olgakim@mail.ru

Поступила/Received 03.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.12.2023

Принята в печать/Accepted 08.12.2023

Особенности ведения цистита в амбулаторной терапевтической практике

Д. С. Суханов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>, dmitriysukhanovl@mail.ru

В. А. Филиппович², <https://orcid.org/0009-0000-5263-8952>, v_filippovich@tut.by

Ю. С. Алексеева³, <https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>, julija.alekseeva@pharminnotech.ru

Е. В. Тимофеев¹, <https://orcid.org/0000-0001-9607-4028>, darrieux@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 Учреждение образования Гродненский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Республики Беларусь; 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80

³ 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

Введение. Цистит является одной из наиболее часто встречающихся инфекций мочевыводящих путей, подвергающихся терапии в амбулаторных условиях. В России ежегодно регистрируют до 36 млн случаев заболевания. Основным возбудителем неосложненного цистита, выявляемым в 75% случаев, является *E. coli*, в оставшихся этиологическими агентами являются *S. saprophyticus*, *Klebsiella* spp. и ряд энтеробактерий, крайне редко — анаэробные микроорганизмы, хламидии и уреаплазма. В статье рассмотрены предрасполагающие факторы и патогенез острого неосложненного цистита.

Результаты. Целью лечения острого неосложненного цистита является быстрая эрадикация возбудителя, приводящая к клиническому и микробиологическому выздоровлению, а также профилактика рецидивов заболевания. Неосложненный острый цистит в большинстве случаев лечится в амбулаторных условиях. Основу фармакотерапии острого цистита составляют антибактериальные препараты. Назначение антибактериального препарата осуществляется эмпирически при выявлении симптомов заболевания с учетом предполагаемой этиологии цистита и клинико-фармакологической характеристики препарата при обязательном учете современного состояния антибиотикорезистентности. Оптимальный выбор препарата и режима антибиотикотерапии способствует более быстрому выздоровлению и снижению риска хронизации заболевания.

Заключение. В статье представлена подробная информация о существующих режимах антибиотикотерапии острого цистита, а также основные показания к назначению антибактериальных препаратов. Проанализированы результаты исследований эффективности препарата цефиксим в терапии острого неосложненного цистита, включая цистит беременных.

Ключевые слова: терапия цистита, острый неосложненный цистит, цистит беременных, цефиксим.

Для цитирования: Суханов Д. С., Филиппович В. А., Алексеева Ю. С., Тимофеев Е. В. Особенности ведения цистита в амбулаторной терапевтической практике. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 21-26. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.003>

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

Features of cystitis management in outpatient therapeutic practice

Dmitriy S. Sukhanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>, dmitriysukhanovl@mail.ru

Vladimir A. Filippovich², <https://orcid.org/0009-0000-5263-8952>, v_filippovich@tut.by

Yulia S. Alekseeva³, <https://orcid.org/0000-0003-0780-9913>, julija.alekseeva@pharminnotech.ru

Evgeny V. Timofeev¹, <https://orcid.org/0000-0001-9607-4028>, darrieux@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., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Educational institution Grodno State Medical University of the Ministry of Health of the Republic of Belarus; 80 Gorky str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

³ 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., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Background. Cystitis is one of the most common urinary tract infections undergoing treatment on an outpatient basis. In Russia, up to 36 million cases of the disease are registered annually. The main causative agent of uncomplicated cystitis, detected in 75% of cases, is *E. coli*, in the remaining cases, the etiological agents are *S. saprophyticus*, *Klebsiella* spp. and a number of enterobacteria, extremely rare — anaerobic microorganisms, chlamydia and ureaplasma. The article discusses predisposing factors and the pathogenesis of acute uncomplicated cystitis.

Results. The aim of treatment of acute uncomplicated cystitis is rapid eradication of the pathogen, leading to clinical and microbiological recovery, as well as prevention of relapses of the disease. Uncomplicated acute cystitis in most cases is treated in outpatient settings. The basis of pharmacotherapy of acute cystitis is antibacterial drugs. The appointment of an antibacterial drug is carried out empirically when the symptoms of the disease are detected, taking into account the alleged etiology of cystitis and the clinical and pharmacological characteristics of the drug, with mandatory consideration of the current state of antibiotic resistance. The optimal choice of the drug and the antibiotic therapy regimen contributes to a faster recovery and a reduction in the risk of chronic disease.

Conclusion. Detailed information about the existing regimens of antibiotic therapy for acute cystitis is presented in the article, as well as the main indications for the appointment of antibacterial drugs. The results of studies on the effectiveness of the drug cefixime in the treatment of acute uncomplicated cystitis, including the cystitis of pregnant women, are analyzed.

Keywords: therapy of cystitis, acute uncomplicated cystitis, cystitis of pregnant women, cefixime.

For citation: Sukhanov D. S., Filippovich V. A., Alekseeva Yu. S., Timofeev E. V. Features of cystitis management in outpatient therapeutic practice. *Lechaschi Vrach.* 2024; 1 (27): 21-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.003>

Conflict of interests. Not declared.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают существенное место в структуре амбулаторных заболеваний, уступая по частоте инфекционной патологии респираторного тракта и встречаясь у женщин в 30–50 раз чаще, чем у мужчин [1]. Наиболее частыми вариантами неосложненных ИМП у амбулаторного пациента является бессимптомная бактериурия, цистит и пиелонефрит, из которых лидирующая роль принадлежит острому циститу [2].

Цистит, представляющий собой инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря с преимущественным поражением его слизистой оболочки, является лидирующей урологической патологией у женщин, которая встречается у каждой четвертой из них в течение жизни. В России ежегодно регистрируют до 36 млн случаев цистита, при этом основное количество страдающих циститом — это женщины в возрасте 25–30 лет, а также старше 55 лет (период постменопаузы). У каждой третьей из них в течение года отмечается рецидив заболевания, а у 10% острый цистит переходит в хроническую рецидивирующую форму, критериями которой является частота не менее трех рецидивов в год или двух — за последние 6 мес.

Принципиально важным является выделение группы пациентов с осложненным циститом, который развивается при нарушениях уродинамики вследствие анатомических и функциональных изменений нижних мочевыводящих путей, с наличием катетеров в мочевыводящих путях, а также у пациентов с сахарным диабетом, иммунокомпрометирующими заболеваниями, хронической болезнью почек. Указанная категория больных подлежит обязательному урологическому обследованию в условиях стационара с последующим устранением причинного фактора нарушения пассажа мочи и/или нуждается в коррекции тех предрасполагающих факторов, которые возникают как проявление сопутствующей соматической патологии [3].

Основным возбудителем неосложненного цистита, выявляемым в 75% случаев, является *E. coli*, в оставшихся случаях этиологическими агентами являются *S. saprophyticus*, *Klebsiella* spp. и ряд энтеробактерий, крайне редко — анаэробные микроорганизмы, хламидии и уреоплазма [4].

Инфицирование мочевого пузыря происходит преимущественно восходящим путем из аногенитальной области, реже встречается нисходящий (из чашечно-лоханочной системы и верхних мочевыводящих путей), а также лимфогенный

и контактный пути. Основным фактором, способствующим частому развитию цистита у женщин по сравнению с мужчинами, являются анатомо-топографические особенности мочеиспускательного канала (короткий, широкий, имеет почти прямое направление, локализация наружного отверстия в преддверии влагалища, что обеспечивает его близость к естественным резервуарам инфекции), предрасполагающие к реализации восходящего пути инфицирования [3].

Несмотря на редкость острого цистита у мужчин (под маской которого обычно скрываются инфекции, передающиеся половым путем, особенно у пациентов в возрасте до 50 лет), предрасполагающим фактором к его развитию может быть наличие аденомы предстательной железы, нарушающей выведение мочи из мочевого пузыря, что относится к осложненным формам заболевания.

Факторами, способствующими развитию острого цистита, являются неадекватно леченные инфекции, передающиеся половым путем, а также наличие иных хронических очагов инфекции, приводящих к дисфункции иммунной системы.

Из внешних факторов существенное значение отводится недостаточной или избыточной гигиене наружных половых органов, использованию спермицидов (нарушение соотношения естественных компонентов микрофлоры), длительному ношению тесной одежды или недостаточному утеплению нижней части живота (одежда с низкой талией), что способствует нарушению локального кровообращения и снижению местного иммунитета, а также общему переохлаждению организма.

К нарушениям местного кровообращения ведет также длительное пребывание в сидячем положении, вызывающее застой крови в малом тазу, что способствует гипоксии клеток уретерия и снижает их резистентность к инфекции. Следует отметить, что учащение случаев острого цистита в осенне-зимний период может быть связано как с общим и местным переохлаждением, так и с широким использованием для профилактики острых респираторных вирусных инфекции высоких доз витамина С, повреждающего слизистую мочевого пузыря [3, 5].

Бактериальное инфицирование мочевого пузыря не всегда приводит к развитию воспалительного процесса в нем, так как он обладает выраженной резистентностью к инвазии возбудителя. Слизистая мочевого пузыря, покрытая переходным уротелием (3–7 слоев клеток), продуцирует на поверхность муко-

полисахаридную субстанцию, которая образует защитный слой. Последний обладает антиадгезивным свойством, обволакивает проникающие в мочевой пузырь бактерии и содействует их элиминации при мочеиспускании, при этом процесс формирования мукополисахаридного слоя является гормонозависимым. Женские половые гормоны эстрогены влияют на его синтез, а прогестерон — на его секрецию эпителиальными клетками, что объясняет возникновение цистита у женщин при дефиците половых гормонов в постменопаузе.

Дополнительными защитными механизмами являются бактерицидные свойства мочи и пептидов, продуцируемых слизистой мочевого пузыря, а также секрет парауретральных желез дистальной части уретры, обволакивающий патогенные микроорганизмы и препятствующий их транспорту в мочевой пузырь. Большое значение в предотвращении воспаления стенки мочевого пузыря имеют своевременное его опорожнение и нормальный отток мочи, то есть ее механический вымывающий эффект. Прикрепление (адгезия) значительного количества микроорганизмов к уротелию и дальнейшая его колонизация с последующей инвазией бактерий служат важным начальным фактором развития бактериального цистита, к которому предрасполагают состояния, повреждающие защитный мукополисахаридный слой слизистой мочевого пузыря [5].

Выделяемый в особую группу посткоитальный цистит («цистит медового месяца») представляет собой рецидивирующее воспаление мочевого пузыря, возникающее в течение полутора суток после интимных отношений или влагалищных манипуляций. Его развитие в 70–80% случаев связано с врожденными и приобретенными аномалиями уретры, в частности — женской гипоспазией и гипермобильностью дистального отдела уретры [6], а лечебная тактика предусматривает прежде всего немедикаментозные профилактические мероприятия (использование барьерных средств контрацепции, регулярная интимная гигиена).

Дополнительным предрасполагающим фактором к развитию цистита у женщин является беременность. Структурные и гормональные изменения в организме беременной женщины, способствующие учащению рецидивов цистита, включают в себя прогестерон-индуцированные изменения уродинамики, застой крови в малом тазу, увеличение объема мочевого пузыря и изменение состава мочи (глюкозурия и увеличение pH), что приводит к нарушению пассажа мочи, способствуя бактериальной колонизации слизистой мочевого пузыря [5, 7].

Основные симптомы, характерные для острого цистита: учащенное и болезненное мочеиспускание малыми порциями (дизурия), императивные позывы к мочеиспусканию, боли в области мочевого пузыря, выделение мутной мочи и терминальная гематурия (кровь в конце акта мочеиспускания). Важной особенностью острого цистита является внезапность его развития через несколько часов после действия провоцирующего фактора, при этом тяжесть симптомов прямо пропорциональна выраженности воспалительного процесса. Так, при тяжелом течении цистита пациентов беспокоят императивные (ургентные) позывы каждые 20–30 мин в течение суток, при этом отмечаются рези и выделение в конце акта мочеиспускания капель крови. Лихорадка и проявления интоксикации не являются характерными симптомами острого цистита, поскольку всасывание бактериальных токсинов и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов из мочевого пузыря незначительное. Симптомы выраженной интоксикации, фебрильная лихорадка и озноб свидетельствуют о распространении воспаления на верхние мочевыводящие пути и почки.

Важным аспектом выявления острого цистита является простой сбор анамнеза, вместе с изучением симптоматики заболевания и физикальными методами исследования. Обычная пальпация нижних отделов живота в проекции мочевого пузыря выявляет резкую болезненность. Почти всегда в общем анализе мочи обнаруживается высокое содержание лейкоцитов, эритроцитов, эпителия и бактерий, что подтверждает диагноз. Проведение инструментального исследования (цистоскопии) при остром цистите противопоказано из-за возможного распространения инфекции на верхние мочевые пути.

Целью лечения острого неосложненного цистита является быстрая эрадикация возбудителя, приводящая к клиническому и микробиологическому выздоровлению, а также профилактика рецидивов заболевания. Неосложненный острый цистит в большинстве случаев лечится в амбулаторных условиях [4].

Важной составляющей является немедикаментозная (поведенческая) терапия, включающая информирование о факторах риска заболевания, рекомендации по диете (исключение соленой, острой, раздражающей пищи) и необходимость употребления жидкости для поддержания 2000–2500 мл диуреза после разрешения дизурии с целью обеспечения адекватного пассажа мочи.

Основу фармакотерапии острого цистита составляют антибактериальные препараты. Критериями выбора антибактериального препарата являются:

- высокая микробиологическая активность против актуальных возбудителей;
- высокие концентрации в моче при 1–2-кратном применении в сутки;
- наличие пероральной лекарственной формы;
- высокий профиль безопасности.

Назначение антибактериального препарата осуществляется эмпирически при выявлении симптомов заболевания с учетом предполагаемой этиологии цистита и клинико-фармакологической характеристики препарата при обязательном учете современного состояния антибиотикорезистентности [8]. Исследования по изучению чувствительности возбудителей ИМП в России показывают, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и ко-тримоксазолу, является достаточно высокой и составляет 57,7%, 43,0% и 36,94% соответственно, что не позволяет рекомендовать данные препараты для эмпирической терапии острого цистита [9].

Современные «нереспираторные» фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) в недавнем прошлом зарекомендовали себя весьма активными препаратами в отношении штаммов *E. coli*, выделяемых при ИМП. В частности, известно, что ципрофлоксацин и норфлоксацин достаточно эффективны в отношении штаммов *E. coli*, резистентных к нефторированным хинолонам: налидиксовой и пипемидиевой кислотам, использование которых давно не рекомендуется. Однако следует обратить внимание на снижение чувствительности изолятов *E. coli* к ципрофлоксацину — сохранение чувствительности отмечалось у 60,6% изолятов, в то же время устойчивость к «респираторному» фторхинолону левофлоксацину достигала 48% [9, 10]. Рост резистентности *E. coli* к фторхинолонам, необходимость их использования в терапии тяжелых инфекций (в частности, туберкулеза и инфекций паренхиматозных органов), а также возможные серьезные побочные класс-эффекты (нейротоксичность, нарушение углеводного обмена, кардиотоксичность, колит, ассоциированный с *C. difficile*) ограничили их использование в качестве эмпирической терапии при цистите, что нашло отражение в современных клинических

рекомендациях [4, 11]. Дополнительным фактором, ограничивающим применение норфлоксацина, создающего высокие концентрации в моче, является низкий индекс тканевой пенетрации, то есть низкая степень накопления в слизистой оболочке мочевого пузыря [12].

Несмотря на то, что *E. coli* сохраняет высокую чувствительность к фосфомицину трометамолу, рекомендованному в качестве препарата первой линии [4], следует отметить сниженную чувствительность к нему других актуальных возбудителей острого неосложненного цистита, в частности *K. pneumoniae* и *P. mirabilis* (не более 65–75% изолятов), требующих более высоких минимальных ингибирующих концентраций, при этом современные данные по чувствительности к нему коагулазо-негативного стафилококка (*S. saprophyticus*) отсутствуют [13, 14]. Необходимо также учитывать рекомендуемую однократность назначения фосфомицина трометамолу, идущую вразрез с классическими принципами антибактериальной терапии [12, 15], что может вызывать потенциальный рост резистентности к нему, а также отсутствие исследований по влиянию на риск персистенции возбудителей в слизистой оболочке мочевого пузыря, играющую роль в хронизации и рецидивирующем течении заболевания, что особенно актуально при профилактическом приеме указанного препарата [16].

К нитрофурантоину, активному в отношении уропатогенной кишечной палочки и *S. saprophyticus*, устойчиво большинство штаммов *P. mirabilis*, что может объяснять отсутствие эффекта при его назначении у части пациентов с острым циститом.

В то же время другой представитель группы нитрофуранов — фуразидин показал низкую эффективность эрадикации возбудителя при остром цистите в сравнении с ципрофлоксацином, не рекомендованным по данному показанию в настоящее время [17]. Несмотря на рекомендованное применение нитрофурантоина при посткоитальном цистите, следует иметь в виду и нейротоксическое действие всех препаратов группы нитрофуранов, а также риск лекарственно-индуцированного поражения легких с возможным развитием легочного фиброза и токсического поражения печени, что негативно влияет на профиль безопасности указанных препаратов и дополнительно может ограничивать их использование [18, 19]. Следует также упомянуть, что производные нитрофурана нельзя применять у беременных (в соответствии с инструкцией к медицинскому применению этих препаратов).

Исходя из этого, возрастает интерес к антибактериальным препаратам второй линии лечения острого неосложненного цистита, первоначальным показанием к назначению которых служит неэффективность или непереносимость препаратов первой линии. К ним относятся пероральные цефалоспорины III поколения, представителем которых является цефиксим, механизм действия которого аналогичен другим бета-лактамами антибиотикам и заключается в ингибировании транспептидазы с последующим нарушением синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий [19]. Реализуемый механизмом действия бактерицидный эффект препарата, а также его устойчивость к действию большинства бета-лактамаз обеспечивают быстрое сокращение бактериальной популяции, способствуя ускоренному купированию клинической симптоматики.

В активности *in vitro* чувствительность к цефиксиму основных возбудителей острого цистита, включая *Klebsiella* spp. и *P. mirabilis*, сохраняется на уровне 91–100% при высокой чувствительности и уропатогенной кишечной палочки [13].

Фармакокинетическими особенностями цефиксима является отсутствие зависимости биодоступности от приема пищи, при этом совместный прием антацидов также не снижает про-

цент всасывания препарата, величину пиковой концентрации в крови и площадь под фармакокинетической кривой. По сравнению с другими пероральными цефалоспоридами для цефиксима характерен наиболее длительный период полувыведения (3,7 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки [20]. Препарат имеет двойной путь экскреции через гепатобилиарную систему (60%) и почки (40%) и выводится в неизменном виде, создавая высокую концентрацию в моче. Содержание препарата в моче во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей ИМП, при этом большой объем распределения (16,8 л) обеспечивает высокую тканевую пенетрацию цефиксима с накоплением его в стенке мочевого пузыря, в частности в слизистой оболочке [21].

Среди пероральных лекарственных форм препарата цефиксим ряд преимуществ имеет лекарственная форма диспергируемых таблеток, в частности Цефиксим Экспресс, биоэквивалентный по основным фармакокинетическим параметрам оригинальному препарату в аналогичной лекарственной форме [22].

Применение препарата в форме таблеток, диспергируемых в соответствующем растворителе с образованием перед применением суспензии, то есть таблеток диспергируемых, является одним из путей повышения биодоступности при пероральном введении препаратов. Указанная лекарственная форма обеспечивает равномерную дисперсию частиц действующего вещества, отличаясь от суспензий, применение которых у взрослых ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик — стабилизатор», что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества. Диспергируемые таблетки производятся по технологии прессования с применением гранулирования, что, в отличие от традиционных пероральных лекарственных форм, обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Указанная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсную взвесь частиц (суспензию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества.

Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды в сравнении с традиционными формами [23–25]. В частности, сравнительное исследование кинетики растворения лекарственных форм цефиксима в виде диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, при значениях pH, имитирующих pH желудочного сока натощак и содержимого средних отделов тонкой кишки, позволяет сделать вывод о более быстром и полном переходе действующего вещества в раствор при использовании диспергируемых таблеток [24]. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о создании субтерапевтических концентраций при использовании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, при проведении курса лечения острого неосложненного цистита, что противоречит основным принципам антибактериальной терапии, может негативно сказаться на эрадикации возбудителя, снижая клиническую эффективность.

Среди преимуществ диспергируемых таблеток отмечена улучшенная биодоступность полученной жидкой лекарственной формы и более прогнозируемое терапевтическое действие, связанное с увеличением абсорбции препарата в тонкой кишке, что сочетается с улучшенной переносимостью ввиду отсутствия раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, связанного с высокой локальной концентрацией субстанции при применении обычной таблетированной формы. Вероятно, укороченное время

пребывания препарата в кишечнике увеличивает степень его абсорбции с уменьшением остаточных количеств, снижая вероятность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [25].

Дополнительным преимуществом диспергируемых таблеток является удобство применения, связанное с возможностью диспергирования таблетки в воде с приготовлением суспензии и отсутствием необходимости проглатывания таблетки целиком, а также снижение числа неизбежных ошибок дозирования при использовании суспензий, которые, с одной стороны, могут привести к недостаточной эффективности препарата в связи с уменьшением его концентрации в организме, а с другой — увеличить риск неблагоприятных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [23, 25].

Эффективность цефиксима в терапии неосложненного цистита была продемонстрирована в ряде исследований.

В частности, была показана его высокая фармакологическая активность (95,9%) у пациентов в отношении эрадикации возбудителей при 5-дневном курсе терапии в дозе 400 мг 1 раз в сутки по отношению к группе сравнения (препарат сравнения — ципрофлоксацин) при минимальной частоте нежелательных явлений [26].

Серьезную проблему представляет терапия рецидивирующего цистита, связанного чаще всего с reinфекцией, хотя не отрицается и роль персистенции возбудителя в слизистой оболочке. Не оспаривая приоритет антибактериальной терапии (курсами 7-10 дней) в комплексном лечении указанного состояния, используются и дополнительные средства. К их числу относятся внутрипузырные инстилляции растворов, содержащих гиалуронат натрия, интравагинальная гормонзаместительная терапия у женщин в постменопаузе, лиофилизированный бактериальный лизат *E. coli*, а также фитопрепараты.

При совместном применении цефиксима в форме диспергируемых таблеток (400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) с лизатом *E. coli* (в течение 3 месяцев) у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом через 6 месяцев наблюдения отмечено снижение частоты обострений на 93%, при этом побочные реакции на препарат в данном исследовании не регистрировались [27].

В терапии беременных приоритетом в использовании лекарственных препаратов наряду с их клинической эффективностью является и профиль безопасности. В связи с доказанной безопасностью цефиксима он является препаратом выбора в лечении ИМП у беременных, которое должно проводиться совместно акушерами-гинекологами и терапевтами [28]. Следует отметить, что наличие дополнительных предрасполагающих факторов развития ИМП у беременных требует длительности антибактериальной терапии не менее 7 дней. Эффективность диспергируемых таблеток цефиксима у беременных была продемонстрирована в терапии бессимптомной бактериурии. Применение препарата в дозе 400 мг 1 раз в сутки способствовало эрадикации возбудителя в 94,8% случаев, при этом у 98,3% женщин не регистрировались побочные эффекты терапии [29]. Бессимптомная бактериурия, вероятно, является свидетельством персистенции микроорганизмов в слизистой оболочке органов мочевыделительной системы, в том числе и в мочевом пузыре. Поэтому подтвержденная эффективность микробиологической санации при указанном клиническом состоянии может говорить в пользу потенциальной эффективности препарата и при манифестных ИМП.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать заключение о важной роли пероральных цефалоспоринов III поколения в лечении ИМП, в частности острого неосложненного цистита. Помимо неудач терапии, проводимой препаратами первой

линии, а также их индивидуальной непереносимости, следует учитывать потенциальный риск развития резистентности к ним актуальных возбудителей цистита, а также неблагоприятный профиль безопасности ряда лекарственных средств. Применение перорального цефалоспорины III поколения — цефиксима в оптимальной лекарственной форме диспергируемых таблеток (Цефиксим Экспресс) является оправданной альтернативой препаратам первой линии и препаратом выбора при лечении цистита у беременных. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Карпов Е. И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. Терапия. 2017; 3: 89-95.
[Karpov E. I. Urinary tract infections in outpatient practice. Terapiya. 2017; 3: 89-95. (In Russ.)]
2. Зайцев А. В., Перепанова Т. С., Гвоздев М. Ю., Арефьева О. А. Инфекции мочевыводящих путей. Часть 1 / Методические рекомендации № 57. М., 2017. 32 с.
[Zaitsev A. V., Perepanova T. S., Gvozdev M. Yu., Arefieva O. A. Urinary tract infections. Part 1 / Guidelines No. 57. M., 2017. 32 p. (In Russ.)]
3. Стрельцова О. С., Крупин В. Н. Цистит: диагностика и лечение: учебное пособие. 3-е изд. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2018. 48 с.
[Streletsova O. S., Krupin V. N. Cystitis: diagnosis and treatment: textbook. 3rd ed. N. Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2018. 48 p. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации «Цистит у женщин». Под ред. Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов», 2021.
[Clinical recommendations "Cystitis in women" edited by the All-Russian public organization "Russian Society of Urologists", 2021. (In Russ.)]
5. Тютюнник В. Л., Михайлова О. И., Кан Н. Е., Мирзабекова Д. Д. Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего неосложненного цистита при беременности. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 124-130.
[Tyutyunnik V. L., Mikhailova O. I., Kan N. E., Mirzabekova D. D. An integrated approach to the treatment of chronic recurrent uncomplicated cystitis during pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya. 2022; 8: 124-130. (In Russ.)]
6. Нашивовникова Н. А., Крупин В. Н., Зубова С. Ю. Профилактика посткоитального цистита у женщин. Медицинский альманах. 2022; 2 (71): 63-71.
[Nashivonnikova N. A., Krupin V. N., Zubova S. Yu. Prevention of postcoital cystitis in women. Meditsinskii almanakh. 2022; 2 (71): 63-71. (In Russ.)]
7. Ходырева Л. А., Зайцев А. В., Берников А. Н., Куприянов Ю. А., Строганов Р. В., Арефьева О. А. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? РМЖ. 2020; 11: 69-74.
[Khodyreva L. A., Zaitsev A. V., Bernikov A. N., Kupriyanov Yu. A., Stroganov R. V., Arefieva O. A. Acute and recurrent cystitis. What do we know? RMZh. 2020; 11: 69-74. (In Russ.)]
8. Bader M. S., Loeb M., Leto D., Brooks A. A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. Postgrad Med. 2020; 132 (3): 234-250. DOI: 10.1080/00325481.
9. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. и др. Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146.
[Palagin I. S., Sukhorukova M. V., Dekhnic A. V., et al. Research group "DARMIS-2018". Antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146. (In Russ.)]
10. Wang S., Zhao S., Zhou Y., Jin S., Ye T., Pan X. Antibiotic resistance spectrum of *E. coli* strains from different samples and age-grouped patients: a 10-year retrospective study. BMJ Open. 2023; 13 (4): e067490.
11. Кузьмина А. В., Титова А. Р., Поликарпова Т. С. и др. Классовые эффек-

- ты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения. Лечащий Врач. 2018; 10: 87.
- [Kuzmina A. V., Titova A. R., Polikarpova T. S. and others. Class effects of fluoroquinolones: dysglycemia and mental disorders. Lechaschi Vrach. 2018; 10: 87. (In Russ.)]
12. Grayson M. L., Cosgrove S. E., Crowe S. M., et al. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. Seventh edition. Taylor & Francis Group, 2018. 4891 p.
 13. Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D. J., Batista N., Besard V., Cantón R., García-Castillo M., Kalka-Moll W., Pascual A., Schwarz R., Van Meensel B., Wisplinghoff H., Seifert H. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect. 2016; 22 (1): 63. e1-63. e5. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.019.
 14. Candel F. J., Matesanz D. M., Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 (1): 1-7. PMID: 31131586; PMCID: PMC6555164.
 15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. МАКМАХ, 2007. [Practical guide to anti-infective chemotherapy. Ed. L. S. Strachunsky, Yu. B. Belousov, S. N. Kozlov. MAKMAH, 2007. (In Russ.)]
 16. Aghamali M., Sedighi M., Zahedi Bialvaei A., Mohammadzadeh N., Abbasian S., Ghafouri Z., Kouhsari E. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. J Med Microbiol. 2019; 68 (1): 11-25.
 17. Dybowski B., Jabłońska O., Radziszewski P., Gromadzka-Ostrowska J., Borkowski A. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. Int J Antimicrob Agents. 2008; 31 (2): 130-134. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.021.
 18. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Под ред. М. М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 440 с. [Diffuse parenchymal lung diseases. Ed. M. M. Il'kovich. M.: GEOTAR-Media, 2021. 440 p. (In Russ.)]
 19. Khonsary S. A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Surg Neurol Int. 2023; 14: 91. DOI: 10.25259/SNI_184_2023.
 20. Белов Б. С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций. РМЖ. 2013; 3: 147-153. [Belov B. S. Cefixime in the treatment of bacterial infections. RMZh. 2013; 3: 147-153. (In Russ.)]
 21. Ajmal M., Zamir A., Rehman A. U., Imran I., Saeed H., Majeed A., Aziz M., Alqahtani F., Rasool M. F. Clinical pharmacokinetics of cefixime: a systematic review. Xenobiotica. 2023; 53 (3): 149-162.
 22. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Цефиксим ЭКСПРЕСС (МНН: цефиксим), таблетки диспергируемые, 400 мг (ЗАО «ЛЕККО», Россия) и Супракс® Солютаб® (МНН: цефиксим), таблетки диспергируемые, 400 мг (Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нидерланды) у здоровых добровольцев. [A prospective open randomized cross-sectional study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Cefixime EXPRESS (INN: cefixime), dispersible tablets, 400 mg (LEKCO CJSC, Russia) and Suprax® Solutab® (INN: cefixime), dispersible tablets, 400 mg (Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands) in healthy volunteers.]
 23. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100Принт», 2016. 144 с. [Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical recommendations. Ed. S. V. Yakovleva, S. V. Sidorenko, V. V. Rafalsky, T. V. Spichak. M.: Pre100Print Publishing House, 2016. 144 p. (In Russ.)]
 24. Зырянов С. К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. Фарматека. 2016; 10: 67. [Zyryanov S. K. Study of the comparative kinetics of dissolution of cefixim preparations. Farmateka. 2016; 10: 67. (In Russ.)]
 25. Мухина М. А., Леонова М. В. Новые пероральные лекарственные формы антибиотиков. Лечебное дело. 2012; 1: 16-22. [Mukhina M. A., Leonova M. V. New oral dosage forms of antibiotics. Lechebnoe delo. 2012; 1: 16-22. (In Russ.)]
 26. Галкин В. В., Довгань Е. В., Козлов С. Н., Рафальский В. В. Цефиксим в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (1): 59-66. [Galkin V. V., Dovgan E. V., Kozlov S. N., Rafalsky V. V. Cefixime in comparison with ciprofloxacin in acute uncomplicated cystitis: a clinical and economic study. Clinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2012; 14 (1): 59-66. (In Russ.)]
 27. Лоран О. Б., Коган М. И., Синякова Л. А. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Результаты проспективной наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Цефорал® Солютаб® и Уро-Ваксом® у пациенток с рецидивирующими неосложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей (FLORA). Урология. 2015; 4: 11-18. [Laurent O. B., Kogan M. I., Sinyakova L. A. Rational therapy of recurrent lower urinary tract infections. Results of a prospective observational program to evaluate the effectiveness and safety of the use of Ceforal® Solutab® and Uro-Vaxom® in patients with recurrent uncomplicated lower urinary tract infections (FLORA). Urologiya. 2015; 4: 11-18. (In Russ.)]
 28. Клинические рекомендации «Инфекции мочевых путей при беременности». Под ред. Общероссийской общественной организации «Российское общество акушеров-гинекологов. Российское общество урологов», 2022. [Clinical guidelines "Urinary tract infections during pregnancy". Ed. All-Russian public organization "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Russian Society of Urologists", 2022. (In Russ.)]
 29. Рафальский В. В., Довгань Е. В., Козырев Ю. В. и др. Эффективность и безопасность цефиксима и амоксициллина/клавуланата при лечении бессимптомной бактериурии у беременных: многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. Урология. 2013; 5: 24-29. [Rafalsky V. V., Dovgan E. V., Kozlyev Yu. V. et al. Efficacy and safety of cefixime and amoxicillin/clavulanate in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a multicenter randomized prospective study. Urologiya. 2013; 5: 24-29. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Суханов Дмитрий Сергеевич, клинический фармаколог, 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

Филиппович Владимир Александрович, уролог, к.м.н., доцент 2-й кафедры хирургических болезней Учреждения образования Гродненский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Республики Беларусь; 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; v_filippovich@tut.by

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@pharmintotech.ru

Тимофеев Евгений Владимирович, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; darrieux@mail.ru

Information about the authors:

Dmitriy S. Sukhanov, clinical pharmacologist, 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., Saint Petersburg, 194100, Russia; dmitriysukhanov@mail.ru

Vladimir A. Filippovich, urologist, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the 2nd department of surgical diseases at the educational institution Grodno State Medical University of the Ministry of Health of the Republic of Belarus; 80 Gorky str., Grodno, 230009, Republic of Belarus; hir2@mail.ru

Yulia 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., Saint Petersburg, 197022, Russia; julija.alekseeva@pharmintotech.ru

Eugene V. Timofeev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; darrieux@mail.ru

Поступила/Received 10.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 14.12.2023

Принята в печать/Accepted 18.12.2023

Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

Е. В. Ших, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

О. В. Жукова, <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>, zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящих путей являются актуальной проблемой современной медицины в связи со своей широкой распространенностью и социально-экономической значимостью. Каждый год рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей регистрируются более чем у 150 млн человек во всем мире, что по частоте встречаемости уступает только острым респираторным инфекциям. Кроме того, проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве случаев рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречаются среди работоспособного населения. Это может приводить к временной утрате трудоспособности, большому количеству амбулаторных консультаций. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей являются одной из главных причин внутрибольничных инфекций, что приводит к серьезным финансовым затратам. Кроме того, значительно нарушается качество жизни таких пациентов: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию неврозов и психосоматической патологии.

Результаты. В настоящее время лидирующую позицию в терапии рецидивов инфекции мочевыводящих путей занимает антибиотикотерапия, на что четко указывают как национальные, так и европейские клинические рекомендации. В то же время следует отметить, что тактика профилактических мер остается не до конца отработанной и требует дальнейшего изучения и формирования доказательной базы. В связи с развитием антибиотикорезистентности (в том числе из-за нерационального приема антибактериальных препаратов и частых нежелательных реакций) в литературе все больше обсуждается роль неантибактериальных препаратов в сохранении здоровья мочевых путей. По данным клинических рекомендаций, разработанных Европейской ассоциацией урологов, к антимикробным лекарственным средствам для профилактики рецидивов обращаются только в случае, когда применение неантибактериальных средств оказалась неэффективным. В настоящее время в европейские рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей включены такие неантибактериальные средства, как D-манноза и препараты, содержащие клюкву и/или продукты ее переработки. Российские рекомендации указывают на значимую роль фитотерапии в профилактике рецидивов цистита у женщин. Несмотря на то, что многие неантибактериальные средства уже включены в рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей, как европейские, так и национальные, их механизм действия, режим дозирования, длительность приема продолжают активно изучаться.

Заключение. Накопленный в настоящее время клинический опыт применения и данные исследований говорят о большом потенциале таких неантибактериальных средств, как D-манноза, клюква, витамин D, экстракт листьев березы, которые входят в состав биологически активной добавки и могут применяться для сохранения здоровья мочевых путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, рецидивы, неантибактериальные средства, D-манноза, клюква, экстракт листьев березы, витамин D.

Для цитирования: Ших Е. В., Жукова О. В. Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 27-36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections

Evgenia V. Shikh, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Olga V. Zhukova, <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>, zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Background. Urinary tract infections are a pressing problem of modern medicine due to their widespread prevalence and socio-economic significance. Every year, recurrent urinary tract infections occur in more than 150 million people worldwide, which is second only to acute respiratory infections in incidence. In addition, the problem is not only medical, but also socio-economic in nature, since in most cases recurrent urinary tract infections occur among the working population. This can lead to temporary disability and a large number of outpatient consultations. Recurrent urinary tract infections are one of the main causes of hospital-acquired infections, which leads to serious financial expenses. In addition, the quality of life of such patients is significantly impaired: frequent relapses lead to disruption of the psycho-emotional state, the development of neuroses and psychosomatic pathology.

Results. Currently, antibiotic therapy takes the leading position in the treatment of recurrent urinary tract infections, as clearly indicated by both national and European clinical guidelines. At the same time, it should be noted that the tactics of preventive measures remain not fully developed and require further study and the formation of an evidence base. Due to the development of antibiotic resistance, including due to the irrational use of antibacterial drugs, and frequent adverse reactions, the role of non-antibacterial drugs in maintaining the health of the urinary tract is increasingly discussed in the literature. According to clinical guidelines developed by the European Association of Urology, antimicrobial drugs for prevention of relapses is addressed only in cases where the use of non-antibacterial agents has proven ineffective. Currently, European recommendations for the prevention of recurrent urinary tract infections include non-antibacterial agents such as D-mannose; preparations containing cranberries and/or products of its processing. Russian recommendations indicate the significant role of herbal medicine in the prevention of relapses of cystitis in women. Despite the fact that many non-antibacterial agents are already included in recommendations for the prevention of recurrent urinary tract infections, both European and national, their mechanism of action, dosage regimen, and duration of administration continue to be actively studied.

Conclusion. The currently accumulated clinical experience and research data indicate the great potential of such non-antibacterial agents as D-mannose, cranberry, vitamin D, birch leaf extract, which are part of the dietary supplement and can be used to maintain the health of the urinary tract.

Keywords: urinary tract infections, relapses, non-antibacterial agents, D-mannose, cranberry, birch leaf extract, vitamin D.

For citation: Shikh E. V., Zhukova O. V. The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Lechaschi Vrach.* 2024; 1 (27): 27-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest. The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC. The author's views may not reflect those of the company.

Поговорим о рецидивирующих инфекциях мочевых путей (ИМП) как актуальной проблеме медицины (определение, эпидемиология, этиология, патогенез). ИМП — актуальная проблема современной медицины главным образом из-за высокой распространенности и влияния на качество жизни пациентов. Ежегодно рецидивирующие ИМП (рИМП) регистрируются более чем у 150 млн человек во всем мире [1-3], что по частоте встречаемости уступает только острым респираторным инфекциям [4].

Согласно определению, разработанному Европейской ассоциацией урологов (EAU), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей — это «рецидивы неосложненных и/или осложненных ИМП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух за последние шесть меся-

цев». Рецидивирующая инфекция может развиваться как в нижних (цистит), так и в верхних (пиелонефрит) мочевыводящих путях [5].

Женщины обычно более подвержены этому патологическому состоянию, однако после 50 лет риск рИМП возрастает также у мужчин, что ассоциировано с проблемой обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Считается, что половина всех женщин имели хотя бы один эпизод ИМП в течение жизни, причем 20-40% испытывали повторяющиеся эпизоды [6, 7]. В структуре рИМП превалирует хронический цистит — заболевание, характеризующееся длительно сохраняющейся воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря [8].

Следует отметить, что инфекции нижних отделов мочевыводящих путей

встречаются и в детском возрасте. Частота их встречаемости варьирует в зависимости от возраста, пола и расы. У детей точную локализацию инфекции не всегда легко установить, поэтому на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики, особенно у детей раннего возраста, используется диагноз «ИМП без установленной локализации» [9, 10]. Распространенность ИМП в детской популяции составляет 18 случаев на 1000 детей, и у девочек старше одного года встречается в десятки раз чаще, чем у мальчиков [10].

Таким образом, можно сделать вывод, что в целом рИМП более часто встречаются у женщин, но проблема также актуальна для мужчин и детей.

Проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве

случаев рИМП встречаются среди работоспособного населения, могут приводить к временной утрате трудоспособности, большому количеству амбулаторных консультаций, являются основной причиной внутрибольничных инфекций и, как следствие, приводят к серьезным финансовым затратам. Следствием инфекций мочевыводящих путей может быть значительное нарушение качества жизни: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию неврозов и психосоматической патологии [8, 11].

Говоря об рИМП у постменопаузальных женщин, следует отметить такие факторы риска, как наличие ИМП перед наступлением менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит на фоне эстрогенодефицита, катетеризация и функциональные нарушения мочевого пузыря, наличие остаточной мочи, низкий уровень секреторного IgA в моче, нахождение в специализированных медицинских учреждениях и интернатах. Кроме того, необходимо помнить, что у женщин старшего возраста присутствуют изменения нормальной микрофлоры влагалища, главным образом за счет снижения уровня лактобактерий и увеличения доли кишечной палочки по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, что является дополнительным фактором риска рецидива ИМП.

У пациенток репродуктивного возраста среди факторов риска рецидива ИМП на первое место выходят половые контакты, использование спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции, частая смена полового партнера, наследственность, ИМП в анамнезе. Данные факторы риска усиливают колонизацию вагинальной и периуретральной области уропатогенами [1, 3, 5, 12].

По данным литературы большая часть рецидивов ИМП происходит в результате реинфицирования. Однако в ряде случаев процесс связан с персистенцией микроорганизмов на уротелии (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ, ИВС) или присутствием очагов инфекции (камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфицирование почки) [13]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распростране-

ния фекальной флоры из перианальной к мочеполовой области, где микроорганизмы распространяются восходящим путем через мочеиспускательный канал. При этом почти в 70% случаев *Escherichia coli* оказывается возбудителем ИМП. *E. coli* обладает множеством факторов вирулентности, способностью к адгезии к эпителиальным клеткам хозяина, что играет значимую роль в возникновении и развитии инфекционного процесса [1, 3, 14]. Второе место по частоте встречаемости занимает *Proteus mirabilis*, к более редким возбудителям относятся *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и другие члены семейства *Enterobacteriaceae* [14].

В патогенезе рИМП обращает на себя внимание тот факт, что патогенные бактерии при благоприятных условиях способны продуцировать большое количество биопленок, которые могут являться причиной рецидива ИМП. Биопленками называют полимикробные структурированные сообщества, состоящие на 15% из бактерий и/или грибов и на 85% из самопродуцируемой мукополисахаридной полимерной матрицы. Биопленки могут располагаться как внутри клеток уротелия, так и на их поверхности. Пленки способны прикрепляться к инертным структурам, таким как мочевой катетер. Уропатогены, находящиеся в глубоких слоях биопленок, зачастую обладают устойчивостью к антибиотикам и иммунным механизмам защиты хозяина. Кроме того, внутриклеточная локализация биопленок не позволяет лекарственным препаратам в должной мере подобраться к бактериальным клеткам и уничтожить их, что создает определенные сложности при терапии рИМП [6].

Учитывая широкую распространенность и актуальность проблемы рИМП, в том числе и социально-экономическую, остро стоит вопрос не только о своевременном лечении, но и о профилактике данных инфекций.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Согласно рекомендациям ЕАУ и российским клиническим рекомендациям, важная роль в профилактике рИМП отводится изменению образа жизни и мерам личной гигиены: своевремен-

ное опорожнение мочевого пузыря, гигиенические процедуры после акта дефекации с использованием движений в направлении спереди назад, ношение хлопкового белья, частая смена прокладок во время менструации, отказ от ежедневных прокладок, избегание переохлаждений, адекватное лечение сахарного диабета, исключение частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов, устранение очаговой инфекции и др.

Кроме того, в Европейские рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей включены такие неантибактериальные средства, как D-манноза, средства, содержащие клюкву и/или продукты ее переработки. По данным российских клинических рекомендаций, пациентам с рецидивирующим (хроническим) циститом клюквенный сок или морс также могут рекомендоваться для профилактики рецидивов цистита.

По данным рекомендаций, разработанных ЕАУ, антимикробной терапии отводится важная роль в профилактике рецидивов ИМП, но только в том случае, когда применение неантибактериальных средств оказалось неэффективным.

Выбор антимикробного препарата должен быть основан на локальном профиле резистентности. Следует отметить, что в настоящее время широкое и неадекватное применение антибактериальных препаратов является главной причиной возникновения резистентных штаммов уропатогенов.

Более того, именно с бесконтрольным применением антибиотиков связывают частое возникновение нежелательных явлений (НЯ) и образование биопленок [5, 15]. Поэтому перспективным направлением в профилактике рецидивов ИМП в настоящее время считается применение неантибактериальных средств. Данный подход к терапии позволит избежать развития антибиотикорезистентности и, как следствие, повысить эффективность терапии, снизить частоту рецидивов ИМП и улучшить качество жизни пациентов. Основная задача, стоящая перед врачом, сталкивающимся с рИМП, — максимально увеличить безрецидивный период. Достичь этого можно воздействием на ключевые этапы патогенеза, такие как препятствие проникновению

уропатогенов, нарушение их адгезии и размножения, стимуляция иммунно-го ответа макроорганизма.

Из неантибактериальных методов для профилактики рецидивов ИМП клинические рекомендации EAU предлагают:

- гормональную профилактику, заключающуюся в применении эстрогенов в виде кремов и свечей у женщин в постменопаузе;
- иммуноактивную профилактику, в результате которой активируется врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма;
- профилактику пробиотиками (*Lactobacillus* spp.), действие которой основано на микробном антагонизме;
- эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для восстановления гликозаминогликанового слоя [5, 16, 17];
- профилактику путем применения неантибактериальных препаратов — D-манноза, комплексы с клюквой и/или продуктами ее переработки. Также в профилактике рИМП применяют фитопрепараты и витамин D.

D-манноза — моносахаридный изомер глюкозы, участвующий в гликозилировании некоторых белков. Данный инертный моносахарид способен ингибировать адгезию бактерий к клеткам уротелия мочевого пузыря. Механизм действия D-маннозы связан с особенностями ее строения.

Известно, что адгезия *E. coli* к клеткам уротелия осуществляется благодаря наличию у них определенных структур, которые называются пили, или фимбрии. На кончиках фимбрий 1-го порядка имеются молекулы адгезии FimH, благодаря которым, собственно, и осуществляется адгезия бактериальных агентов с последующей колонизацией и интернализацией бактерий в клетки уротелия с образованием внутриклеточных бактериальных сообществ [1, 6, 18, 19].

В достаточной концентрации D-манноза способна ингибировать связывание белка адгезии FimH с клетками слизистой мочевыводящих путей через механизм конкурентного ингибирования, основанный на структурном сходстве между D-маннозой и уротелиальными маннозилированными рецепторами, экспонируемыми эпителием мочевыводящих путей. D-манноза быстро всасывается и выводится мочевыводящими путями, где она насыщает бактериальный FimH, тем самым предотвращая его связывание с рецепторами клеток уротелия [1-3, 6, 7].

В настоящее время накоплена обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения D-маннозы с целью профилактики рИМП. По данным S. M. Lenger с соавт., D-манноза хорошо переносится и практически не вызывает побочных эффектов [20]. Установлено, что высокие кон-

центрации D-маннозы не влияют на рост бактерий и активность различных антибиотиков. К данному соединению не развивается бактериальная резистентность [1].

D. Porru с соавт. показали, что D-манноза по сравнению с антибактериальным препаратом более эффективна в качестве соединения, способствующего продлению межрецидивного периода. В этом исследовании принимали участие пациентки с острой симптоматикой ИМП и тремя или более рецидивами ИМП в течение последних 12 месяцев. Пациентки были случайным образом распределены в группы. Первая группа в качестве фармакотерапии получала триметоприм/сульфаметоксазол; вторая — D-маннозу перорально — по 1 г 3 раза в день, каждые 8 часов в течение 2 недель, а затем по 1 г 2 раза в день в течение 22 недель. По результатам исследования среднее время до рецидива ИМП составляло 52,7 дня при терапии триметопримом/сульфаметаксозолом и 200 дней при пероральном приеме D-маннозы, то есть безрецидивный период увеличился практически в 4 раза ($p < 0,0001$) [21].

В исследовании G. Del Popolo с соавт. 78 пациентов с рецидивом хронического цистита, вызванного кишечной палочкой, получили первоначальный 5-дневный курс, состоявший из перорального приема комбинации

Таблица. Динамика клинических симптомов, связанных с ИМП, и продолжительность безрецидивного периода на фоне применения D-маннозы [23] / Dynamics of clinical symptoms associated with UTIs and the duration of the relapse-free period during the use of D-mannose [23]

Динамика клинических симптомов, связанных с ИМП, через 15 дней приема D-маннозы			
Симптомы	До приема (среднее ± стандартное отклонение)	Через 15 дней от начала приема (среднее ± стандартное отклонение)	p
Дизурия	1,60 ± 1,00	0,31 ± 0,47	0,0001
Частое мочеиспускание	2,16 ± 1,52	0,60 ± 0,63	0,0001
Недержание мочи	1,73 ± 0,92	0,23 ± 0,43	0,0001
Тенезмы	1,16 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Боль в надлобковой области	1,47 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Боль в спине	0,89 ± 1,18	0,57 ± 0,85	0,152
Гематурия	0,34 ± 0,90	0,10 ± 0,45	0,121
Никтурия	1,68 ± 1,35	0,55 ± 0,64	0,008
Рецидивы ИМП у пациентов, получающих профилактику D-маннозой (n = 22), по сравнению с пациентами без профилактической поддержки (n = 21) в течение 6 месяцев			
Рецидивы острого цистита на фоне профилактики, количество (%)	1 (4,5%)	7 (33,3%)	0,05
Среднее время от начала профилактической терапии до появления симптомов цистита, дни (среднее ± стандартное отклонение)	43 ± 4,1	28 ± 5,4	0,0001

1000 мг D-маннозы плюс 200 мг сухого экстракта ивы (салицин) три раза в день в качестве неотложной помощи, с последующим 7-дневным приемом 700 мг D-маннозы в комбинации с 50 мг (1×10^9 КОЕ) *Lactobacillus acidophilus* (La-14) дважды в день в качестве поддерживающей терапии, которую повторяли каждые 15 дней в течение следующих двух месяцев. Симптомы пациентов оценивались с помощью 3-дневного дневника мочеиспускания и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Выявлено, что комбинированная терапия рецидивирующего цистита, вызванного кишечной палочкой, с использованием D-маннозы, салицина и *L. acidophilus* привела к значительному снижению частоты мочеиспусканий и количества эпизодов недержания мочи. Данные эффекты сохранялись в течение месяца после прекращения терапии [22].

L. Domenici и соавт. исследовали эффективность применения D-маннозы при острых ИМП и для профилактики рецидивов ИМП. В исследование включались женщины в возрасте от 18 до 65 лет с симптомами острого цистита (дизурия, частые позывы к мочеиспусканию, никтурия, гематурия) или без симптомов с установленным диагнозом ИМП (10^3 и более колониеобразующих единиц *E. coli* в 1 мл средней порции мочи). 1,5 г D-маннозы вводили два раза в день в течение 3 суток, а затем один раз в день в течение 10 суток. Для контроля динамики симптомов использовался валидированный опросник UTISA (Urinary Tract Infection Symptoms Assessment – Оценка симптомов инфекции мочевыводящих путей), оценка проводилась через 15 дней после начала применения D-маннозы. Далее пациенты были распределены на группы, одна из которых в течение 6 месяцев получала профилактически средство, содержащее 1,5 г D-маннозы, а вторая находилась под наблюдением без применения каких-либо препаратов. Средние баллы, зафиксированные по опроснику через 15 дней приема, показали существенную положительную динамику симптомов, связанных с ИМП. Что касается боли в спине и гематурии, то статистически достоверных изменений по данным UTISA не выявлено ($p = 0,152$ и $0,121$ соответственно; табл.).

В группе пациенток, продолживших применение D-маннозы в течение 6 месяцев, выявили снижение частоты рецидивов ИМП по сравнению с группой не получавших профилактическую поддержку: 1 (4,5%) и 7 (33,3%) соответственно [23]. Среднее время до начала рецидива в группе D-маннозы составило $43 \pm 4,1$ дня, в контрольной группе – $28 \pm 5,4$ дня (табл.).

Во многих зарубежных клинических исследованиях для профилактики рецидивов ИМП доказана эффективность дозировки D-маннозы 2000 мг (2 г) [24, 25].

В исследовании В. Кранјсес с соавт. 308 женщин с рецидивом ИМП в анамнезе были случайным образом распределены на три группы. Первая группа ($n = 103$) получала профилактику порошком D-маннозы – 2 г в 200 мл воды ежедневно в течение 6 месяцев, вторая группа ($n = 103$) – нитрофурантоином в дозе 50 мг ежедневно, третья группа ($n = 102$) не получала профилактической поддержки на протяжении 6 месяцев. По результатам исследования у 98 (31,8%) пациентов был зафиксирован рецидив ИМП: у 15 (14,4%) в группе D-маннозы, у 21 (20,4%) в группе нитрофурантоина и у 62 (60,8%) в группе без профилактики. Таким образом, пациенты в группе D-маннозы и нитрофурантоина продемонстрировали достоверно меньший риск рецидива, по сравнению с группой без профилактической терапии (RR 0,239 и 0,335, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов в группе D-маннозы (2 г) зафиксирован меньший риск побочных эффектов по сравнению с группой нитрофурантоина (RR 0,276, $p < 0,0001$), хотя стоит отметить, что сам по себе нитрофурантоин переносится достаточно хорошо [24].

J. Salinas-Casado с соавт. сравнивали эффективность и безопасность профилактики рецидивов ИМП препаратом, содержащим 2 г D-маннозы, и проантоцианидинами. В исследование были включены 283 женщины с рецидивами ИМП в анамнезе без признаков осложнений. Первая группа (90 пациенток) получала на протяжении 24 недель перорально 2 г D-маннозы и 140 мг проантоцианидинов; вторая группа (94 пациентки) – перорально 240 мг проантоцианидинов. 72 пациентки за время исследования перенесли рецидив ИМП, из них

25 пациенток в группе D-маннозы + проантоцианидины и 47 – в группе проантоцианидинов, причем эта разница была статистически достоверной ($p = 0,002$). Время отсутствия рецидивов в группе D-маннозы + проантоцианидины составило 98,6 дня, в группе приема проантоцианидинов – 84,6 дня [25].

Учитывая данные об эффективности и безопасности, полученные в клинических исследованиях, D-манноза включена в рекомендации EAU-2023 в качестве профилактического неантибактериального средства для предотвращения рецидивов ИМП [5].

В рекомендации EAU-2023 по инфекциям в урологии входят также продукты, содержащие клюкву [5]. Более чем 45-летний период исследований неоднократно подтверждал полезные свойства клюквы и препаратов на ее основе, содержащих проантоцианидины, в предупреждении рИМП.

Установлено, что при приеме экстрактов или сока клюквы адгезивная способность бактерий к клеткам мочевого пузыря, уретры или влагалища блокировалась независимо от штаммовой принадлежности и наличия устойчивости к антибиотикам [27–29]. Основные действующие вещества экстрактов и сока клюквы относятся к группе специфических веществ типа полифенолов, называемых проантоцианидинами [30–33].

Способность продуктов клюквы ингибировать уropatогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в 13 клинических исследованиях [35]. В настоящее время установлено, что основным механизмом данного феномена является способность проантоцианидинов дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий [35], что приводит к селективному подавлению образования биопленок на поверхности уротелия. Биопленки, продуцируемые патогенами полости рта и уropatогенными штаммами *E. coli*, чувствительны к проантоцианидинам, в то время как биопленки, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [36]. Из всех проантоцианидинов клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип проантоцианидинов [34, 37].

Данные Кокрейновского обзора (2023), масштабного систематического обзора и метаанализа 50 клинических исследований (8857 участников), подтвердили целесообразность применения продуктов клюквы для уменьшения риска развития ИМП. Данные обзора демонстрируют эффективность использования препаратов клюквы для уменьшения риска развития ИМП у женщин с рИМП (8 исследований, 1555 участниц: ОР 0,74, 95% ДИ от 0,55 до 0,99; $I^2 = 54\%$), у детей (5 исследований, 504 участника: ОР 0,46, 95% ДИ от 0,32 до 0,68; $I^2 = 21\%$) и у людей, подверженных ИМП после вмешательств (6 исследований, 1434 участника: ОР 0,47, 95% ДИ от 0,37 до 0,61; $I^2 = 0\%$) [38].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности профилактики рецидивов ИМП может стать устранение нарушения обмена витамина D, который в норме синтезируется в кератиноцитах кожи человека, то есть представляет собой эндогенную (естественную) молекулу полифункциональной направленности.

В настоящее время в научной литературе сформировалась гормонально-метаболическая концепция витамина D как полифункционального стероидного гормона, который вместе со своим обширным рецепторным аппаратом в клетках практически всех тканей организма человека составляет единую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными и негормональными системами, прежде всего с системой стероидогенеза, глюкозоинсулинового обмена, репродукции и иммунитета [39, 40]. Поскольку гормон D регулирует наибольшее количество генов (около 3000 или примерно 3-5% всего генома), то совершенно понятна его фундаментальная роль в обеспечении процессов жизнедеятельности человека на протяжении всей его жизни. Витамин D, рассматриваемый в настоящее время как D-гормон, коренным образом отличается от классических витаминов, обладает всеми свойствами и характеристиками половых стероидных гормонов, в том числе и в отношении эффектов на нижние мочевые пути, что в последние годы активно изучается [41, 42].

Витамин D, регулируя уровень экспрессии генов стероидогенеза, оказывает влияние как на стероидогенез,

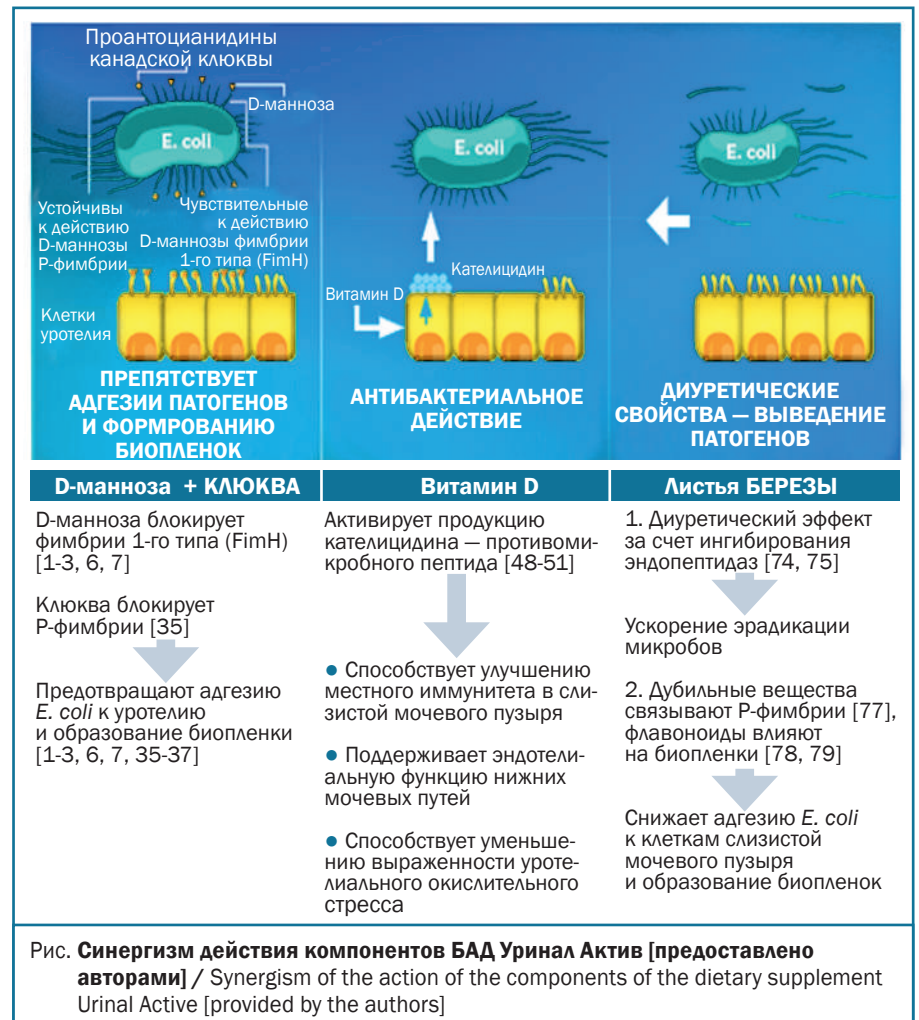
так и на синтез гликозаминогликанов в уротелии [43].

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) являются важнейшим компонентом межклеточного матрикса, выполняют локальные защитные функции. Повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия считается одной из ключевых причин рецидива ИМП [44-46].

Доклинические исследования на лабораторных животных и клинические исследования с участием женщин в постменопаузе подтвердили способность витамина D регулировать белки плотного соединения (окклюдин, клаудин 14) при инфицировании мочевого пузыря кишечной палочкой, что определяет целостность уротелия и способствует предотвращению бактериальной инвазии [47].

Витамин D регулирует активность кателицидина и дефензина- $\beta 2$ — антимикробных тканевых белков уротелия, которые являются ключевыми

активаторами врожденного клеточного иммунитета и регуляторами тканевых цитокиновых воспалительных реакций. Кателицин и дефензин- $\beta 2$ способствуют контролю над воспалением, заживлению ран, регулируют процессы аутофагии и репарации клеток при инфицировании уротелия мочевого пузыря и/или нарушениях в нем цитокинового баланса [48-51]. Эти белки модулируют инфекционно-воспалительные процессы в уротелии и улучшают реэпителизацию, что подтверждает наличие у витамина D выраженных локальных природных противовоспалительных и антибактериальных эффектов в отношении нижних мочевых путей [52]. Дефицит витамина D приводит к снижению бактерицидности слоя мукополисахаридов на поверхности уротелия мочевого пузыря за счет снижения секреции антибактериальных белков. Недостаток витамина D влияет на уровень цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α



(ФНО- α). В меньшей степени витамин D влияет на локальный синтез в тканях интерферона- γ , ИЛ-17 и ИЛ-21 [53–58].

Открытие рецепторов к витамину D во многих клетках иммунной системы (активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) являются доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [59, 60]. Витамин D представляет собой природный иммуномодулятор, который за счет снижения активности приобретенного и усиления активности врожденного иммунитета формирует адекватный иммунный ответ на инфекционное и вирусное вторжение, а локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа, носит выраженный защитный характер [61, 62].

В научной литературе опубликованы результаты исследований, подтверждающих, что витамин D способен предотвращать развитие эндотелиальной дисфункции тазовых и мочепузырных артерий, которая способствует развитию ишемии и фиброза уротелия и детрузора и нарушает функцию мочевого пузыря, в том числе его природную резистентность к микробным агентам [63].

В ряде клинических исследований продемонстрировано, что дефицит витамина D неблагоприятно влияет на течение ИМП и частоту рецидивов [64, 65], а также ассоциирован с повышением риска ИМП не только у взрослых, но и у детей [66, 67].

Устранение дефицита витамина D является одним из наиболее важных направлений повышения эффективности профилактики ИМП [68–70].

В настоящее время накоплено достаточно данных о применении комплексов, содержащих лекарственное растительное сырье, для лечения и профилактики ИМП.

Традиционно применяющийся при инфекции мочевых путей экстракт березы повислой (*Betula pendula*) обладает диуретическим, противомикробным и противовоспалительным эффектами, применяется в качестве мочегон-

ного средства, а также для выведения кристаллов мочевой кислоты из почек [71–73]. Мягкий диуретический эффект обусловлен ингибированием эндопептидаз [74, 75].

Опубликованные результаты исследований демонстрируют, что экстракт березы способствует снижению адгезии *E. coli* к клеткам слизистой мочевого пузыря [76].

В исследовании N. Rafsanjany с соавт. показано, что экстракт из листьев березы обладает антиадгезивным эффектом, препятствует связыванию уропатогенного штамма *E. coli* (UPEC) с клетками T24 на поверхности мочевого пузыря [76].

Установлено, что экстракты березы подавляют гемагглютинацию эритроцитов, вызванную уропатогенным штаммом *E. coli*, что свидетельствует о дисфункции фимбрий Р. Дубильные вещества, содержащиеся в экстракте листьев березы, действуют путем связывания с фимбриями кишечной палочки и тем самым предотвращают их прикрепление к ткани хозяина. Экстракт листьев березы значительно снижает или ингибирует образование биопленок, формируемых кишечной палочкой, что подтверждено экспериментальными исследованиями [77].

Учеными высказано предположение, что активность растительных экстрактов обусловлена наличием флавоноидов. Кверцетин, кемпферол, нарингенин и апигенин уменьшают синтез биопленок, поскольку они могут подавлять активность аутоиндуктора-2, который отвечает за межклеточную связь [78]. J. H. Lee и соавт. [79] продемонстрировали, что флоретин, входящий в состав флавоноидов, подавляет гены-импортеры аутоиндуктора-2 *E. coli* O157:H7 в клетках биопленки. Результаты, полученные D. Wojnicz и соавт., позволяют предположить, что антибиопленочный эффект растительных экстрактов может быть обусловлен модификациями поверхностных структур бактерий, ответственных за связывание с занятой поверхностью. Экстракт березы влияет на поверхностную гидрофобность аутоагрегирующего штамма *E. coli*, достоверно снижает подвижность *E. coli* ($p < 0,05$) [77].

Таким образом, учитывая противовоспалительный, антиадгезивный эффекты, антибиопленочную актив-

ность, можно сделать вывод о целесообразности применения экстракта листьев березы с целью профилактики рецидивов ИМП. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальная, социально и экономически значимая проблема, связанная с рИМП, несомненно, требует внимания и дальнейшего изучения. Учитывая тенденцию к возрастанию значимости неантибактериальных методов в профилактике рИМП, в том числе в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью микроорганизмов, следует проводить дополнительные экспериментальные и клинические исследования в данном направлении. Однако уже сейчас накоплены большой опыт и доказательная база применения с целью профилактики таких неантибактериальных средств, как D-манноза, клюква, витамин D, экстракт листьев березы, которые входят в состав БАД Уринал Актив.

Синергизм действия активных компонентов, входящих в состав БАД, представлен на рис.: D-манноза, клюква, экстракт листьев березы путем влияния на бактериальные фимбрии снижают адгезию и образование биопленок *E. coli*. Витамин D главным образом способствует улучшению местного иммунитета слизистой мочевого пузыря вследствие активации продукции кателицидина. Экстракт листьев березы за счет мочегонного действия ускоряет эрадикацию микроорганизмов из мочевыводящих путей. Комплексное действие компонентов БАД позволяет использовать его для поддержания функции мочевого пузыря.

Биологически активная добавка производится в комфортной форме выпуска и представляет собой приготовленный при растворении содержимого саше в стакане воды напиток, который можно употреблять и в холодном, и в горячем виде. Жидкая форма, в которой применяется БАД Уринал Актив, является предпочтительной, так как она естественным путем повышает суточное потребление жидкости, что является важным фактором здоровья мочевыделительной системы. Также следует отметить, что Уринал Актив подходит как для моноприменения, так и для

комбинированного приема (например, с антибиотиками). Рациональный состав БАД Уринал Актив, синергизм действия активных компонентов с широкой доказательной базой способствуют направленности данного комплекса на поддержание здоровья мочевых путей и функции мочевого выделительной системы. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Scribano D., Sarshar M., Prezioso C., et al. D-Mannose treatment neither affects uropathogenic Escherichia coli properties nor induces stable FimH modifications. *Molecules*. 2020; 25 (2): 316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>.
2. Terlizzi M. E., Gribaudo G., Maffei M. E. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1566. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
3. Kalas V., Hibbing M. E., Maddirala A. R., et al. Structure-based discovery of glycomimetic FimH ligands as inhibitors of bacterial adhesion during urinary tract infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115: E2819-E2828. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720140115>.
4. Карпов Е. И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. *Терапия*. 2017; 3 (13): 89-95. [Karpov E. I. Urinary tract infections in outpatient practice. *Terepiya*. 2017; 3 (13): 89-95. (In Russ.)] <https://journals.eco-vector.com/2412-4036/article/view/277678>.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
6. Palleschi G., Carbone A., Zanello P. P., et al. Prospective study to compare antibiotic versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morindacitrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2017; 89 (1): 45-50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.45>.
7. Kyriakides R., Jones P., Somani B. K. Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systemic review of the literature. *Eur. Urol. Focus*. 2021; 7 (5): 1166-1169. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.004>.
8. Гаджиева З. К., Казиков Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2016; 3 (Приложение 3): 65-76. [Gadzhieva Z. K., Kazikov Yu. B. Features of the approach to the prevention of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2016; 3 (Appendix 3): 65-76. (In Russ.)]
9. Маковецкая Г. А., Мазур Л. И., Балашова Е. А., Базранова Ю. Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (6): 99-103. [Makovetskaya G. A., Mazur L. I., Balashova E. A., Bazranova Yu. Yu. Infection of the lower urinary tract in children: clinical practice. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 99-103. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-99-103>.
10. Клинические рекомендации — Инфекция мочевыводящих путей у детей — 2021-2022-2023 (10.11.2021). [Clinical recommendations — Urinary tract infection in children — 2021-2022-2023 (11/10/2021). (In Russ.)]
11. Ниткин Д. М. Профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2021; 11 (2): 237-244. [Nitkin D. M. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2021; 11 (2): 237-244. (In Russ.)] https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.40804855-656e2859-7e1f1887-74722d776562/ <https://doi.org/10.1136/dtb.2013.6.0187>.
12. Sihra N., Goodman A., Zakri R., et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15 (12): 750-776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>.
13. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17 (4): 259-68. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00350-2](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00350-2).
14. McLellan L. K., Hunstad D. A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol. Med.* 2016; 22: 946-957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
15. Anger J., Lee U., Ackerman A. L., et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019; 202 (2): 282-289. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000296>.
16. Naber K. G., Алиджанов Ж. Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей. *Урология*. 2014; 6: 5-13. [Naber K. G., Alidzhanov Zh. F. Are there alternative methods of antibacterial therapy and prevention of uncomplicated urinary tract infections. *Urologiya*. 2014; 6: 5-13. (In Russ.)] https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.d615021a-656e2974-62dd5f1c-74722d776562/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799720/.
17. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur. Urol.* 2017 Jul 25. pii: S0302-2838(17)30602-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.014>.
18. Hu X., Shi Y. N., Zhang P., et al. D-Mannose: properties, production, and applications: an overview. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2016; 15 (4): 773-785. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
19. Sauer M. M., Jakob R. P., Eras J., et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin Fim. *H. Nat. Commun.* 2016; 7: 10738. <https://doi.org/10.1038/ncomms10738>.
20. Lenger S. M., Bradley M. S., Thomas D. A., Bertolet M. H., Lowder J. L., Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; S0002-9378(20)30604-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
21. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C., et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J. Clin. Urol.* 2014; 7 (3): 208-213. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61373-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61373-1).
22. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: a pilot study on a new natural option for treatment. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2018; 90 (2): 101. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
23. Domenici L., Monti M., Bracchi C., et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (13): 2920-2925. PMID: 27424995.
24. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014; 32 (1): 79-84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
25. Salinas-Casado J., Mendez-Rubio S., Esteban-Fuertes M., Gomez-Rodriguez A., Virseda-Chamorro M., Lujan-Galan M., et al. Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections. *Arch Esp Urol.* 2018; 71 (2): 169-177. PMID: 29521263.
26. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Цистит у женщин», 2021 г.

27. Valentova K., Stejskal D., Bednar P., Vostalova J., Cíhalík C., Vecerova R., Koukalova D., Kolar M., Reichenbach R., Sknouril L., Ulrichova J., Simanek V. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (8): 3217-3224. <https://doi.org/10.1021/jf0636014>.
28. Jass J., Reid G. Effect of cranberry drink on bacterial adhesion in vitro and vaginal microbiota in healthy females. *Can J Urol.* 2009; 16 (6): 4901-4907. PMID: 20003665.
29. Tempera G., Corsello S., Genovese C., Caruso F. E., Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23 (2): 611-618. <https://doi.org/10.1177/039463201002300223>.
30. Perez-Lopez F. R., Haya J., Chedraui P. Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35 (4): 630-639. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01026.x>.
31. Excel G., Georgeault S., Inisan C., Bernard M. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *J Med Food.* 2012; 15 (2): 126-134. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0312>.
32. Liu Y., Gallardo-Moreno A. M., Pinzon-Arango P. A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T. A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008; 65 (1): 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.02.012>.
33. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69 (7): 775-807. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00002>.
34. Howell A. B., Reed J. D., Krueger C. G., Winterbottom R., Cunningham D.G., Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66 (18): 2281-2291. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
35. Foo L. Y., Lu Y., Howell A. B., Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry.* 2000; 54: 173-181. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(99\)00573-7](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(99)00573-7).
36. Howell A. B., Reed J. D., Krueger C. G., et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66: 2281-2291. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
37. Gilbert James. *European Urological Review.* 2011; 6 (2): 114-119.
38. Williams G., Hahn D., Stephens J. H., Craig J. C., Hodson E. M. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 4. Art. No.: CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001321.pub6>.
39. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 4. P. 794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>.
40. Marino R., Micra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 7. P. 1460. <https://doi.org/10.3390/nu11071460>.
41. Aydogmus H., Demirdal U. S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 228. P. 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.009>.
42. Serin S. O., Pehlivan O., Isiklar A., et al. The relationship between vitamin D level and lower urinary tract symptoms in women. *SisliEtfalHastan. Tip Bul.* 2020. Vol. 54. № 4. P. 405-410. <https://doi.org/10.14744/semb.2020.01709>.
43. Ide H., Miyamoto H. The role of steroid hormone receptors in urothelial tumorigenesis. *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 8. P. 2155. DOI: 10.3390/cancers12082155.
44. Bishop B. L., Duncan M. J., Song J., et al. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 625-630. <https://doi.org/10.1038/nm1572>.
45. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007. Vol. 96. № 3. P. 192-195. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.025>.
46. Constantinides C., Manousakas T., Nikoipoulos P., et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid. *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1262-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04850.x>.
47. Mohanty S., Kamolovit W., Hertting O., Brauner A. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during *E. coli* urinary tract infection. *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 380. № 3. P. 669-673. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.
48. Hertting O., Hold Å., Luthje P., et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. 15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.
49. Wang T. T., Nestel F. P., Bourdeau V., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>.
50. Gombart A. F., Borregaard N., Koeffler H. P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Faseb. J.* 2005. Vol. 19. № 9. P. 1067-1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>.
51. Ramos N. L., Sekikubo M., Kironde F., et al. The Impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. № 5. P. 482. e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.010>.
52. Chung C., Silwal P., Kim I., et al. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw.* 2020. Vol. 20. № 2. P. 12. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
53. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 379-389. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x>.
54. Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 24. P. 15258-15263. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.24.15258>.
55. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 11. P. 1665-1672. <https://doi.org/10.1172/jci17545>.
56. Weber G., Heilborn J. D., Chamorro Jimenez C. I., et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. № 5. P. 1080-1082. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202x.2005.23687.x>.
57. Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y. D., et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D₃ regulation of T cells. *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 4. P. 3011-3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
58. Benigni F., Baroni E., Zecevic M., et al. Oral treatment with a vitamin D₃ analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 617-624. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.05971.x>.

59. Aranow C. J. Vitamin D and the immune system. *Investig. Med.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 881-886. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31821b8755>.
60. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. P. 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
61. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum.* 2007. Vol. 66. № 9. P. 1137-1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>.
62. Martens P. J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A. C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1248. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>.
63. Kim M., Yeul Yu. H., Ju H., et al. Induction of detrusor underactivity by extensive vascular endothelial damages of iliac arteries in a rat model and its pathophysiology in the genetic levels. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 16328. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52811-4>.
64. Kaur H., Bala R., Nagpal M. J. Role of vitamin D in urogenital health of geriatric participants. *Midlife Health.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 28-35. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_84_16.
65. Ali S. B., Perdawood D., Abdulrahman R., et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 2942-2947. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008>.
66. Yang J., Chen G., Wang D., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. № 27. P. 4137. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004137>.
67. Mahmoudzadeh H., Nikibakhsh A. A., Pashapour S., Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low serum vitamin D status and urinary tract infection in children: a case-control study. *Paediatr. Int. Child Health.* 2020. Vol. 40. № 3. P. 181-185. <https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1771244>.
68. Тюзиков И. А., Коновалов Д. В., Братчиков О. И. Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей — есть ли патогенетические связи. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (17): 22-30. [Tyuzikov I. A., Kononov D. V., Bratchikov O. I. Vitamin D deficiency and lower urinary tract infections — are there pathogenetic connections. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021; 17 (17): 22-30. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-17-22-30.
69. Harting O., Home A., Luthje P., Brauner H., Dyrdak R., et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE.* 2010; 5 (12): e15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.
70. Mohanty S., Kamolvi W., Hertting O., et al. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. *Cell Tissue Res.* 2020; 380: 669-673. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.
71. Raudonė L., Raudonis R., Janulis V., Viškelis P. Quality evaluation of different preparations of dry extracts of birch (*Betula pendula* Roth) leaves. *Nat Prod Res.* 2014; 28 (19): 1645-1648. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.925893>.
72. Gründemann C., Gruber C. W., Hertrampf A., Zehl M., Kopp B., Huber R. An aqueous birch leaf extract of *Betula pendula* inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes. *J Ethnopharmacol.* 2011; 136 (3): 444-451. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.05.018>.
73. Das S. Natural therapeutics for urinary tract infections—a review. *Futur J Pharm Sci.* 2020; 6 (1): 64. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00086-2>.
74. Schilcher H., Rau H. Nachweis der aquare-tischen Wirkung von Birkenblättern- und Goldrutenkautauszügen im Tierversuch. *Urologe B.* 1988; 28: 274-280.
75. Major H. Untersuchungen zur Wirkungsweise von Birkenblättern (*Betulaefolium*) und phenolischer Verbindungen, unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung von Metalloproteasen. Humboldt University, Berlin, Germany, 2002.
76. Rafsanjany N., Lechtenberg M., Petereit F., Hensel A. Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: in vitro studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli*. *J Ethnopharmacol.* 2013; 145 (2): 591-597. DOI: 10.1016/j.jep.2012.11.035. Epub 2012 Dec 2. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.035>.
77. Wojnicz D., Kucharska A. Z., Sokół-Łętowska A., Kicia M., Tichaczek-Goska D. Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 683-697. DOI: 10.1007/s00240-012-0499-6. Epub 2012 Aug 23. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6>.
78. Vikram A., Jayaprakasha G. K., Jesudhasan P. R., Pillai S. D., Patil B. S. Suppression of bacterial cell-cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. *J Appl Microbiol.* 2010; 109: 515-52737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04677.x>.
79. Lee J. H., Regmi S. C., Kim J. A., Cho M. H., Yun H., Lee C. S., Lee J. Apple flavonoid phloretin inhibits *Escherichia coli* O157:H7 biofilm formation and ameliorates colon inflammation in rats. *Infect Immun.* 2011; 79: 4819-4827. <https://doi.org/10.1128/iai.05580-11>.

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; chih@mail.ru

Жукова Ольга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Olga V. Zhukova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Поступила/Received 10.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 18.12.2023

Принята в печать/Accepted 20.12.2023

Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии. Обзор литературы

Р. А. Зорина, <https://orcid.org/0009-0000-9965-7501>, padincton96@yandex.ru

И. В. Зорин, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>, zorin2000@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Дисплазия соединительной ткани представляет собой разнородную группу состояний, которые могут приводить к формированию патологии различных органов, сопровождающейся нарушениями их морфологии и функции, что снижает качество жизни пациентов, способствует неблагоприятному течению и исходу заболеваний, протекающих на фоне дисплазии соединительной ткани, а иногда даже инвалидизации. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани достаточно многообразны. Особенности строения соединительной ткани влияют на развитие и течение патологии органов мочевой системы. В настоящее время установлены мутации в генах коллагена, приводящие к развитию заболеваний почек, а также доказана связь между выраженностью степени дисплазии соединительной ткани и развитием аномалий органов мочевой системы, выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей.

Цель работы. Оценить роль синдрома дисплазии соединительной ткани в развитии и течении патологии органов мочевой системы у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ 24 отечественных и зарубежных источников по теме синдрома дисплазии соединительной ткани.

Результаты. Представлены современные данные о влиянии синдрома дисплазии соединительной ткани на развитие и течение патологии органов мочевой системы у детей.

Заключение. Синдром дисплазии соединительной ткани является основой для формирования патологии органов мочевой системы у детей, в том числе врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей, приобретенных заболеваний почек. В связи с этим дети с синдромом дисплазии соединительной ткани являются группой риска по формированию патологии почек, что требует поиска дополнительных диагностических критериев формирования и течения нефропатий и уропатий у данной категории пациентов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, фенотипические и висцеральные проявления, патология мочевой системы.

Для цитирования: Зорина Р. А., Зорин И. В. Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии. Обзор литературы Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 37-41. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.005>

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

Connective tissue dysplasia syndrome in nephrology. Literature review

Rita A. Zorina, <https://orcid.org/0009-0000-9965-7501>, padincton96@yandex.ru

Igor V. Zorin, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>, zorin2000@yandex.ru

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

Abstract

Background. Connective tissue dysplasia is a heterogeneous group of conditions that, in turn, can lead to the formation of pathology of various organs, accompanied by violations of their morphology and function, which reduces the quality of life of patients, contributes to the unfavorable course and outcome of diseases occurring against the background of connective tissue dysplasia, and sometimes even disability. Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia are quite diverse. The structural features of connective tissue affect the development and course of pathology of the urinary system. Currently, mutations in collagen genes leading to the development of kidney diseases have been established, and the relationship between the severity of connective tissue dysplasia and the development of abnormalities of the urinary system organs has been proven, antenatal risk factors for the formation of congenital malformations of the urinary system organs against the background of connective tissue dysplasia and children have been identified.

Objective. The purpose of the study was to evaluate the role of connective tissue dysplasia syndrome on the development and course of pathology of the urinary system organs. Materials and methods: the analysis of 24 sources of scientific literature on the topic under study, connective tissue dysplasia syndrome in nephrology.

Results. The analysis of scientific literature data was carried out. Modern data on the effect of connective tissue dysplasia syndrome on the development and course of pathology of the urinary system organs in children are presented. The features of the course are presented and the degree of influence of connective tissue dysplasia on the pathology of the urinary system is described.

Conclusion. Connective tissue dysplasia syndrome is the basis for the development of pathology of the urinary system in children. Therefore, connective tissue dysplasia requires a targeted search for criteria for identifying patients at risk for kidney damage.

Keywords: connective tissue dysplasia, phenotypic and visceral manifestations, pathology of the urinary system.

For citation: Zorina R. A., Zorin I. V. Syndrome of connective tissue dysplasia in nephrology. Literature review. Lechaschi Vrach. 2024; 1 (27): 37-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.005>

Conflict of interests. Not declared.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой разнородную группу состояний, которые в свою очередь могут приводить к формированию патологии различных органов, сопровождающейся нарушениями их морфологии и функции [1, 2, 13], что снижает качество жизни пациентов, способствует неблагоприятному течению и исходу заболеваний, протекающих на фоне ДСТ, а иногда даже инвалидизации [4, 5, 16].

Сведения о распространенности ДСТ крайне противоречивы. Одни авторы отмечают ее проявления у 25-30% детей, а другие указывают на 60-80% [3, 7].

В силу повсеместного присутствия соединительной ткани (СТ) в организме диспластические изменения носят распространенный, генерализованный характер, что приводит к многообразным клиническим проявлениям, затрагивающим практически все органы и системы [8, 9]. Всеобъемлющее распространение в организме СТ определяет полиорганность поражений при ДСТ [10]. Синдром ДСТ довольно часто сочетается с патологией органов мочевой системы (ОМС).

В настоящее время под термином ДСТ понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена и эластина или нарушением их соотношения, что является причиной расстройства гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями с прогрессирующим течением [10].

ДСТ — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества СТ, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [11].

Использовать термин «дисплазия» (от греч. *δυσ* — нарушение + *πλάθω* — формирую, образуя) применительно к СТ предложил Р. Beighton в 1983 г., тем самым констатировав клинические проявления как следствие нарушений синтеза и функционирования коллагеновых и эластических белков [12].

Фенотипические проявления ДСТ достаточно многообразны: астенический тип конституции, дефицит массы тела, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, атрофические стрии, гиперрастяжимость кожи, продольное и поперечное плоскостопие, *hallux valgus*, вентральные и паховые грыжи, варикозное расширение вен и другие нарушения [13].

К висцеральному синдрому относятся нефроптоз и дистопия почек, врожденные аномалии почек и мочевыводя-

щих путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, САКУТ), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, птозы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), малого таза, половых органов у женщин, дискинезии органов ЖКТ, гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищевода и отверстия диафрагмы.

Клиническое течение ДСТ крайне неоднородно: от доброкачественного с нормальной продолжительностью жизни до неблагоприятного, приводящего к ранней инвалидизации и даже смерти пациентов [12]. Пациенты с клиническими проявлениями ДСТ нуждаются в динамическом наблюдении со стороны специалистов в течение жизни.

Верификация диагноза и клиническая дифференциальная диагностика ДСТ чрезвычайно трудны вследствие сходства симптоматики. Эта задача имеет важное практическое значение. Особенно актуальна постановка точного нозологического диагноза для формирования групп пациентов высокого риска, потенциально нуждающихся в динамическом наблюдении. Но, несмотря на многочисленные исследования, так и не были найдены биохимические изменения и морфологические характеристики коллагеновых волокон, которые могли бы стать специфическими биомаркерами ДСТ в дополнение к анализу клинической картины заболевания. Определенные надежды на появление дифференциально-диагностического инструмента связаны с развитием молекулярно-генетических методов исследования.

Постановка диагноза в настоящее время основывается на выявлении молекулярных изменений количественных и качественных характеристик белков СТ.

Особенности строения СТ влияют на развитие и течение патологии ОМС. В настоящее время установлены мутации в генах коллагена, приводящие к развитию заболеваний почек, а также доказана связь между выраженностью степени ДСТ и развитием аномалий ОМС (АОМС), выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития ОМС на фоне ДСТ.

Синдром Альпорта (СА) — проявление наследственного нефрита (НН). Это НН с тугоухостью. СА является редким наследственным заболеванием, вызванным аномалиями цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ или $\alpha 5$ коллагена типа IV. Эти генетические дефекты приводят к поломке структуры и функции базальных мембран клубочков почек, улитки внутреннего уха, хрусталиков глаз и других органов. Заболевание протекает в виде прогрессирующего нефрита с микро- и макрогематурией, протеинурией, нарушением функции почек, нередко в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и поражением глаз [14].

Данная наследственная патология характерна для мальчиков, у девочек же встречается крайне редко. Частота регистрации в мире — 1 на 50 000 новорожденных. В РФ частота СА в детской популяции составляет 17:100 000. СА имеет три генетические формы: Х-сцепленную, аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную. Х-сцепленный вариант является наиболее распространенным типом СА (80% случаев) и вызван дефектными $\alpha 5$ -цепями коллагена IV. Аутосомно-рецессивный путь наследования составляет примерно 15% случаев и характеризуется мутациями аллеля *COL4A3* и/или *COL4A4*. Аутосомно-доминантный СА встречается редко (около 5% случаев), причем патологический фенотип обусловлен гетерозиготными мутациями в *COL4A3* или *COL4A4* [15, 16].

Для НН характерны жалобы на гематурию, наличие в родословной случаев СА или гематурии, нарушения слуха и зрения (часто лентиконус) [17].

При осмотре пациентов отмечаются бледность кожного покрова, снижение мышечного тонуса, нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания — артериальная гипертензия; наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое нёбо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней второго и третьего пальцев стопы и др.).

Имеет место мочевого синдром с гематурией, лейкоцитурией/лимфоцитурией абактериальной), протеинурией (пренефротического уровня), в стадии хронической болезни почек (ХБП) может развиваться нефротический синдром, сформироваться ХБП [17].

Для диагностики СА необходимо наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или летальный исход от ХБП в семье;
- 2) гематурия и/или протеинурия в семье;

3) наличие специфических изменений базальной мембраны при морфологическом исследовании нефробиоптата методом электронной микроскопии: интерстициальные пенистые клетки, клубочки, похожие на эмбрионы, минимальные аномалии клубочков с менее интенсивным окрашиванием базальных мембран; умеренное неравномерное мезангиальное расширение; очаговое утолщение капсулы Боумена, очаги дилатации канальцев, канальцевая эктазия и атрофия, слепки эритроцитарных канальцев;

4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;

- 5) врожденная патология зрения [16].

Специфического лечения СА нет: терапия направлена на снижение уровня протеинурии, что позволяет профилировать повреждение эпителиальных структур почечных канальцев и их атрофию и тормозит прогрессирование ХБП, т. е. носит нефропротективный характер. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СА у детей (В. В. Длин и соавт., 2015 г.), первой линией антипротеинурической терапии СА являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Используют рамиприл в дозе 1-2 мг/м²/сутки, эналаприл в дозировке вдвое выше (2-4 мг/м²/сутки), лизиноприл, фозиноприл, квинаприл в дозировке вчетверо выше (4-8 мг/м²/сутки). Второй линией антипротеинурической терапии СА являются блокаторы рецепторов ангиотензина. Используют лозартан в дозе 12,5 мг/м²/сутки, удваивая дозу каждые 3 месяца до достижения максимальной дозы (при отсутствии побочных эффектов) 50 мг/м²/сутки, ирбисартан — тройная доза лозартана (37,5 мг/м²/сутки),

валсартан — полуторная доза лозартана (18,75 мг/м²/сутки). Лечение проводится под регулярным контролем уровня калия. В терминальной стадии ХБП выполняют гемодиализ и/или трансплантацию почки.

Примерно у 5% больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков, главным образом у мужчин с Х-сцепленным синдромом, у которых ХБП достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста [17].

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ, доброкачественная семейная гематурия, нефропатия с тонкой базальной мембраной, BFH, TBMN, TMN) — редкое наследственное заболевание, характеризующихся изолированной гематурией, является генетически гетерогенным заболеванием, которое чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В ряде случаев (40%) БТБМ связана с мутациями генов *COL4A4* и *COL4A3*, что позволяет отнести ее к группе заболеваний коллагена типа IV. При этом, в отличие от НН в базальных мембранах гломерулярных капилляров, несмотря на их утончение, иммуногистохимически выявляется наличие всех присутствующих там обычно альфа-цепей коллагена типа IV, в том числе альфа-3 и альфа-5 [2].

Клиническая картина БТБМ характеризуется изолированной микрогематурией, которая может выявляться в разном возрасте — от младенческого до старческого. Изредка могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, чаще связанные с респираторными инфекциями или физическим перенапряжением. Протеинурия отсутствует или минимальна (< 0,5 г/сут), причем она чаще встречается у взрослых пациентов по сравнению с детьми [2]. У 30-35% больных данной патологией выявляется артериальная гипертензия. Течение заболевания, как правило, благоприятное, хотя иногда может наблюдаться медленное снижение функции почек. БТБМ служит фоном для формирования приобретенной патологии почек у детей, в том числе мембранозного, мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (Mazini, 2006).

В настоящее время продолжают поиски ответа на вопрос, почему мутации того же гена *COL4A3* в одних случаях приводят к развитию картины БТБМ, в других — аутосомных вариантов НН. Продолжаются поиски связи между конкретным типом мутации соответствующего гена и фенотипом [2].

Синдром ДСТ является одной из причин развития АОМС, таких как аномалии расположения, формы и количества почек. АОМС определяют как состояние, часто ассоциированное с системной дезорганизацией соединительной ткани по типу ее дисплазии. Прослеживается связь между степенью выраженности ДСТ и тяжестью заболевания. При этом для тяжелых пороков развития ОМС характерны симптомы выраженной дисплазии, а для пороков легкой степени — легкие и умеренные проявления синдрома ДСТ. При морфологическом исследовании мочеточников с использованием иммуногистохимического анализа у больных с тяжелой степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза на фоне выраженных проявлений ДСТ были обнаружены достоверные изменения строения волокон СТ вследствие значительной фрагментации и хаотичного расположения волокон коллагенов I и IV типов.

Аномалии почек (формы, количества и положения) и мочевыводящих путей (САКУТ) составляют от 9,3% до 24% всех пренатально диагностированных пороков развития, являясь во всем мире причиной формирования ХБП в 40-50% случаев [18]. У детей младшего возраста врожденные аномалии мочевой системы — ведущая причина ХБП, приводящая

к необходимости диализной терапии и последующей трансплантации почек [19].

По данным отечественных авторов, доля врожденных пороков развития мочевой системы в структуре ХБП у детей достигает 65% [20, 21]. В САКУТ входят широкий спектр почечной патологии: агенезия/гипоплазия почек, кистозная и некистозная дисплазия почек, подковообразная почка, полное и неполное удвоение собирательной системы почек, обструктивные уropатии, врожденный гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, клапаны уретры.

При врожденных пороках ОМС отмечаются множественные фенотипические признаки ДСТ. Установлено [22, 23], что все дети с пороками развития ОМС имеют недифференцированный вариант ДСТ, которая является основой их формирования. Гидронефротическая трансформация почек и другие формы дизэмбриогенеза органов мочевой системы также ассоциируются с тяжелой степенью ДСТ. Установлено, что при врожденном гидронефрозе у детей имеет место дисплазия почечной паренхимы различной степени тяжести — умеренная и выраженная [8].

ДСТ способствует развитию разнообразных уродинамически значимых аномалий органов мочевой системы и более раннему дебюту ренальной инфекции.

Тубулярные нарушения в виде никтурии и снижения осмолярности мочи достоверно чаще наблюдаются у детей с ДСТ.

Фильтрационная функция почек при легкой и средней степени ДСТ остается сохранной, в то время как при тяжелой степени дисплазии наблюдается ее снижение, т. е. формирование ХБП. Высокая степень пузырно-мочеточникового рефлюкса чаще выявляется у детей с тяжелой степенью ДСТ (54%) [18].

В настоящее время выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития ОМС на фоне ДСТ в виде высокой частоты поражения того же органа (почек) у матери и наличия пороков развития ОМС в семье, указывающие на роль наследственной предрасположенности. Склонность к хроническому течению инфекций, аллергическим и аутоиммунным заболеваниям матерей детей с врожденным пороком развития ОМС свидетельствует об исходно неблагоприятном иммуноэндокринном статусе, способствующем реализации наследственной предрасположенности в порок развития ОМС [24].

Установлено неблагоприятное влияние средней/тяжелой степеней тяжести ДСТ на развитие нефросклероза, нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками развития ОМС. Оценка степени тяжести ДСТ может иметь прогностическое значение.

Таким образом, синдром ДСТ является основой для развития патологии ОМС у детей. В настоящее время нет данных, описывающих связь между фенотипическими и висцеральными проявлениями, характерными для поражения ОМС, не найдены ранние маркеры диагностики поражения почек при ДСТ у детей. Поэтому наличие совокупности фенотипических проявлений ДСТ требует целенаправленного поиска критериев для выявления пациентов, входящих в группу риска по поражению почек. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Дубилей Г. С., Борисенко И. А., Гусев Д. А., Мазурова Л. Э. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. Омск, 1 ноября 2002 г. С. 160-162.
[Dubiley G. S., Borisenko I. A., Gusev D. A., Mazurova L. E. An integrated approach to the issue of restorative treatment of patients with connective tissue dysplasia. Displaziya soyedinitel'noy tkani: Materialy simpoziuma. Omsk, 1 noyabrya 2002 g. S. 160-162. (In Russ.)]
2. Павленко И. В. Оптимизация лечебно-диагностического подхода к ведению детей с аномалиями мочевыделительной системы с разной выраженностью проявлений дисплазии соединительной ткани. Специальность 14.01.19 «Детская хирургия»: Автореферат дис. ... к.м.н. Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ростов-на-Дону, 2016. 23 с.
[Pavlenko I. V. Optimization of the therapeutic and diagnostic approach to the management of children with anomalies of the urinary system with varying severity of manifestations of connective tissue dysplasia.. Spetsial'nost' 14.01.19 "Detskaya khirurgiya": Avtoreferat dis. ... k.m.n. Stavropol'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet Ministerstva zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Rostov-na-Donu, 2016. P. 23. (In Russ.)]
3. Марушко Ю. В., Гордиенко И. Н. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей (обзор литературы). Совр. педиатрия. 2005; 4: 167-171.
[Marushko Yu. V., Gordiyenko I. N. Connective tissue dysplasia syndrome in children (literature review). Sovr. pediatriya. 2005; 4: 167-171. (In Russ.)]
4. Земцовский Э. В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. СПб: «Политекст», 2000: 2: 115.
[Zemtsovskiy E. V. Connective tissue dysplasia of the heart. SPb: "Politekst", 2000: 2: 115. (In Russ.)]
5. Клеменов А. В. Первичный пролапс митрального клапана. М.: Интерика, 2006. 56 с. 2007. 80 с.
[Klemenov A. V. Primary mitral valve prolapse. M.: Interika, 2006. 56 s. 2007. P. 80. (In Russ.)]
6. Мазур Н. А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика). Сердце. 2004; 1 (Т): 24-33.
[Mazur N. A. Sudden death (risk stratification and prevention). Serdtse. 2004; 1 (T): 24-33. (In Russ.)]
7. Пашинская Н. Б., Демяненко А. Н., Бычкова Г. П. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительно-тканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Российский сборник научных трудов с международным участием. Москва — Тверь — Санкт-Петербург, 2013; 3: 37-40.
[Pashinskaya N. B., Demyanenko A. N., Bychkova G. P. Structure and frequency of occurrence of various syndromes of connective tissue dysplasia in somatic pathology in children and adolescents. Pediatricheskiye aspekty displazii soyedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy [Electronic resource]: Rossiyskiy sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiyem. Moskva — Tver' — Sankt-Peterburg, 2013; 3: 37-40. (In Russ.)]
8. Сидорович О. В., Горемыкин В. И., Елизарова С. Ю., Нестеренко О. В., Хижняк А. В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение заболеваний органов мочевого выделения у детей. Успехи современного естествознания. 2015; 1 (9): 84-86.
[Sidorovich O. V., Goremykin V. I., Yelizarova S. Yu., Nesterenko O. V., Khizhnyak A. V. The influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the course of urinary organ diseases in children. Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya. 2015; 1 (9): 84-86. (In Russ.)]
9. Шиляев Р. Р., Шальнова С. Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2003; 5 (2): 61.
[Shilyayev P. P., Shal'nova S. N. Connective tissue dysplasia and its connection with the pathology of internal organs in children and adults. Voprosy sovremennoy pediatrii 2003; 5 (2): 61. (In Russ.)]

10. Бен Салха М., Репина Н. Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2016; 4 (4): 164-172.
[Ben Salkha M., Repina N. B. Clinical diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2016; 4 (4): 164-172. (In Russ.)]
11. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1-2 (13): 137-210.
[Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018; 1-2 (13): 137-210. (In Russ.)]
12. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Под ред. Б. В. Петровского. Режим доступа: <http://bmэ.орг/index.php/дисплазия> (дата обращения: 20.08.2022).
[Great Medical Encyclopedia. 3-ye izd. Pod red. B. V. Petrovskogo. Rezhim dostupa: <http://bmэ.орг/index.php/дисплазия> (Accessed: 20.08.2022). (In Russ.)]
13. Стяжкина С. Н., Капустин Б. Б., Мальчиков А. Я., Чернышова Т. Е., Кононова Н. Ю., Усачев А. В., Шистерова Е. В. Дисплазия соединительной ткани в хирургии. Пермский медицинский журнал. 2022; 3 (39): 124-125.
[Styazhkina S. N., Kapustin B. B., Mal'chikov A. Ya., Chernyshova T. Ye., Kononova N. Yu., Usachev A. V., Shisterova Ye. V. Connective tissue dysplasia in surgery. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2022; 3 (39): 124-125. (In Russ.)]
14. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума. Под ред. Г. И. Нечаевой. Омск: Издательство ОГМА, 2002. С. 3-10.
[Yakovlev V. M., Nechayeva G. I., Viktorova I. A. A clinician's view of the problem of connective tissue dysplasia. Classification concept. Displaziya soyedinitel'noy tkani: materialy simpoz. Pod red. G. I. Nechayevoy. Omsk: Izdatel'stvo OGMA, 2002. S. 3-10. (In Russ.)]
15. Поселюгина О. Б., Коричкина Л. Н., Комарова П. М., Тройникова С. А. Клиническое наблюдение наследственной нефропатии (синдром Альпорта). Современные проблемы науки и образования. 2022; 6 (1): 173.
[Poselyugina O. B., Korichkina L. N., Komarova P. M., Troynikova S. A. Clinical observation of hereditary nephropathy (Alport syndrome). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2022; 6 (1): 173. (In Russ.)]
16. Clifford E. Kashan. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. PubMed. URL: <https://goo.su/r4k3Noc> (дата обращения: 18.05.2023).
17. Длин В. В., Игнатова М. С., Конько Н. Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. Нефрология. 2015; 3: 86-89.
[Dlin V. V., Ignatova M. S., Kon'ko N. Ye. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alport syndrome in children. Nefrologiya. 2015; 3: 86-89. (In Russ.)]
18. Молчанова Е. А., Валов А. Л., Каабак М. М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ. 2003; 1 (5): 64-68.
[Molchanova Ye. A., Valov A. L., Kaabak M. M. First results of the formation of the Russian register of chronic renal failure in children. Nefrologiya i dializ. 2003; 1 (5): 64-68. (In Russ.)]
19. Дерюгина Л. А., Чураков А. А., Краснова Е. И. «Фатальные» пороки почек и мочевыделительной системы плода. Пренатальная диагностика — трудные решения. Современные проблемы науки и образования. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5927> (дата обращения: 18.05.2023).
[Deryugina L. A., Churakov A. A., Krasnova Ye. I. "Fatal" defects of the kidneys and urinary system of the fetus. Prenatal diagnosis — difficult decisions. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5927> (Accessed: 18.05.2023). (In Russ.)]
20. Мамбетова А. М., Жетишев Р. А. Варианты диспластических синдромов при врожденной патологии органов мочевой системы у детей. VIII Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2009. С. 381-382.
[Mambetova A. M., Zhetishev R. A. Variants of dysplastic syndromes in congenital pathology of the urinary system in children. VIII Ros. kongress "Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii". M., 2009. S. 381-382. (In Russ.)]
21. Мамбетова А. М., Жетишев Р. А. Оценка фенотипических признаков и тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». М., 2010. С. 431.
[Mambetova A. M., Zhetishev R. A. Assessment of phenotypic signs and severity of connective tissue dysplasia in children with vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. XVII Rossiyskiy Natsional'nyy Kongress «Chelovek i lekarstvo». M., 2010. p. 431. (In Russ.)]
22. Мамбетова А. М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на дисплазии соединительной ткани у детей: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: Автореферат дисс. ... д.м.н. Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова. СПб, 2012. 34 с.
[Mambetova A. M. Features of the mechanisms of progression of congenital and acquired kidney diseases on connective tissue dysplasia in children: spetsial'nost' 14.01.08 "Pediatriya": Avtoreferat diss. ... d.m.n. Kabardino-Balkarskiy gosudarstvennyy universitet im. KH. M. Berbekova. SPb, 2012. p. 34. (In Russ.)]
23. Портнягина Э. В., Юрчук В. А., Титова С. В. Морфофункциональные изменения почек при врожденном гидронефрозе у детей. CYBERLENINKA. URL: <https://goo.su/iUjt4> (дата обращения: 18.05.2023).
[Portnyagina E. V., Yurchuk V. A., Titova S. V. Morphofunctional changes in the kidneys in congenital hydronephrosis in children. CYBERLENINKA. URL: <https://goo.su/iUjt4> (Accessed: 18.05.2023). (In Russ.)]
24. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум, 2016. 520 с.
[Yakovlev V. M., Nechayeva G. I., Martynov A. I., Viktorova I. A. Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: A guide for doctors. M.: KST Interforum, 2016. P. 520. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Зорина Рита Анатольевна, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; padincton96@yandex.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Information about the authors:

Rita A. Zorina, Assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; padincton96@yandex.ru

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

Поступила/Received 25.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 14.11.2023

Принята в печать/Accepted 17.11.2023

Эторикоксиб — 15 лет в России: основные результаты лечения ревматических заболеваний

Н. В. Чичасова, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А. М. Ли́ла, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а

Резюме

Введение. По данным эпидемиологических исследований хронической скелетно-мышечной болью страдают более 30% людей во всем мире, что является огромным личным и социальным бременем. Для лечения скелетно-мышечной боли широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Высокоselectивный в отношении циклооксигеназы-2 препарат эторикоксиб характеризуется линейной фармакодинамикой, то есть его эффект напрямую зависит от дозы, а большой диапазон доз, зарегистрированных для использования (от 30 до 120 мг в сутки), позволяет эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль при различных заболеваниях.

Результаты. В данном обзоре представлена информация о возможностях применения эторикоксиба при остеоартрите, в частности, коленного или тазобедренного сустава, в том числе у пожилых пациентов; в лечении болей в нижней части спины, одной из наиболее распространенных причин снижения производительности труда во всем мире; в лечении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, а также подагры. Показано, что селективный ингибитор циклооксигеназы-2 эторикоксиб обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью, имеет ряд бесспорных преимуществ не только перед неселективными ингибиторами циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, но и перед селективными ингибиторами циклооксигеназы-2, являясь среди них самым высокоselectивным. Препарат имеет одинаковые параметры фармакокинетики как у молодых пациентов, так и у лиц пожилого возраста, что упрощает его назначение пациентам старших возрастных групп, и, кроме того, эторикоксиб быстро всасывается при пероральном приеме. К важным характеристикам эторикоксиба следует отнести его безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта. Наличие диапазона терапевтических доз эторикоксиба дает возможность проводить эффективное лечение острой и хронической боли при различных заболеваниях с поражением структур опорно-двигательного аппарата и периоперативной боли.

Ключевые слова: остеоартрит, боль в спине, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагра, эторикоксиб.

Для цитирования: Чичасова Н. В., Ли́ла А. М. Эторикоксиб — 15 лет в России: основные результаты лечения ревматических заболеваний. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 42–48. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.006>

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

Etoricoxib — 15 years in Russia: the main results in the treatment of rheumatic diseases

Natalia V. Chichasova, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

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

Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institution of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Background. According to epidemiological studies, chronic musculoskeletal pain affects more than 30% of people worldwide, causing a huge personal and social burden. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used to treat musculoskeletal pain. The drug etoricoxib, highly selective for COX-2, is characterized by linear pharmacodynamics, that is, its effect directly depends on the dose, and the wide range of doses registered for use (from 30 to 120 mg per day) makes it possible to effectively suppress both acute and chronic pain with various diseases.

Results. This review provides information on the use of etoricoxib in osteoarthritis, particularly of the knee or hip, including in elderly patients; in the treatment of low back pain, one of the most common causes of decreased productivity worldwide; in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, as well as gout. It has been shown that the selective COX-2 inhibitor etoricoxib has pronounced anti-inflammatory and analgesic activity and has a number of undeniable advantages not only over non-selective COX-1 and COX-2 inhibitors, but also over selective COX-2 inhibitors, being the most highly selective among them. The drug has the same pharmacokinetic parameters in both young patients and the elderly, which simplifies its administration to patients in older age groups, and, in addition, etoricoxib is rapidly absorbed when taken orally. Important characteristics of etoricoxib include its safety in relation to the gastrointestinal tract. The availability of a range of therapeutic doses of etoricoxib makes it possible to effectively treat acute and chronic pain in various diseases affecting the structures of the musculoskeletal system and perioperative pain.

Keywords: osteoarthritis, back pain, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, gout, etoricoxib.

For citation: Chichasova N. V., Lila A. M. Etoricoxib — 15 years in Russia: the main results in the treatment of rheumatic diseases. *Lechaschi Vrach.* 2024; 1 (27): 42-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.006>

Conflict of interests. Not declared.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают ведущее место в терапии различной патологии суставов и позвоночника и широко используются в практике врачей различных специальностей для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ). Выделение двух изоформ циклооксигеназ (ЦОГ) — группы ферментов, участвующих в синтезе простаноидов (простагландины, простациклины и тромбоксаны), — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 привело к разработке селективных ингибиторов ЦОГ-2 (иЦОГ-2), которые были выведены на рынок как обладающие меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку сохраняются гастропротекторные простагландины, продуцируемые с помощью ЦОГ-1.

Баланс между ЦОГ-1-опосредованным протромботическим тромбоксаном и ЦОГ-2-опосредованным антитромботическим простациклином важен для определения риска развития тромботических осложнений. Повышенный риск развития инфаркта миокарда и сердечной смерти при применении иЦОГ-2 широко обсуждается в литературе [1]. По данным эпидемиологических исследований хронической СМБ страдают более 30% людей во всем мире, что является огромным личным и социальным бременем [2]. При острой боли (острый приступ подагры, острая боль в спине) НПВП также являются препаратами 1-й линии [3].

Эторикоксиб (ЭТК) является высокоселективным в отношении ЦОГ-2 препаратом: соотношение подавляющих концентраций для ЦОГ-1/ЦОГ-2 у него составляет ~106 [4]. Биодоступность ЭТК достигает 100%, кроме того, его фармакодинамика линейна, то есть эффект напрямую зависит от дозы. Большой диапазон доз ЭТК, зарегистрированных для использования (от 30 до 120 мг в сутки), позволяет эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль при различных заболеваниях [5].

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

Остеоартрит (ОА) является широко распространенным заболеванием суставов, входящим в первую десятку нозологий, приводящих к инвалидизации [6]. Отечественные и европейские рекомендации по ведению больных с ОА [7, 8] предлагают топические НПВП (мази, кремы, гели) при слабой боли (до 40 мм по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). Системные НПВП рекомендованы при умеренной/сильной боли. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) строго рекомендует использование системных НПВП при любой локализации ОА [9].

Доказательная база по использованию ЭТК у больных ОА обширна. В масштабном сетевом метаанализе, включавшем

192 исследования и 102 829 участников, сопоставлялись эффективность и безопасность 90 активных схем лечения НПВП, опиоидами и парацетамолом с пероральным плацебо. Наиболее эффективными НПВП для уменьшения боли у пациентов с ОА коленного или тазобедренного сустава были признаны диклофенак в дозе 150 мг/сутки и ЭТК в дозе 60 мг/сутки [10]. Равнозначная эффективность диклофенака и ЭТК при ОА зарегистрирована и в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [11].

Однако ЭТК обладает лучшей переносимостью со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком и другими неселективными НПВП (нсНПВП), включая ибупрофен и напроксен, что было показано в РКИ программы MEDAL (23 504 пациента, пролеченные в течение 19, 4–20, 8 месяцев) [12] и подтверждено данными метаанализа [13]. По данным ретроспективного анализа частоты развития язвенно-эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у 6341 пациента, прошедшего эзофагогастродуоденоскопию во ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (2007–2026 гг.), частота множественных эрозий и язв на фоне приема ЭТК составила 5,4%. Для сравнения, частота аналогичных осложнений при использовании диклофенака составила 12,0% [14]. Большой интерес представляют вопросы кардиологической безопасности ЭТК при ОА. Отмечено, что прием ЭТК ассоциирован с низкой частотой реноваскулярных побочных эффектов [15]. Кардиоваскулярная безопасность ЭТК в сравнении с диклофенаком в программе MEDAL оценена у 24 913 пациентов с ОА, пролеченных в течение 18 месяцев. Частота тромботических сердечно-сосудистых событий составила в группе ЭТК 1,24 на 100 пациенто-лет, на диклофенаке — 1,30 [16]. При сравнении переносимости различных доз ЭТК (30, 60 и 90 мг/сутки) в сравнении со 150 мг/сутки диклофенака [17] частота развития артериальной гипертензии (АГ) составила соответственно 2,0%, 2,9%, 5,4% и 4,9%. Видно, что частота АГ нарастает на ЭТК дозозависимо и только при использовании 90 мг/сутки ЭТК она несколько выше, чем на 150 мг/сутки диклофенака. При сравнении 60 мг/сутки ЭТК (n = 446) с 1000 мг/сутки напроксена (n = 439) в многоцентровом (81 центр стран Северной Америки и Европы) РКИ была показана равная частота любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе и АГ [18].

Целью другого сравнительного исследования была оценка относительной эффективности и переносимости ЭТК, целекоксиба и напроксена в рекомендуемых дозировках у пациентов с ОА [19]. ЭТК в дозе 30–60 мг/сутки, целекоксиб в дозе 200–400 мг/сутки и напроксен в дозе 1000 мг/сутки были одинаковы по эффективности и переносимости.

Таблица 1. Показатели индекса WOMAC до и после лечения ЭТК [20] / WOMAC index scores before and after treatment with etoricoxib [20]

Показатель	До ЭТК		После ЭТК		Р
	Медиана	Максимальная	Медиана	Максимальная	
Боль (ВАШ, мм)	18	35	4	24	< 0,001
Нарушение функции	80,5	147	38,5	134	0,020
Скованность	4	20	2	12	0,068

Интересны данные исследования эффективности и переносимости ЭТК у 19 крайне пожилых мужчин с ОА (> 75 лет), которые неадекватно реагировали на НПВП или другие анальгетики [20]. Исследование показало, что после перехода на ЭТК у пациентов пожилого возраста с ОА значительно уменьшилась боль, улучшились функция суставов (табл. 1), качество жизни (оценивавшееся по опроснику SF-36 и по ВАШ) и удовлетворенность лечением. За 4 недели лечения и последующий месяц наблюдения НЯ отмечено не было.

Учитывая эти результаты в совокупности, мы считаем, что клиницисты должны оценивать соотношение риска и пользы НПВП для каждого пациента, проводить тщательный клинический мониторинг, своевременную коррекцию дозы и по возможности уменьшать продолжительность применения НПВП [21, 22]. Пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с этими препаратами.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ (БНЧС)

Боль в пояснице является одной из наиболее распространенных причин снижения производительности труда во всем мире [23]. В некоторых популяциях до 60% людей в какой-то момент страдают от БНЧС. Боль в пояснице, которая сохраняется более 3 месяцев, классифицируется как хроническая боль, которая в основном включает как ноцицептивный, так и невропатический компоненты [24].

Сравнение эффективности низкой дозы ЭТК (60 мг/сутки) и полной дозы диклофенака (150 мг/сутки) показало значимое уменьшение боли за 4 недели при приеме ЭТК в низкой дозе (-32,94 мм по ВАШ), сравнимое с уменьшением боли на высокой дозе диклофенака при равнозначной переносимости этих средств [25]. По сравнению с ацеклофенаком (также и ЦОГ-2) ЭТК в лечении острой БНЧС продемонстрировал несколько лучшее подавление боли — на 52,27% и 62,53% соответственно (достоверное снижение боли в обеих группах, $p < 0,001$)

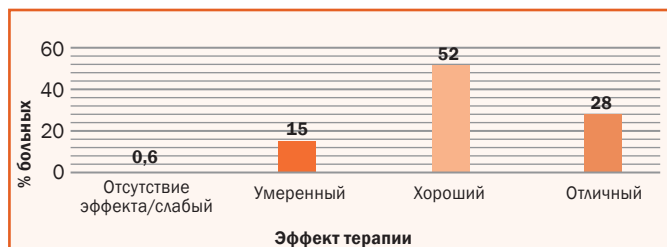


Рис. 1. Оценка пациентом результатов лечения БНЧС ЭТК (по шкале Likert) [27] / Patient's assessment of the results of treatment of low back pain with etoricoxib (Likert scale) [27]

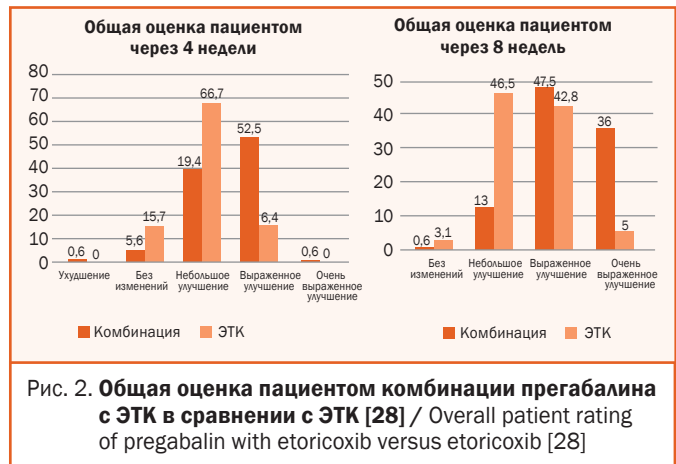


Рис. 2. Общая оценка пациентом комбинации прегабалина с ЭТК в сравнении с ЭТК [28] / Overall patient rating of pregabalin with etoricoxib versus etoricoxib [28]

[26]. Отечественное исследование ЭЛЬДОРАДО (ЭТК при Лечение Дорсалгии и Остеоартрита: Результаты Анальгезии — Детальная Оценка) [27], включившее 790 пациентов, показало, что за 2 недели лечения хороший и отличный эффект в отношении боли был достигнут у 80% больных (рис. 1).

При наличии дескрипторов нейропатической боли лучший эффект можно получить при комбинации 75 мг/сутки прегабалина с 60 мг/сутки ЭТК, чем при монотерапии ЭТК (рис. 2) [28].

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА)

В РКИ, в котором оценивались разные дозы ЭТК у 581 больного РА, назначение препарата в дозе 90 или 120 мг/сутки в течение 8 недель привело к равнозначному достоверному улучшению при оценке активности заболевания пациентами и врачами (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем — $p < 0,05$) [29]. В многоцентровом (67 центров из 38 стран) двойном слепом 12-недельном РКИ отмечен равный эффект в отношении уменьшения числа болезненных, припухших суставов и оценки общей активности РА ЭТК (90 мг/сутки) и напроксена (1000 мг/сутки) ($p < 0,05$) [30]. Оба препарата хорошо переносились (табл. 2).

В другом РКИ эффект ЭТК (90 мг/сутки) был достоверно больше в отношении показателей активности, чем эффект 1000 мг/сутки напроксена ($p < 0,05$) [31]. Эффект ЭТК был отчетливым через 2 недели приема и не зависел от приема базисных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов (ГК). В двойном слепом РКИ (1404 пациента с РА) [32] было показано, что ЭТК в дозах 60 и 90 мг/сутки превосходят плацебо в облегчении симптомов РА при некоторой большей эффективности дозы 90 мг/сутки. Эта доза обычно и используется при РА, хотя при низкой активности РА и доза 60 мг/сутки может быть эффективной.

Как и при ОА, переносимость ЭТК при РА со стороны ЖКТ удовлетворительна независимо от дозы [33].

По данным, полученным в масштабной программе MEDAL [16] (13 000 больных на ЭТК и 10 000 больных на диклофенаке), частота НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы составила соответственно 1,46% и 1,30% за 18-40 месяцев использования. Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, — по 0,26% в каждой группе [16]. Эти данные позволяют заключить, что высокая селективность в отношении ЦОГ-2 не ведет однозначно к увеличению сердечно-сосудистого риска. Более того, недавно опубли-

Таблица 2. Показатели переносимости ЭТК и напроксена при РА [29, 30] / Tolerability rates of etoricoxib and naproxen in rheumatoid arthritis [29, 30]

	Плацебо (n = 357)	ЭТК, 90 мг/сутки (n = 353)	Напроксен, 1000 мг/сутки (n = 181)
	n (%)		
Любое НЯ	55 (15,4%)	82 (23,2%)	35 (19,3%)
Серьезное НЯ	3 (0,8%)	7 (2,0%)	3 (1,7%)
Отмена из-за НЯ	6 (1,7%)	9 (2,5%)	5 (2,8%)
Наиболее частое НЯ			
Головная боль	20 (5,6%)	24 (6,8%)	6 (3,3%)
АГ	5 (1,4%)	12 (3,4%)	5 (2,8%)
Инфекции верхних дыхательных путей	11 (3,1%)	8 (2,3%)	8 (4,4%)
Инфекции мочевыводящих путей	16 (4,5%)	15 (4,2%)	8 (4,4%)
НЯ ЖКТ	36 (10,1%)	38 (10,8%)	21 (11,6%)
Отмена из-за НЯ ЖКТ	2 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (1,1%)
ЗСН	0	0	0
АГ	5 (1,4%)	12 (3,4%)	5 (2,8%)
Отмена из-за АГ	0	0	1 (0,6%)

кованы данные о возможности коксибов уменьшать риск развития инсульта у больных РА [34].

Важным представляется оценить, не влияет ли ЭТК на фармакодинамику метотрексата (МТ), поскольку он является якорным препаратом в лечении РА. Обсуждаются два исследования [35], в которых использовались дозы ЭТК 60, 90 и 120 мг/сутки и пероральная форма МТ в дозах 7,5–20 мг/нед у 50 больных РА. В дозах 60 и 90 мг ЭТК не оказывал влияния на концентрацию МТ в плазме крови. А при применении ЭТК в дозе 120 мг в одном исследовании не отмечено влияния на фармакокинетику МТ, в другом она выходила за пределы границ. Следовательно, при одновременном применении ЭТК и МТ следует продолжать стандартный мониторинг токсичности, связанной с МТ, особенно в дозах ЭТК > 90 мг/сутки.

В последние десятилетия в лечении больных РА используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Нужны ли в терапии таких больных НПВП? Будет ли у больного обострение РА при отмене НПВП? Было проведено специальное исследование результатов применения ЭТК у 761 больного, получающего ГИБП с или без ГК [36]. Отмечалось нарастание показателей активности после отмены НПВП, при продолжении приема ЭТК наблюдалось дозозависимое облегчение боли. Эти результаты показывают, что после начала терапии ГИБП ± ГК не следует прекращать прием НПВП.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА (АС)

НПВП относятся к препаратам первой линии в лечении АС. Они назначаются на длительный период в максимальных переносимых дозах не только как симптоматические средства, уменьшающие боль, но и как базисные препараты, снижающие активность АС и способные замедлить рентгенологическое прогрессирование заболевания [37].

Эффективность ЭТК при АС показана в ряде РКИ. В двойном слепом РКИ оценен эффект двух доз ЭТК (90 и 120 мг/

сутки) в сравнении с 1000 мг/сутки напроксена и с плацебо [38]. По всем оцениваемым показателям (боль в позвоночнике, активность болезни, функциональное состояние) ЭТК независимо от дозы и напроксен демонстрировали достоверно большее улучшение ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо), и ЭТК в обеих дозах был более эффективен, чем напроксен ($p < 0,05$). Среди всех групп не было выявлено существенных различий в частоте НЯ, связанных с приемом лекарств, или серьезных НЯ и прекращения приема из-за НЯ. В другом РКИ оценена эффективность более низких доз ЭТК (60 и 90 мг/сутки) в сравнении с 1000 мг/сутки напроксена (соответственно число больных — 702, 156 и 157) [39]. По динамике выраженности боли в позвоночнике обе дозы ЭТК были сопоставимы с напроксеном, как и по частоте НЯ, в том числе серьезных. Таким образом, доза ЭТК 60 мг/сутки является самой низкой эффективной дозой в лечении больных АС.

Хорошая переносимость ЭТК при АС показана и по данным национальных регистров: относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы был сопоставим с группой нсНПВП, в то время как относительный риск желудочно-кишечных осложнений был ниже [40].

По данным масштабного сетевого метаанализа сравнения различных НПВП при АС (26 РКИ, 3410 пациентов) [47] все 20 НПВП превосходили плацебо по степени уменьшения боли, причем 15 из них — достоверно. ЭТК превосходил целекоксиб, кетопрофен и теноксикам по уменьшению боли. В 16 из 20 РКИ ЭТК превосходил практически все другие НПВП по уменьшению боли.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ

Острый приступ подагрического артрита сопровождается чрезвычайно выраженной болью. Равная эффективность ЭТК в дозе 120 мг/с в сравнении с индометацином 150 мг/с в течение 8 дней была показано в двойном слепом РКИ [42]. У пациентов на ЭТК частота НЯ была меньше (43,7%), чем у пациентов, получавших индометацин (57,0%), и значительно реже возникали НЯ, связанные с приемом лекарств (16,5% против 37,2%; $p < 0,05$). Дополнительный анализ [43] показал значительно больший эффект на ЭТК у пациентов с моноартикулярным заболеванием, тяжелой/экстремальной исходной болью и отсутствием приема колхицина и/или аллопуринола. Эти результаты были подтверждены в метаанализе (33 сообщения, 609 пациентов с острой подагрой) [44]. Еще в одном исследовании [45] 120 мг/сутки ЭТК оценили при остром приступе подагры не только со 150 мг/сутки индометацина, но и с преднизолоном в дозе 35 мг/сутки в течение 4 дней. Преднизолон, ЭТК и индометацин были одинаково эффективны в уменьшении эритемы, но преднизолон был более эффективен в уменьшении отека, чем индометацин.

В метаанализе [46] (24 РКИ, 2513 пациентов) оценили эффективность и безопасность нсНПВП (индометацин 150 мг/сутки, диклофенак 100 мг/сутки) с иЦОГ-2 (ЭТК 120 мг/сутки, целекоксиб 400 мг/сутки и мелоксикам 15 мг/сутки). По оценке динамики боли ЭТК был сопоставим с индометацином, но превосходил диклофенак, целекоксиб и мелоксикам (по ВАШ). ЭТК в дозе 120 мг/сутки с большей в 5 раз вероятностью приводил к клиническому улучшению, чем целекоксиб в дозе 400 мг/сутки.

В отечественном исследовании [47] оценили эффект ЭТК у 30 больных (25 мужчин и 5 женщин) кристалл-верифицированной подагрой в возрасте от 27 до 73 лет (средний возраст — $52,4 \pm 13,5$ года). Больных, предварительно принимавших НПВП, включали в исследование при соблюдении следующих условий: а) отсутствие купирования артрита при приеме

другого НПВП в течение 14 дней; б) дозы ранее принимаемых препаратов не должны превышать среднесуточные (для индометацина ≤ 100 мг, диклофенака ≤ 150 мг, нимесулида ≤ 200 мг, мелоксикама ≤ 15 мг). У 13 больных на момент начала терапии был артрит 1-2 суставов, у 11 больных — 3-5 суставов и у 4 больных — более 5 суставов. Длительность приема ЭТК составляла 7 дней по 120 мг, в дальнейшем при необходимости назначали 90 мг ЭТК до 14 дней. На 8-й день принимали решение о продлении приема препарата.

Приступ артрита был купирован к 7-му дню у 24 из 28 больных, закончивших недельный курс терапии, и только 4 пациентам потребовалось продолжение лечения. При моно- или олигоартрите приступ купировался у всех больных к концу 1-й недели приема ЭТК, и только при наличии артрита более 5 суставов в 3 случаях потребовалось продолжить терапию. Все они продолжили прием ЭТК в дозе 90 мг/сутки, и к концу 2-й недели лечения артрит не был купирован только у 1 больного с максимальным числом пораженных суставов, но их количество сократилось с 8 до 2. Важным результатом исследования было редкое развитие серьезных побочных эффектов, которые могли бы послужить причиной отмены препарата. Препарат был отменен только у 2 больных с исходно неконтролируемой АГ, у которых во время приема ЭТК регистрировалось клинически значимое повышение артериального давления. Данное исследование показало возможность купирования острого подагрического приступа у больных с предшествующей неэффективностью НПВП при назначении 120 мг/сутки ЭТК. Высокий анальгетический потенциал ЭТК подтвержден и эффективным использованием его при других состояниях, сопровождающихся острой болью: большие обзоры показали высокую эффективность однократного применения 120 мг ЭТК в купировании периоперативной боли [48, 49]. По уменьшению боли на 50% ЭТК в дозе 120 мг был достоверно в 2,5 раза эффективнее целекоксиба, в 2,7 раза эффективнее 400 мг ибупрофена и 500 мг напроксена, в 2,4 раза эффективнее диклофенака. Отсутствовали различия между ЭТК и плацебо в отношении НЯ. Серьезных НЯ и отмен из-за НЯ не было.

Таким образом, однократная доза ЭТК в дозе 120 мг является эффективным анальгетиком, обеспечивающим облегчение боли по меньшей мере на 50% примерно у двух третей пролеченных пациентов с острой, умеренной или тяжелой послеоперационной болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТК — селективный ингибитор ЦОГ-2 обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью.

Таблица 3. Показатели коэффициента селективности различных НПВП [предоставлено авторами] / Indicators of the selectivity coefficient of various NSAIDs [provided by the authors]

Препарат	Отношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 IC 50
ЭТК	106
Целекоксиб	7,6
Нимесулид	7,3
Диклофенак	3
Мелоксикам	2
Индометацин	0,4
Ибупрофен	0,2

На отечественном рынке молекула ЭТК представлена препаратом Эторелекс®. Эторелекс имеет ряд бесспорных преимуществ не только перед неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и перед селективными ингибиторами ЦОГ-2, являясь среди них самым высокоселективным.

В клинко-фармакологических исследованиях ЭТК дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при использовании дозы до 150 мг при максимально рекомендуемой суточной дозе 120 мг (табл. 3).

Эторикоксиб имеет одинаковые параметры фармакокинетики как у молодых пациентов, так и у лиц пожилого возраста, что упрощает его назначение пациентам старших возрастных групп. Кроме того, ЭТК быстро всасывается при пероральном приеме, в течение часа достигает максимальной концентрации в крови, а элиминируется (период полувыведения) в течение 22 часов.

Таким образом, анальгетические эффекты препарата реализуются в короткие сроки и сохраняются в течение длительного времени, что позволяет назначать эторикоксиб по 1 таблетке в сутки. К важным характеристикам ЭТК следует отнести его безопасность в отношении ЖКТ. Эторелекс обладает всеми заявленными свойствами и по своей биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату.

Наличие диапазона терапевтических доз Эторелекса дает возможность проводить эффективное лечение острой и хронической боли при различных заболеваниях с поражением структур опорно-двигательного аппарата, периоперативной боли.

Появление качественных дженериков ЭТК, более доступных, чем оригинальный препарат, существенно расширяет возможности фармакотерапии боли. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Stiller C.-O., Paul Hjendahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose — response considerations and fair play in comparative trial. Journal Int Med. 2022; 292: 557-574. DOI: 10.1111/ joim.13505.
2. Cohen S. P., Vase L., Hooten W. M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet. 2021; 397 (10289): 2082-2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
3. Amaech O., McCann Huffman M., Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. Am Fam Physician. 2021; 104 (1): 63-72. PMID: 34264611.
4. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. Ann Pharmacother. 2005; 39 (5): 854-862. DOI: 10.1345/aph.1E543.
5. Kwiatkowska B., Majdan M., Mastalerz-Migas A., et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. Reumatologia. 2017; 55 (6): 290-297. DOI: 10.5114/reum.2017.72626.
6. Palazzo C., Nguyen C., Lefevre-Colau M.-M., Rannou F., Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. Ann Phys Rehabil Med. 2016; 59 (3): 134-138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
7. Алексеева Л. И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных с остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019; 4: 2-6. www.rmj.ru/archive/klinicheskie-rekomendatsii-i-alg-oritmy-dlya-praktikuyushchikh-vrachey-4-2019/.

- [Alekseeva L. I. Update of clinical recommendations for the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. RMJ 2019; 4: 2-6. www.rmj.ru/archive/klinicheskie-rekomendatsii-i-alg-oritmy-dlya-praktikuyushchikh-vrachey-4-2019/ (In Russ.)]
8. Bruyere O., Honvo G., Veronesi N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 00: 1-14. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 9. Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020; 72 (2): 149-162. DOI 10.1002/acr.24131.
 10. Da Costa B. R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2093-2105. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
 11. Zacher J., Feldman D., Gerli R., et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19 (8): 725-736. DOI: 10.1185/030079903125002469.
 12. Combe B., Swergold G., McLay J., et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (4): 425-432. DOI: 10.1093/rheumatology/kep005.
 13. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
 14. Каратеев А. Е., Погочева Е. Ю., Филатова Е. С., Амирджанова В. Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (4): 40-45. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/ehndoskopicheskaya-kartina-verhnihi-otdelov-zheludочно-kishechnogo-trakta-na-fone-priema-razlichnyh-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov.pdf?ysclid=ln5yn7y2eh472372745>. [Karateev A. E., Pogozheva E. Yu., Filatova E. S., Amirdzhanova V. N. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27(4):40-45. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/ehndoskopicheskaya-kartina-verhnihi-otdelov-zheludочно-kishechnogo-trakta-na-fone-priema-razlichnyh-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov.pdf?ysclid=ln5yn7y2eh472372745>. (In Russ.)]
 15. Curtis S. P., Ng J., Yu Q., et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal antiinflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004; 26 (1): 70-83. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0.
 16. Cannon C. P., Curtis S. P., FitzGerald G. A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368 (9549): 1771-1781. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
 17. Curtis S. P., Bockow B., Fisher C., et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005; 6: 58. DOI: 10.1186/1471-2474-6-58.
 18. Reginster J. Y., Malmstrom K., Mehta A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 945-951. DOI: 10.1136/ard.2006.059162.
 19. Song G. G., Seo Y. H., Kim J.-H., et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol*. 2016; 75 (5): 508-516. DOI: 10.1007/s00393-015-0023-9.
 20. Huang W.-N., Tim K., Tso T. K. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018; 18 (1): 87-94. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2214.
 21. Krum H., Swergold G., Gammaitoni A., et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30: 342-50. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00283.x.
 22. Schwartz J. I., Thach C., Lasseter K. C., et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 1521-1531. DOI: 10.1177/0091270007307878.
 23. Wu A., March L., Zheng X., et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (6): 299. DOI: 10.21037/atm.2020.02.175.
 24. Baron R., Binder A., Attal N., et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016; 20 (6): 861-873. DOI: 10.1002/ejp.838.
 25. Zerbin C., Ozgur Z. E., Grifka J., et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 (12): 2037-2049. DOI: 10.1185/030079905X75069.
 26. Jagannathana H., Thota A., Kumarappab A. K. B., Kishore G. A comparative study of aceclofenac versus etoricoxib in the management of acute low back pain in a tertiary care hospital. *J Drug Ass*. 2020; 9 (1): 60-65. DOI:10.1080/21556660.2020.1734008.
 27. Каратеев А. Е., Полищук Е. Ю., Филатова Е. С. и др. Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости ЭТК при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли. *Современная ревматология*. 2022; 16 (2): 34-42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42/ [Karateev A.E., Polishchuk E.Yu., Filatova E.S., et al. Results of an open multicenter non-interventional study of the clinical effectiveness and tolerability of ETC for osteoarthritis and nonspecific back pain with additional assessment of the effect of the drug on the "central" manifestations of pain. *Sovremennaya revmatologiya*. 2022; 16 (2): 34-42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42. (In Russ.)]
 28. Yeole A. B., Lakshmi G. S. R., Selvakumar C. J., et al. Efficacy and Safety of Pregabalin Prolonged Release – Etoricoxib Combination Compared to Etoricoxib for Chronic Low Back Pain: Phase 3, Randomized Study. *Pain Ther*. 2022; 11: 1451-1469. DOI: 10.1007/s40122-022-00437-2.
 29. Curtis S. P., Maldonado-Cocco J., Losada B. R., et al. Treatment with etoricoxib (MK-0663), a COX-2-selective inhibitor, resulted in maintenance of clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60 (Suppl 1): A457.2-A457. DOI:10.1136/annrheumdis-2001.1159.
 30. Collantes E., Curtis S. P., Lee K. W., et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract*. 2002; 3: 10. DOI: 10.1186/1471-2296-3-10.
 31. Matsumoto A. K., Melian A., Mandel D. R., et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29 (8):1623-1630. PMID: 12180720.
 32. Bickham K., Kivitz A. J., Mehta A., et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 331. DOI: 10.1186/s12891-016-1170-0.

33. Feng X., Tian M., Wei Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (1):e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
34. Chen AI., Lee Y.-H., Perng W.-T., et al. Celecoxib and Etoricoxib may reduce risk of ischemic stroke in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2022; 13: 1018521. DOI: 10.3389/fneur.2022.1018521.
35. Schwartz J. I., Agrawal N. G. B., Wong P. H., et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49 (10): 1202-1209. DOI: 10.1177/0091270009338939.
36. Kvien T. K., Greenwald M., Peloso P. M., et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 26. DOI: 10.1186/s12891-015-0468-7.
37. Sofia Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82: 19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
38. Van der Heijde D., Baraf H. S. B., Ramos-Remus C., et al. Evaluation of the Efficacy of Etoricoxib in Ankylosing Spondylitis Results of a Fifty-Two-Week, Randomized, Controlled Study. *Arthr Rheum*. 2005; 52 (4): 1205-1215. DOI: 10.1002/art.20985.
39. Balazs E., Sieper J., Bickham K., et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17 (1): 426. DOI: 10.1186/s12891-016-1275-5.
40. Kristensen L. E., Jakobsen A. K., Askling J., et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67 (8): 1137-1149. DOI: 10.1002/acr.22555.
41. Wang R., Dasgupta A., Ward M. M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (6): 1152-1160. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
42. Rubin B. R., Burton R., Navarra S., et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (2): 598-606. DOI: 10.1002/art.20007.
43. Navarra S., Rubin B. R., Yu Q., et al. Association of baseline disease and patient characteristics with response to etoricoxib and indomethacin for acute gout. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23 (7): 1685-1691. DOI: 10.1185/030079907x210750.
44. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2018; 12: 83-91. DOI: 10.2147/JPR.S186004.
45. Xu L., Liu S., Guan M., Xue Y. Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 810-817. DOI: 10.12659/msm.895749.
46. Li M., Yu C., Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e036748. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036748.
47. Елисеєв М. С., Барскова В. Г. Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2013; 7 (2): 52-56. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2382.
- [Eliseev M. S., Barskova V. G. The use of etoricoxib in patients with gout in real clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013. 7 (2): 52-56. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2382. (In Russ.)]
48. Clarke R., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004309. DOI: 10.1002/14651858.CD004309.pub2.
49. Clarke R., Derry S., Moore R. A. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD004309. DOI: 10.1002/14651858.CD004309.pub4.

Сведения об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; старший научный сотрудник, врач высшей категории, ревматолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а; kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а; sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Rheumatology Department 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, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; senior researcher, doctor of the highest category, rheumatologist of the Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institution of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Rheumatology Department 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, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Chief Freelance Rheumatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institution of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; sokrat@irramn.ru

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята в печать/Accepted 30.11.2023

Эффективность и безопасность энисамия йодида и умифеновира в лечении пациентов с ОРВИ в условиях реальной клинической практики

В. В. Гордиенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-2078-2196>, ivanovavmeda@gmail.com

К. В. Козлов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>, kosttiak@mail.ru

А. А. Шедей¹, shedey_anna@mail.ru

А. А. Литвинов¹, <https://orcid.org/0009-0008-0950-9790>, Litvinov23.94@mail.ru

К. В. Касьяненко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9294-7346>, dr.snegur@gmail.com

О. В. Мальцев¹, olegdzein-m@mail.ru

К. В. Жданов², zhdanovkv@rambler.ru

¹ 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, 4/2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Резюме

Введение. На долю гриппа и острой респираторной вирусной инфекции приходится около 90% всей инфекционной заболеваемости населения. Ежегодно только в России регистрируется от 27 до 41 млн случаев этих заболеваний, а по данным Всемирной организации здравоохранения каждый взрослый человек в среднем заболевает острой респираторной вирусной инфекцией от 2 до 4 раз в год. Острые респираторные вирусные инфекции представляют собой этиологически разнородную группу инфекционных болезней, протекающих с поражением респираторного тракта, характеризующихся относительно легким и непродолжительным течением. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке максимально представлены специфические противовирусные препараты, в том числе против гриппа. Тем не менее до настоящего времени не создано универсальное противовирусное средство широкого спектра действия, способное предотвратить распространение острой респираторной вирусной инфекции. В этой связи на первый план выходит разработка новых противовирусных лекарственных средств.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность противовирусных препаратов (энисамия йодид и умифеновир) в условиях реальной клинической практики у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией (за исключением SARS-CoV-2).

Материалы и методы. В рамках исследования ретроспективно проанализированы 265 медицинских карт пациентов с инфекцией, вызванной различными возбудителями респираторных вирусных инфекций (за исключением SARS-CoV-2). Все медицинские карты пациентов были разделены на три группы в соответствии с назначенной этиотропной терапией. В группу сравнения были включены пациенты, которым не назначались противовирусные средства. Для изучения эффективности сравниваемых схем лечения проведена оценка продолжительности госпитализации и длительности основных клинических проявлений острой респираторной вирусной инфекции, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации по данным анамнеза и динамики заболевания, извлеченным из медицинской документации.

Результаты. Продолжительность госпитализации пациентов, получавших противовирусную терапию энисамия йодидом, была достоверно меньше, чем у пациентов, получавших умифеновир ($p < 0,05$) и не получавших противовирусную терапию ($p < 0,001$). Достоверно большая длительность лихорадки выявлена в группе пациентов, не получавших противовирусную терапию ($p < 0,05$). Длительность основных синдромов поражения респираторного тракта у пациентов из группы не получавших этиотропное лечение достоверно выше ($p < 0,05$).

Заключение. Показана высокая терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности препарата энисамия йодид. Это позволяет рассматривать его как перспективное универсальное противовирусное средство для лечения пациентов с гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (за исключением SARS-CoV-2).

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, противовирусные средства, лечение ОРВИ.

Для цитирования: Гордиенко В. В., Козлов К. В., Шедей А. А., Литвинов А. А., Касьяненко К. В., Мальцев О. В., Жданов К. В. Эффективность и безопасность энисамия йодида и умифеновира в лечении пациентов с ОРВИ в условиях реальной клинической практики. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 49-55. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.007>

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

The efficiency and safety of enisamium iodide and umifenoviri in ARVI treatment in real clinical practice

Vera V. Gordienko¹, <https://orcid.org/0000-0003-2078-2196>, ivanovavmeda@gmail.com

Konstantin V. Kozlov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>, kosttiak@mail.ru

Anna A. Shedey¹, shedey_anna@mail.ru

Alexander A. Litvinov¹, <https://orcid.org/0009-0008-0950-9790>, Litvinov23.94@mail.ru

Kristina V. Kasyanenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9294-7346>, dr.snegur@gmail.com

Oleg V. Maltsev¹, olegdzein-m@mail.ru

Konstantin V. Zhdanov², zhdanovkv@rambler.ru

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

² Federal State Budgetary Institution Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 9 Professora Popova str., St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Background. Influenza and acute respiratory viral infection account for about 90% of all infectious morbidity in the population. Every year in Russia alone, from 27 to 41 million cases of these diseases are registered, and according to WHO, every adult on average gets sick with acute respiratory viral infection 2 to 4 times a year. Acute respiratory viral infections are an etiologically heterogeneous group of infectious diseases affecting the respiratory tract, characterized by a relatively mild and short course. Today, specific antiviral drugs, including those against influenza, are widely represented on the pharmaceutical market. However, to date, no universal broad-spectrum antiviral agent has been created that can prevent the spread of acute respiratory viral infection. In this regard, the development of new antiviral drugs comes to the fore. **Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of antiviral drugs (enisamia iodide and umifenovir) in real clinical practice in patients with acute respiratory viral infection, with the exception of SARS-CoV-2.

Materials and methods. As part of the research work, 265 medical records of patients with infections caused by various pathogens of respiratory viral infections, with the exception of SARS-CoV-2. All medical records of patients were divided into 3 groups in accordance with the prescribed etiotropic therapy. The comparison group included patients who were not prescribed antiviral drugs. To study the effectiveness of the compared treatment regimens, we assessed the duration of hospitalization and the duration of the main clinical manifestations of acute respiratory viral infection, as well as the severity of the general infectious intoxication syndrome according to the anamnesis and the dynamics of the disease extracted from medical records.

Results. The duration of hospitalization of patients receiving antiviral therapy enisamia iodide was significantly less than that of patients receiving umifenovir ($p < 0.05$) and not receiving antiviral therapy. A significantly longer duration of fever was detected in the group of patients who did not receive antiviral therapy ($p < 0.05$). The duration of the main syndromes affecting the respiratory tract in patients from the group that did not receive etiotropic treatment was significantly longer ($p < 0.05$).

Conclusion. The drug enisamia iodide has been shown to have high therapeutic efficacy and a good safety profile. This allows us to consider it as a promising universal antiviral agent for the treatment of patients with influenza and acute respiratory viral infection (with the exception of SARS-CoV-2).

Keywords: ARVI, influenza, antivirals, ARVI treatment.

For citation: Gordienko V. V., Kozlov K. V., Shedey A. A., Litvinov A. A., Kasyanenko K. V., Maltsev O. V., Zhdanov K. V. The efficiency and safety of enisamium iodide and umifenoviri in ARVI treatment in real clinical practice. Lechaschi Vrach. 2024; 1 (27): 49-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.007>

Conflict of interests. Not declared.

На долю гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) приходится около 90% всей инфекционной заболеваемости населения. Ежегодно только в России регистрируется от 27 до 41 млн случаев этих заболеваний, а по данным Всемирной организации здравоохранения каждый взрослый человек в среднем заболевает ОРВИ от 2 до 4 раз в год [1]. ОРВИ представляют собой этиологически разнородную группу инфекционных болезней, протекающих с поражением респираторного тракта и характеризующихся относительно легким и непродолжительным течением [2, 3]. Учитывая широкую распространенность, а также непрерывно

увеличивающийся суммарный экономический ущерб от данной нозологической группы, очевидно, что создание эффективных средств профилактики и лечения вирусных инфекций представляет актуальнейшую задачу для медицинской науки и практического здравоохранения.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке максимально представлены специфические противовирусные препараты против гриппа — ингибиторы ионного канала М2 (римантадин и амантадин), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир и ланинамивир), блокатор вирусного полимеразного комплекса (балоксавира

марбоксил), а также ингибитор вирусного гемагглютинина (умифеновир) [4, 5].

Лекарственный препарат умифеновир по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния, взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Противовирусная активность умифеновира *in vitro* и *in vivo* выявлена в отношении различных вирусов, в частности вирусов гриппа А и В, включая сезонные и высокопатогенные подтипы *A(H1N1)* pdm09 и *A(H5N1)*, ряда других возбудителей ОРВИ (адено-, рино-, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус, или вирус атипичной пневмонии – ТОРС, вирус парагриппа).

Энисамия йодид (N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид) – противовирусное средство, производное изоникотиновой кислоты, ингибирует репликацию широкого спектра респираторных вирусов человека [6], имеет зарегистрированное показание: лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и подростков, в том числе в составе комплексной терапии [7]. В экспериментах *in vivo* установлено, что энисамия йодид не только обладает противовирусной активностью, но и оказывает противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, сокращает длительность клинических симптомов,

улучшая тем самым качество жизни больных ОРВИ и ускоряя процесс выздоровления [8, 9].

Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность противовирусных препаратов (энисамия йодид и умифеновир) в условиях реальной клинической практики у пациентов с ОРВИ (за исключением SARS-CoV-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках выполнения научно-исследовательской работы были отобраны и ретроспективно проанализированы 265 медицинских карт пациентов с инфекцией, вызванной различными возбудителями ОРВИ, за исключением SARS-CoV-2, поступавших в клинику инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ с ноября 2022 по апрель 2023 года. Пациенты, поступавшие на лечение, относились к декретированной группе, госпитализация проводилась по эпидемиологическим показаниям с целью их изоляции, поэтому в рутинной клинической практике такие больные могут быть отнесены к категории подлежащих амбулаторному лечению.

Все медицинские карты пациентов были разделены на три группы в соответствии с назначенной этиотропной терапией. В группу сравнения были включены пациенты, которым не назначались противовирусные средства.

В группу 1 были включены карты 100 пациентов, получавших, помимо стандартного патогенетического лечения, противовирусную терапию (ПВТ) энисамия йодидом в режиме 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней. В группу 2 – карты 81 пациента, получавшего умифеновир в режиме 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Группа 3 состояла из 84 медицинских карт получавших только патогенетическое лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021 г.), «Грипп у взрослых» (2022 г.) [10].

Для изучения эффективности сравниваемых схем лечения проведена оценка продолжительности госпитализации и длительности основных клинических проявлений ОРВИ, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) по данным анамнеза и динамики заболевания, извлеченным из медицинской документации. Субъективные

Таблица 1. Общая характеристика пациентов [таблица составлена авторами] / General characteristics of patients [table compiled by the authors]

Характеристика	Всего случаев (n = 265)	Энисамия йодид (n = 100)	Умифеновир (n = 81)	Без ПВТ (n = 84)
Возраст				
Средний возраст (лет) (M ± SD)	24,16 ± 2,49	24,28 ± 2,53	24,02 ± 2,47	24,36 ± 3,09
Пол				
Мужчины, n (%)	208/223 (93,3%)	94/100 (94%)	75/81 (92%)	39/42 (92%)
Женщины, n (%)	15/223 (6,7%)	6/100 (6%)	6/81 (8%)	3/42 (8%)

Таблица 2. Длительность госпитализации пациентов из сравниваемых групп [таблица составлена авторами] / Duration of hospitalization of patients from the compared groups [table compiled by the authors]

Признак	Группа			Значение уровня p			
	Энисамия йодид (n = 100)	Умифеновир (n = 81)	Без ПВТ (n = 84)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P _(общ)
Койко-дней, дни (M ± SD)	7,32 ± 0,23	8,6 ± 0,21	10,4 ± 0,49	< 0,05	< 0,001	< 0,001	0,000001

Таблица 3. Длительность и выраженность синдромов лихорадки и общей интоксикации у пациентов из сравниваемых групп [таблица составлена авторами] / Duration and severity of fever and general intoxication syndromes in patients from the compared groups [table compiled by the authors]

Признак	Группа			Значение уровня p			
	Энисамия йодид (n = 100)	Умифеновир (n = 81)	Без ПВТ (n = 84)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P _(общ)
Длительность СОИИ, сут	4,47 ± 0,14	4,77 ± 0,33	6,07 ± 0,49	0,403775	0,000001	0,000001	0,000001
Выраженность СОИИ, баллов	2,17 ± 0,07	2,47 ± 0,14	3,24 ± 0,24	0,056887	0,000001	< 0,01	0,000001
Общая длительность лихорадки, сут	2,09 ± 0,14	2,81 ± 0,45	4,69 ± 0,68	0,128344	< 0,05	< 0,05	0,000001
Длительность фебрильной лихорадки, сут	2,29 ± 0,12	2,73 ± 0,36	3,29 ± 0,65	0,247805	< 0,05	< 0,05	0,00028

Таблица 4. Длительность основных синдромов поражения респираторного тракта у пациентов из сравниваемых групп [таблица составлена авторами] / Duration of the main syndromes of respiratory tract damage in patients from the compared groups [table compiled by the authors]

Признак	Группа			Значение уровня р			
	Энисамия йодид (n = 100)	Умифеновир (n = 81)	Без ПБТ (n = 84)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P _(общ)
Длительность ринита, сут	3,01 ± 0,3 (n = 97)	3,28 ± 0,5 (n = 76)	4,87 ± 0,41 (n = 80)	0,643897	< 0,05	< 0,05	0,000001
Длительность фарингита, сут	3,81 ± 0,24 (n = 100)	3,39 ± 0,14 (n = 81)	4,45 ± 0,32 (n = 84)	0,132406	< 0,05	< 0,05	0,000001
Длительность ларингита, сут	3,19 ± 0,19 (n = 27)	3,01 ± 0,18 (n = 24)	4,36 ± 0,29 (n = 23)	0,492509	< 0,05	< 0,05	0,000001
Длительность трахеита, сут	2,29 ± 0,13 (n = 19)	2,52 ± 0,04 (n = 17)	3,24 ± 0,51 (n = 16)	0,092588	< 0,05	< 0,05	0,00872

Таблица 5. Частота развития поражения придаточных пазух носа у пациентов из сравниваемых групп [таблица составлена авторами] / Frequency of development of lesions of the paranasal sinuses in patients from the compared groups [table compiled by the authors]

Признак	Группа			Значение уровня р			
	Энисамия йодид (n = 100)	Умифеновир (n = 81)	Без ПБТ (n = 84)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P _(общ)
Катаральный синусит	6/100 (6,0%)	5/81 (6,2%)	20/84 (23,8%)	> 0,05	0,00639	0,00770	0,000001
Гнойный синусит	0/100 (0,0%)	2/81 (2,5%)	12/84 (14,3%)	> 0,05	0,00051	0,01874	0,000001
Всего	6/100 (6,0%)	7/81 (8,7%)	32/84 (38,1%)	> 0,05	0,00001	0,00015	0,000001

и объективные проявления заболевания, проанализированные в исследовании, включали лихорадку, синдромы ринита, фарингита, трахеита и ларингита.

В исследовании проанализированы результаты лабораторных анализов, полученных от пациентов на момент поступления в стационар и при выписке. Рассматривались следующие лабораторные показатели:

- уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов;
- абсолютное содержание лимфоцитов;
- показатель тромбоцитов;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- активность печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ).

Статистический анализ проведен с использованием библиотеки SciPy, пакета для научных исследований Anaconda языка Python. Для статистического анализа выбраны непараметрические методы математической статистики – анализ количественных признаков всех групп проведен с применением Н-критерия Краскела – Уоллеса (P_(общ)), а при установлении статистически значимой разницы выполнялось попарное сравнение с применением U-критерия Манна – Уитни (P₁₋₂; P₁₋₃; P₂₋₃). Для оценки уровня значимости категориальных признаков использовался точный критерий Фишера. Уровнем статистической значимости выбран p < 0,01. Полученное значение точного критерия Фишера p > 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение p < 0,05 – об их наличии.

Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей в графических диаграммах представлены в виде медианы (М), в таблицах – М ± SD, где SD – стандартное отклонение. Общая характеристика пациентов по данным медицинских карт представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов из исследуемой выборки составила 24 года, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту. Мужчины составили 93,3% исследуемой выборки в связи с особенностью контингента поступающих на лечение в клиники ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.

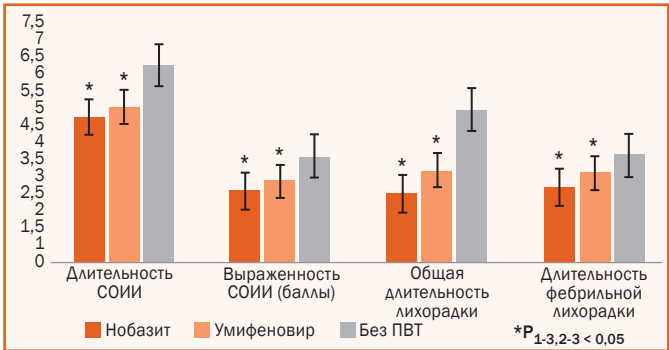


Рис. 1. Длительность и выраженность синдромов лихорадки и общей инфекционной интоксикации у пациентов из сравниваемых групп [предоставлено авторами] / Duration and severity of fever and general infectious intoxication syndromes in patients from the compared groups [provided by the authors]

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнения длительности госпитализации пациентов из сопоставляемых групп представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 показывают, что продолжительность госпитализации получавших ПБТ энисамия йодидом была достоверно меньше, чем получавших Умифеновир (p < 0,05) и не получавших ПБТ. При этом дольше всего на стационарном лечении находились пациенты, не получавшие препараты для этиотропного лечения (p < 0,001). На выбор тактики ведения пациента влияли такие факторы, как возраст, перечень имеющихся сопутствующих заболеваний, вариант клинического течения основного заболевания, динамика развития симптоматики, тяжесть заболевания, наличие и характер осложнений. Выписка пациентов осуществлялась при достижении клинически выраженного выздоровления (купирования лихорадки, синдрома общей инфекционной интоксикации, респираторно-катарального синдрома и т. д.).

Таблица 6. Оценка связи лабораторной картины ОРВИ с различными схемами лечения [таблица составлена авторами] / Assessment of the relationship between the laboratory picture of ARVI and various treatment regimens [table compiled by the authors]

Период	Параметр	Группа			Референтные значения
		Энисамия йодид (n = 44)	Умифеновир (n = 31)	Без ПВТ (n = 42)	
Поступление	Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,81 \pm 0,43$	$4,85 \pm 0,33$	$4,97 \pm 0,33$	3,9-5,0
Выписка		$4,86 \pm 0,43$	$4,83 \pm 0,49$	$5,06 \pm 0,33$	
p		0,761	0,569	0,642	
Поступление	Гемоглобин, г/л	$143,23 \pm 10,33$	$143,85 \pm 10,61$	$146,74 \pm 10,38$	120,0-150,0
Выписка		$143,67 \pm 11,13$	$144,42 \pm 15,83$	$155,68 \pm 8,13$	
p		0,286	0,893	0,234	
Поступление	Лейкоциты, $10^9/л$	$6,57 \pm 2,78$	$6,25 \pm 2,37$	$6,56 \pm 1,81$	4,0-9,0
Выписка		$5,41 \pm 1,22$	$6,09 \pm 2,16$	$6,64 \pm 2,0$	
p		0,659	0,761	0,149	
Поступление	Лимфоциты, $10^9/л$	$1,47 \pm 0,64$	$1,53 \pm 0,57$	$1,62 \pm 0,55$	1,2-3,0
Выписка		$1,62 \pm 0,69$	$1,64 \pm 0,61$	$1,84 \pm 0,86$	
p		0,378	0,652	0,778	
Поступление	Тромбоциты, $10^9/л$	$226,7 \pm 50,26$	$212,09 \pm 54,49$	$215,51 \pm 55,15$	150,0-400,0
Выписка		$231,23 \pm 39,42$	$249,03 \pm 81,59$	$221,42 \pm 62,25$	
p		0,594	0,698	0,674	
Поступление	СОЭ, мм/ч	$14,11 \pm 14,02$	$15,23 \pm 11,87$	$8,95 \pm 6,14$	0,0-15,0
Выписка		$13,07 \pm 7,31$	$13,43 \pm 8,4$	$14,23 \pm 10,5$	
p		0,689	0,787	0,543	
Поступление	АЛТ, Ед/л	$15,83 \pm 6,85$	$16,3 \pm 4,49$	$16,03 \pm 7,01$	0,0-42
Выписка		$23,65 \pm 6,91$	$23,47 \pm 5,87$	$23,14 \pm 4,21$	
p		0,139	0,149	0,387	
Поступление	АСТ, Ед/л	$22,46 \pm 6,62$	$23,44 \pm 9,93$	$20,22 \pm 5,99$	0,0-40
Выписка		$29,8 \pm 7,27$	$27,62 \pm 6,39$	$26,86 \pm 7,52$	
p		0,106	0,298	0,795	

При сопоставлении длительности и выраженности синдромов лихорадки и общей инфекционной интоксикации у пациентов сравниваемых групп были получены результаты, приведенные ниже (см. табл. 3, рис. 1).

У пациентов, получавших ПВТ, длительность и выраженность СОИИ была ниже по сравнению с группой не получавших ПВТ.

По длительности лихорадки группы пациентов, получавших энисамия йодид и умифеновир, не отличались. Большая длительность лихорадки выявлена в группе пациентов, не получавших ПВТ ($p < 0,05$). Меньшая длительность фебрильной лихорадки отмечалась в группах пациентов, получавших ПВТ независимо от препарата ($p < 0,05$).

Оценка длительности синдромов поражения респираторного тракта у пациентов из исследуемых групп представлена в табл. 4 и на рис. 1.

Как показано в таблице, статистически значимых различий в длительности ринита, фарингита, ларингита и трахеита у пациентов из групп, получавших энисамия йодид и умифеновир, зарегистрировано не было. У пациентов, не получавших этиотропное лечение, отмечалась большая длительность основных синдромов поражения респираторного тракта ($p < 0,05$).

При изучении данных, описывающих развитие клинической картины, было отмечено развитие риносинусита. Частота поражения придаточных пазух носа различной

выраженности (катаральный или гнойный синусит) на фоне имеющегося ринита представлена в табл. 5 и на рис. 2.

Осложнения в виде катарального синусита развивались у 11,7% пациентов, гнойный синусит — у 5,3% пациентов из всех исследуемых групп. Достоверно большее количество осложнений развивалось у не получавших ПВТ ($p < 0,05$). При этом анализ числа гнойных синуситов в сравниваемых группах показал, что они не регистрировались в группе получавших энисамия йодид.

Оценка лабораторной картины заболевания у пациентов из сравниваемых групп представлена в табл. 6.

Статистически значимых различий при сравнении указанных показателей при поступлении и при выписке получено не было ($p > 0,05$). На всем протяжении исследования нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, применение энисамия йодида у пациентов с ОРВИ (за исключением SARS-CoV-2) в стандартном режиме дозирования 500 мг $\times$ 3 раза в сутки приводило к более выраженным клиническим эффектам по сравнению с группой пациентов, получавших только патогенетическую терапию.

У пациентов, в лечении которых использовался препарат энисамия йодид, отмечались меньшая длительность госпитализации и лихорадочного периода, сокращение длитель-



ности основных симптомов ОРВИ, таких как ринит, фарингит, трахеит и ларингит, при этом анализ числа осложнений в виде гнойных синуситов показал, что они не регистрировались в данной группе пациентов. Эта особенность может быть связана с противовоспалительным эффектом энисамия йодида. Механизмы противовоспалительного действия энисамия йодида, вероятнее всего, связаны с ингибированием экспрессии противовоспалительных генов (циклооксигеназа-1, 2, NF- κ B, TGF β , интерлейкин-1, 6) и увеличением экспрессии и продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в мононуклеарной фракции крови [9].

Более низкая продолжительность госпитализации у пациентов в группе получавших терапию энисамия йодидом, вероятнее всего, была связана с более ранним разрешением СОИИ и меньшей частотой развития поражения придаточных пазух носа.

Выводы

1. Применение противовирусных препаратов в лечении ОРВИ приводит к достоверному сокращению длительности стационарного лечения. Наименьшие сроки госпитализации ($7,32 \pm 0,23$) отмечены у получавших этиотропный препарат энисамия йодид.

2. Применение противовирусных препаратов в лечении ОРВИ достоверно сокращало длительность ($4,47 \pm 0,14$) и выраженность СОИИ ($2,17 \pm 0,07$), общую длительность лихорадки ($2,09 \pm 0,14$) и длительность фебрильной лихорадки ($2,29 \pm 0,12$).

3. У получавших энисамия йодид статистически значимо сокращалась длительность ринита ($3,03 \pm 0,3$), фарингита ($3,81 \pm 0,24$), ларингита ($3,19 \pm 0,19$) и трахеита ($2,29 \pm 0,13$) по сравнению с пациентами из группы не получавших противовирусную терапию.

4. При анализе развития осложнений (поражение придаточных пазух носа) было выявлено, что гнойный синусит не регистрировался в группе получавших энисамия йодид в отличие от других групп терапии.

5. Серьезных НЯ при приеме исследуемых препаратов за период наблюдения отмечено не было. Энисамия йодид продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: лабораторных признаков гепатотоксичности при применении препарата выявлено не было (уровни печеночных трансаминаз не превышали верхнего предела референтных значений). ЛВ

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Ruuskanen O., Meurman O., Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: a study of 105 cases. *Pediatrics*. 1985; 76: 79-83.
2. Касьяненко К. В., Козлов К. В., Мальцев О. В., Лапиков И. И., Гордиенко В. В., Шарабханов В. В., Сорокин П. В., Жданов К. В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3): 290-294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719. [Kasyanenko K. V., Kozlov K. V., Mal'tsev O. V., Lapikov I. I., Gordiyenko V. V., Sharabkhanov V. V., Sorokin P. V., Zhdanov K. V. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (3): 290-294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719. (In Russ.)]
3. Лазарева Н. Б., Журавлева М. В., Пантелеьева Л. Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. *Медицинский совет*. 2016; 4: 68-73. [Lazareva N. B., Zhuravleva M. V., Panteleyeva L. R. ARVI: rational pharmacotherapy from the position of clinical pharmacology. *Meditinskiy sovet*. 2016; 4: 68-73. (In Russ.)]
4. Зарубаев В. В., Слута А. В., Синегубова Е. О. и др. Противовирусная активность энисамия йодида в отношении вирусов гриппа и ОРВИ in vitro на различных клеточных линиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 45-50. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000872. [Zarubayev V. V., Sluta A. V., Sinegubova Ye. O. i dr. Antiviral activity of enisamium iodide against influenza and ARVI viruses in vitro on various cell lines. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (11): 45-50. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000872. (In Russ.)]
5. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 10.11.2022. [State register of medicines. *Rezhim dostupa*: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Ssylka aktivna na 10.11.2022. (In Russ.)]
6. Паевская О. А., Зуевская С. Н., Никифоров В. В. и др. Возможности этиотропной терапии в снижении рисков развития тяжелого или осложненного течения ОРВИ и гриппа. *РМЖ*. 2019; 1 (II): 77-80. [Payevskaya O. A., Zuyevskaya S. N., Nikiforov V. V. i dr. Possibilities of etiotropic therapy in reducing the risks of developing severe or complicated acute respiratory viral infections and influenza. *RMJ*. 2019; 1 (II): 77-80. (In Russ.)]
7. Пшеничная Н. Ю., Булгакова В. А., Волчкова Е. В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (11): 105-109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454. [Pshenichnaya N. Yu., Bulgakova V. A., Volchkova Ye. V. i dr. Review of current and promising areas of antiviral therapy for influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (11): 105-109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454. (In Russ.)]

8. Фролов А. Ф., Фролов В. М., Бухтиарова Т. А., Даниленко В. Ф. Клинические аспекты применения Амизона. Медицинский журнал. 2004; 39 (1): 69-74.
[Frolov A. F., Frolov V. M., Bukhtiarova T. A., Danilenko V. F. Clinical aspects of the use of Amizon. Meditsinskiy zhurnal. 2004; 39 (1): 69-74. (In Russ.)]
9. Зырянов С. К., Бутранова О. И., Гайдай Д. С., Крышень К. Л. Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа. Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 114-124.
[Zyryanov S. K., Butranova O. I., Gayday D. S., Kryshen' K. L. Pharmacotherapy of acute respiratory infections caused by influenza viruses. Terapevticheskiy arkhiv. 2021; 93 (1): 114-124. (In Russ.)]
10. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». Москва, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ); Российское научное медицинское общество терапевтов (РМОТ), 2023.
[Clinical guidelines "Acute respiratory viral infections in adults". Moskva, Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po infektsionnym boleznyam imeni akademika V. I. Pokrovskogo (NASIB); Rossiyskoye nauchnoye meditsinskoye obshchestvo terapevtov (RMOТ), 2023. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Гордиенко Вера Васильевна, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) 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, 4/2; ivanovavmeda@gmail.com

Козлов Константин Вадимович, д.м.н., профессор, временно исполняющий обязанности начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) 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, 4/2; kosttiak@mail.ru

Шедей Анна Алексеевна, обучающаяся 7-го факультета (Факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов) 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, 4/2; sheday_anna@mail.ru

Литвинов Александр Андреевич, слушатель факультета руководящего медицинского состава 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, 4/2; Litvinov23.94@mail.ru

Касьяненко Кристина Валерьевна, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) 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, 4/2; dr.snegur@gmail.com

Мальцев Олег Вениаминович, к.м.н., заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) 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, 4/2; olegdzein-m@mail.ru.

Жданов Константин Валерьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9; zhdanovkv@rambler.ru

Information about the authors:

Vera V. Gordienko, Lecturer at the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ivanovavmeda@gmail.com

Konstantin V. Kozlov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Acting Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; kosttiak@mail.ru

Anna A. Shedey, student of the 7th Faculty (Faculty of training and improvement of civil medical (pharmaceutical) specialists) 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; sheday_anna@mail.ru

Alexander A. Litvinov, student of the Faculty of medical management 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Litvinov23.94@mail.ru

Kristina V. Kasyanenko, Lecturer at the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; dr.snegur@gmail.com

Oleg V. Maltsev, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) 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; 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; olegdzein-m@mail.ru

Konstantin V. Zhdanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director of the Federal State Budgetary Institution Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 9 Professora Popova str., St. Petersburg, 197022, Russia; zhdanovkv@rambler.ru

Поступила/Received 03.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.12.2023

Принята в печать/Accepted 08.12.2023

Первичный гиперальдостеронизм у больной с автономной секрецией кортизола и двусторонними аденомами надпочечников

З. Р. Шафигуллина, <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>, zula183@mail.ru

Н. В. Ворохобина, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

Л. И. Великанова, <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>, velikanova46@gmail.com

С. Б. Шустов, <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>, sbs5555@mail.ru

Ш. М. Асадулаев, <https://orcid.org/0000-0002-1915-1250>, asadulaev@mail.ru

К. А. Баландина, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, ksenya_sautina@mail.ru

Р. К. Галахова, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, SPIN: 1865-2310, rgalakhova@gmail.com

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

Резюме

Введение. Образования коры надпочечников могут обладать смешанной секрецией и продуцировать альдостерон и кортизол. Количество клинических случаев сочетанной секреции альдостерона и кортизола (так называемого синдрома Кушинга) увеличивается. Чаще всего в клинической картине доминируют признаки первичного гиперальдостеронизма с развитием артериальной гипертензии и гипокалиемии, а автономная секреция кортизола не приводит к формированию клинических признаков синдрома Иценко – Кушинга. При обследовании пациентов с образованиями коры надпочечников признаками, позволяющими заподозрить смешанную гормональную секрецию этих образований, являются отсутствие подавления секреции кортизола на фоне ночного теста с 1 мг дексаметазона и размеры образования надпочечника более 2,5 см. При сочетанной продукции альдостерона и кортизола имеется особенность ведения таких пациентов в связи с их склонностью к метаболическим нарушениям, которая заключается в необходимости короткого периода заместительной терапии глюкокортикоидами в послеоперационном периоде при снижении уровня кортизола.

Результаты. В описываемом клиническом случае у пациентки выявлены двусторонние образования коры надпочечников со смешанной секрецией кортизола и альдостерона. Выявленная автономная секреция кортизола не сопровождалась явной клинической картиной, характерной для синдрома Иценко – Кушинга. Однако в связи с тем, что кортизол-ассоциированные заболевания и состояния (артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение веса) демонстрировали отрицательную динамику, был проведен сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен для определения функционально доминирующей стороны поражения, которая могла бы в последующем стать объектом хирургического вмешательства. Учитывая снижение уровня ренина и результат пробы с физиологическим раствором, также был исследован уровень альдостерона в надпочечниковых венах. Первичный гиперальдостеронизм был выявлен случайно с отчетливой латерализацией секреции альдостерона справа.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, автономная секреция кортизола, аденомы коры надпочечников, альдостерон, кортизол.

Для цитирования: Шафигуллина З. Р., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И., Шустов С. Б., Асадулаев Ш. М., Баландина К. А., Галахова Р. К. Первичный гиперальдостеронизм у больной с автономной секрецией кортизола и двусторонними аденомами надпочечников. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 56-59. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.008>

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

Primary hyperaldosteronism in a patient with autonomous cortisol secretion and bilateral adrenal adenomas

Zulfiya R. Shafigullina, <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>, zula183@mail.ru

Natalia V. Vorokhobina, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

Ludmila I. Velikanova, <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>, velikanova46@gmail.com

Sergey B. Shustov, <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>, sbs5555@mail.ru

Shamil M. Asadulaev, <https://orcid.org/0000-0002-1915-1250>, asadulaev@mail.ru

Kseniya A. Balandina, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, kseniya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, SPIN: 1865-2310, rgalakhova@gmail.com

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Background. Formations of the adrenal cortex may have mixed secretion and produce aldosterone and cortisol. The number of clinical cases of combined secretion of aldosterone and cortisol (the so-called Conching syndrome) is increasing. Most often, the clinical picture is dominated by signs of primary hyperaldosteronism with the development of arterial hypertension and hypokalemia, and autonomous cortisol secretion does not lead to the formation of clinical signs of Itsenko – Cushing syndrome. When examining patients with adrenal cortex formations, signs that allow us to suspect mixed hormonal secretion of these formations are the absence of suppression of cortisol secretion against the background of a night test with 1 mg of dexamethasone and the size of the adrenal gland formation is more than 2.5 cm. With the combined production of aldosterone and cortisol, there is a feature of the management of such patients due to their tendency to metabolic disorders, which consists in the need for a short period of replacement therapy with glucocorticoids in the postoperative period with a decrease in cortisol levels.

Results. In the described clinical case, the patient revealed bilateral formations of the adrenal cortex with mixed secretion of cortisol and aldosterone. The revealed autonomous cortisol secretion was not accompanied by a clear clinical picture characteristic of the Itsenko – Cushing syndrome. However, due to the fact that cortisol-associated diseases and conditions (arterial hypertension, impaired glucose tolerance, weight gain) showed negative dynamics, a comparative selective blood sampling from the adrenal veins was carried out to determine the functionally dominant side of the lesion, which could subsequently become the object of surgical intervention. Taking into account the decrease in renin levels and the result of the saline sample, the level of aldosterone in the adrenal veins was also investigated. Primary hyperaldosteronism was detected accidentally with a distinct lateralization of aldosterone secretion on the right.

Keywords: primary hyperaldosteronism, autonomous cortisol secretion, adrenal cortex adenomas, aldosterone, cortisol.

For citation: Shafigullina Z. R., Vorokhobina N. V., Velikanova L. I., Shustov S. B., Asadulaev Sh. M., Balandina K. A., Galakhova R. K. Primary hyperaldosteronism in a patient with autonomous cortisol secretion and bilateral adrenal adenomas. *Lechaschi Vrach*. 2024; 1 (27): 56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.008>

Conflict of interests. Not declared.

Н ачиная с 1979 г. в литературе стали появляться сообщения о том, что некоторые аденомы коры надпочечников могут обладать смешанной секрецией и продуцировать как альдостерон (А), так и кортизол (К) [1]. В ряде исследований показано, что подобная секреция может выявляться у 4–16% больных первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) [2, 3]. Следует отметить, что во всех таких случаях, по данным литературы, в клинической картине доминирует ПГА, а автономная секреция кортизола (АСК) является случайной находкой и не приводит к формированию клинической картины синдрома Иценко – Кушинга [4–6]. Сочетанная опухолевая секреция А и К может приводить к особенностям течения заболевания и ведения таких больных в связи с их склонностью к метаболическим нарушениям, а также с необходимостью короткого периода заместительной терапии глюкокортикоидами в послеоперационном периоде при снижении у пациента уровня К [1, 6, 7]. Сведения о сочетанной гиперпродукции А и К при двусторонних аденомах коры надпочечников в литературе представлены единичными наблюдениями. Так, есть сообщение о пациенте с объемными образованиями в обоих надпочечниках, одно из которых вызывало ПГА, а другое обладало слабой гормональной активностью в отношении К [8]. В описываемом клиническом наблюдении двусторонние аденомы коры надпочечников вызывали АСК без клиники синдрома Иценко – Кушинга, а ПГА не проявлялся типичной клинической картиной и стал случайной находкой при сравнительном селективном заборе крови из надпочечниковых вен (ССЗВК).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка З., 57 лет, обследовалась в центре патологии надпочечников Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) имени И. И. Мечникова в феврале 2018 г.

Поступила с жалобами на головные боли при повышении артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., периодически возникающие боли в поясничной области, обусловленные дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника (ДДЗП).

Из анамнеза известно, что больная страдает артериальной гипертензией (АГ) в течение 3 лет, постоянно принимает амлодипин (5 мг/сут) и метопролол (50 мг/сут). На фоне такого лечения в течение 2 лет были нормальные цифры АД, но в последний год перед госпитализацией 2–3 раза в месяц отмечалось повышение АД до 170/100 мм рт. ст., сопровождавшееся головной болью и беганием «мушек» перед глазами. В это же время у больной выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (гликемия через 2 часа после нагрузки — 9,3 ммоль/л) и прибавка массы тела на 3 кг, при этом индекс массы тела оставался нормальным (24 кг/м²).

В ноябре 2017 г. в ходе планового обследования по поводу ДДЗП при проведении магнитно-резонансной томографии впервые выявлены объемные образования обоих надпочечников. В этом же месяце выполнена мультиспиральная компьютерная томография надпочечников с контрастированием. В левом надпочечнике определялось объемное образование неправильной формы с четкими контурами размером 26 × 41 × 35 мм гиподенсной плотности (от –24 до –9 по шкале денситометрических показателей Хаунсфилда; НУ). При контрастировании в образовании неравномерно повышалась плотность до 19 НУ в центральных отделах и до 42 НУ по периферии. В отсроченную фазу плотностные показатели возвратились к исходным, коэффициент вымывания составил 100%. В теле правого надпочечника выявлено аналогичное гиподенсное образование однородной структуры размером 11 × 19 × 10 мм. Амбулаторно проведено гормональное обследование (табл. 1).

Для дальнейшего обследования и лечения больная направлена в центр патологии надпочечников СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Таблица 1. **Гормональные показатели у больной З. в ноябре 2017 г. [таблица составлена авторами]** / Hormonal indicators in patient Z. in November 2017 [table compiled by the authors]

Показатель, ед. измерения	Результат	Норма
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	5,0	7,9-66,1
Кортизол, нмоль/л	289	150-660
Кортизол, нмоль/л (тест с 1 мг дексаметазона)	155	< 50
Альдостерон, пг/мл	7,2	25-315
Ренин, пг/мл	3,1	2,8-39,9

Таблица 2. **Содержание гормонов в крови и суточной моче пациентки З. [таблица составлена авторами]** / The content of hormones in the blood and daily urine of patient Z. [table compiled by the authors]

Показатель, ед. измерения	Результат	Норма
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	< 5	< 46
Кортизол в 9 часов, нмоль/л	414	138-690
Кортизол в 21 час, нмоль/л	530	70-345
Свободный кортизол суточной мочи, мкг/сут	163,8	20-65
Альдостерон, пг/мл	86,9	10-160
Ренин, пг/мл	2,0	4,7-31,9
Соотношение альдостерон/ренин (АРС)	43,45	0,45-49,65
Метанефрин крови, пг/мл	17,4	0-65
Норметанефрин крови, пг/мл	25,7	0-196

Таблица 3. **Результаты ССЗВК из надпочечниковых вен у больной З. [таблица составлена авторами]** / The results of CVD from the adrenal veins in patient Z. [table compiled by the authors]

Показатель, ед. измерения	Сосуд		
	Нижняя полая вена	Левая надпочечниковая вена	Правая надпочечниковая вена
Кортизол, нмоль/л	391,0	2900,0	3500,0
Альдостерон, пг/мл	98	567,9	4537,0

Из анамнеза жизни известно, что пациентка курит до 10 сигарет в день в течение 35 лет, менопауза — с 52 лет, в репродуктивном возрасте нарушений менструального цикла не отмечает, было 4 беременности, роды — 1, медицинских аборт — 3.

При объективном исследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Частота сердечных сокращений — 68 в 1 мин, АД — 140/80 мм рт. ст. на фоне постоянной антигипертензивной терапии (см. выше). По результатам электрокардиографического обследования отмечались умеренно выраженные диффузные изменения миокарда, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Уровень калия в крови — 3,6 ммоль/л (норма — 3,6-5,5), натрия — 140 ммоль/л (норма — 135-145), хлора — 112 ммоль/л (норма — 98-112). Результаты гормонального обследования приведены в табл. 2.

Продукция кортизола не подавлялась при проведении ночного теста с 1 мг дексаметазона (уровень К составил 488 нмоль/л), после пробы с 2 мг дексаметазона К крови был 418 нмоль/л, свободный К суточной мочи — 158 мкг/сут, а после однодневной пробы с 8 мг дексаметазона уровень К составил 472 нмоль/л. Низкий уровень адренокортикотропного гормона, нарушение суточного ритма секреции К, повышенная экскреция кортизола с мочой, а также результаты проб с 1 мг, 2 мг и 8 мг дексаметазона свидетельствовали о наличии у пациентки АСК. Снижение ренина крови при нормальном уровне А и АРС более характерно для низкорениновой формы гипертонической болезни, чем для ПГА. Но в связи с низким уровнем ренина и уровнем калия в крови на нижней границе нормы у пациентки с АГ было принято решение о проведении пробы с физиологическим раствором. Фоновый уровень А составил 112,1 пг/мл, после нагрузки — 84,9 пг/мл, т. е. находился в так называемой «серой зоне», что не позволяло ни подтвердить, ни отвергнуть диагноз ПГА.

В связи с тем, что у больной с АСК имелись двусторонние объемные образования надпочечников, а кортизол-ассоциированные заболевания и состояния (АГ, нарушенная толерантность к глюкозе) за последний год продемонстрировали отрицательную динамику, было решено провести ССЗВК из надпочечниковых вен для определения функционально доминирующей стороны поражения, которая могла бы в последующем стать объектом хирургического вмешательства. Учитывая снижение уровня ренина и результат пробы с физиологическим раствором, представлялось важным также исследовать содержание А в надпочечниковых венах. Результаты ССЗВК представлены в табл. 3.

Как видно из результатов обследования, функционально доминирующей оказалась опухоль правого надпочечника. При этом в крови, взятой из правой надпочечниковой вены, выявлен очень высокий уровень А, коэффициент латерализации составил 6,5.

Результаты обследования позволили установить диагноз: двусторонние аденомы коры надпочечников, автономная секреция кортизола, первичный гиперальдостеронизм с латерализацией справа. Больной рекомендована правосторонняя супраренэктомия, от которой пациентка отказалась. В дальнейшем связь с ней была утрачена, что не позволило оценить динамику состояния и клинической картины заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай показывает, что смешанная секреция К и А аденомами надпочечников может протекать со стертой клинической картиной, маскирующей ПГА. Результаты обследования пациентки З. свидетельствуют о двусторонней секреции К опухолью с доминированием гормональной секреции аденомой правого надпочечника. Несмотря на отчетливую латерализацию секреции А справа, нельзя исключить гиперпродукцию данного гормона аденомой левого надпочечника, поскольку содержание альдостерона в левой надпочечниковой вене превышало уровень данного гормона в нижней полой вене в 5,8 раза. Также необходимо отметить, что функционально доминирующей стороной в отношении секреции как К, так и А стала аденома правого надпочечника, размеры которой были значительно меньше образования левого надпочечника. По-видимому, при выборе стороны вмешательства по поводу АСК с прогрессированием кортизол-ассоциированных форм патологии необходимо оценивать не только размеры опухолевых образований, но и проводить ССЗВК из надпочечниковых вен для оценки функционально доминирующего образования коры надпочечников, подлежащего хирургическому лечению. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Шифман Б. М., Платонова Н. М., Малашенко Н. В., Трошина Е. А., Романова Н. Ю., Колесникова Г. С. Опухоли надпочечника с сочетанной секрецией альдостерона и кортизола — непростая сумма знакомых элементов. Проблемы эндокринологии. 2019; 2 (65): 113-123. [Shifman B. M., Platonova N. M., Malashenko N. V., Troshina Ye. A., Romanova N. Yu., Kolesnikova G. S. Tumors of the adrenal gland with combined secretion of aldosterone and cortisol — a complex sum of familiar terms. Problemy endokrinologii. 2019; 2 (65): 113-123. (In Russ.)]
2. Bhatt P., Sam A.H., Meeran K.M., Salem V. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. Hormones (Athens). 2019; 3 (18): 307-313.
3. Lau J. H. G., Sze W. C. C., Reznick R. M., Matson M., et al. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism. Clin. Endocrinol. 2012; 2 (76): 182-188.
4. Inoue K., Yamazaki Y., Tsurutani Y., Suematsu S., et al. Evaluation of cortisol production in aldosterone-producing adenoma. Horm. Metabol. Res. 2017; 11 (49): 847-853.
5. Hu Z., Chen X., Shao Y., Luo F.-X., et al. Hypertension with unilateral adrenal aldosterone and cortisol cosecreting adenoma: a case report. J. Clin. Hypertens. 2021; (23): 1987-1991.
6. Yoon V., Heyliger A., Maekawa T., Sasano H., et al. Benign adrenal adenomas secreting excess mineralocorticoids and glucocorticoids. Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2013; 130042. DOI: 10.1530/EDM-13-0042. Epub 2013 Sep 23.
7. Yamada M., Nakajima Y., Taguchi R., Okamura T., et al. KCNJ5 mutations in aldosterone — and cortisol — co-secreting adrenal adenomas. Endocr. J. 2012; 8 (59): 735-741.
8. Lee S. E., Kim J. H., Lee Y. B., Seok H., et al. Bilateral adrenocortical masses producing aldosterone and cortisol independently. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2015; 4 (30): 607-613.

Сведения об авторах:

Шафигуллина Зульфия Рифгатовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; zula183@mail.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; natvorokh@mail.ru

Великанова Людмила Иосифовна, д.б.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; velikanova46@gmail.com

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделом Научно-исследовательского института эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; sbs5555@mail.ru

Асадулаев Шамиль Магомедович, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения рентгенооперационного кабинета в составе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения клиники Петра Великого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; asadulaev@mail.ru

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ksenya_sautina@mail.ru

Галахова Равиля Камильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; rgalakhova@gmail.com

Information about the authors:

Zulfiya R. Shafigullina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; zula183@mail.ru

Natalia V. Vorokhobina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; natvorokh@mail.ru

Ludmila I. Velikanova, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Research Laboratory of Chromatography at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; velikanova46@gmail.com

Sergey B. Shustov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Research Institute of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; sbs5555@mail.ru

Shamil M. Asadulaev, Cand. of Sci. (Med.), doctor for X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment of the X-ray surgery room as part of the Clinic named after Peter the Great at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; asadulaev@mail.ru

Kseniya A. Balandina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ksenya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; rgalakhova@gmail.com

Поступила/Received 11.01.2023

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята в печать/Accepted 17.12.2023

Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей Республики Дагестан

Э. М. Эседов, esedov02.12.35@mail.ru

Ф. Д. Ахмедова, fariza59@mail.ru

Д. С. Акбиева, dina.akbieva@mail.ru

А. С. Абасова, albinadgma@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме

Введение. Периодическая болезнь, или семейная средиземноморская болезнь, — моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется спонтанными возвратными приступами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек — полисерозитов: перитонита, плеврита, синовитов. Основное и наиболее тяжелое его осложнение — системный амилоидоз, в частности, амилоидная нефропатия с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью при отсутствии лечения. Второе осложнение периодической болезни — спаечная болезнь, нередко с развитием тонкокишечной непроходимости и бесплодия. Заболевание наиболее распространено среди представителей древних народов Средиземноморья и чаще встречается у евреев-сефардов, армян, арабов, греков, турок, народов Кавказа.

Результаты. В статье представлены современные подходы к этиопатогенезу, диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни), рассмотрены клинико-генетические аспекты, а также приведены три клинических случая из собственных наблюдений. Изучены национальный состав и семейный анамнез пациентов для выяснения частоты семейных случаев данного заболевания. В группу вошли 26 пациентов в возрасте от 16 до 74 лет, из них 14 мужчин (54%) и 12 женщин (46%), находившихся на обследовании в гастроэнтерологическом отделении ГБУ «Республиканская клиническая больница Республики Дагестан» в период 2011–2021 гг. Все пациенты поступили в отделение в межприступном периоде с жалобами на периодически повторяющиеся приступы интенсивных абдоминальных болей, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой. При проведении общеклинического и лабораторно-инструментального исследования и с учетом данных анамнеза была исключена другая патология и выставлен диагноз «периодическая болезнь» с использованием диагностических критериев клиники Тель Хашомера.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, ген *MEFV*, критерии Тель Хашомера, колхицин.

Для цитирования: Эседов Э. М., Ахмедова Ф. Д., Акбиева Д. С., Абасова А. С. Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей Республики Дагестан. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 60–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.009>

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

The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial Mediterranean fever (periodic illness) in residents of the Republic of Dagestan

Esed M. Esedov, esedov02.12.35@mail.ru

Fariza D. Ahmedova, fariza59@mail.ru

Dina S. Akbieva, dina.akbieva@mail.ru

Albina S. Abasova, albinadgma@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

Background. Periodic illness, or familial Mediterranean fever, is a monogenic hereditary disease with an autosomal recessive mode of inheritance, which is characterized by spontaneous recurrent attacks of fever and aseptic inflammation of the serous membranes — polyserositis: peritonitis, pleurisy, synovitis. Its main and most severe complication is systemic amyloidosis, in particular, amyloid nephropathy

with progressive chronic renal failure in the absence of treatment. The second complication of periodic illness, is adhesive disease, often with the development of small bowel obstruction and infertility. The disease is most common among representatives of the ancient peoples of the Mediterranean and is more common among Sephardic Jews, Armenians, Arabs, Greeks, Turks, Caucasian peoples.

Results. The article presents modern approaches to the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic illness), considers the clinical and genetic aspects, and also presents clinical cases from our own observations. Studied the ethnic composition and family history of patients to find out the frequency of family cases of this disease. The group consisted of 26 patients aged 16 to 74 years, including 14 men (54%) and 12 women (46%), who were examined in the gastroenterology department of the Republican Clinical Hospital of the Republic of Dagestan in the period 2011–2021. All patients were admitted to the department in the interictal period with complaints – of recurrent attacks of intense abdominal pain accompanied by febrile fever. When conducting general clinical and laboratory-instrumental research and taking into account the data of the anamnesis, another pathology was excluded and a diagnosis of «periodic illness» was made using the diagnostic criteria of the Tel Hashomer clinic.

Keywords: autoinflammatory diseases, familial Mediterranean fever, periodic illness, MEFV gene, AA amyloidosis, Tel Hashomer criteria, colchicine.

For citation: Esedov E. M., Ahmedova F. D., Akbieva D. S., Abasova A. S. The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial Mediterranean fever (periodic illness) in residents of the Republic of Dagestan. *Lechaschi Vrach.* 2024; 1 (27): 60–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.009>

Conflict of interests. Not declared.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь (ПБ), — давно известное практикующим медикам и научным исследователям страдание, этиологию и патогенез которого удалось расшифровать лишь в конце XX века [1]. Ответственным за развитие данного заболевания был назван ген *MEFV* (аббревиатура является сокращением от названия болезни — Mediterranean Fever), открытый в 1997 г. Ген расположен на коротком плече 16-й пары хромосом и кодирует белок пирин (маренострин), который является регулятором специфической инфламмы NALP3 — внутриклеточного белкового комплекса, обеспечивающего синтез интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и элиминацию патогенов. Пирин-инфламмосомный комплекс является предиктором развития амилоидоза (преимущественно почек) в 25–40% случаев. К настоящему времени известно более 300 повреждений гена *MEFV*, из них идентифицировано 8 мутаций. С типом мутации ассоциированы клинические проявления, тяжесть течения и прогноз болезни. При ССЛ возможно отсутствие известных мутаций гена *MEFV*. Считается, что пирин является базовым регулятором воспалительного ответа нейтрофилов. Установлено, что при различных нарушениях его продукции, обязанных мутации гена, развивается ССЛ. Ген экспрессируется не в лимфоцитах, а в клетках фагоцитарной системы (нейтрофилах, тучных и дендритных клетках), которые и становятся основным субъектом воспаления, то есть здесь к патогенезу болезни подключены более древние системы воспалительного ответа (врожденный иммунитет). Участие гуморального или Т-клеточного иммунитета носит опосредованный, вторичный характер. Важно отметить, что образование антител (как при аутоиммунных болезнях) не характерно. Рецидивы воспалительных атак генетически детерминированы, запускаются фагоцитами и реализуются путем устойчивой гиперпродукции ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. На этих различиях основывается существующее в настоящее время разграничение аутоиммунных и аутовоспалительных болезней, к числу последних относится и ССЛ. Разгадка ключевой роли провоспалительных цитокинов позволила обнаружить эффективные средства для лечения заболевания, в частности, широко используются препараты современной антицитокиновой терапии [2]. Известно наличие этнической предрасположенности к данной болезни среди лиц определенных этнических групп, что свидетельствует о моногенности и наследственном характере заболевания. С наибольшей частотой ССЛ встречается среди представителей 4 народов: у евреев-сефардов (североафриканские евреи, в XV в. покинувшие Испанию) распространенность заболевания составляет 1:250; у арабов — 1:100, турок — 1:395; армян — 1:90–100 [3]. В России пальма первенства по заболеваемости ССЛ принад-

лежит армянам. При исследовании в Федеральном ревматологическом центре национального состава 23 пациентов с ССЛ большинство (78%) принадлежали к армянской нации, остальные были представителями Северного Кавказа [4]. У большинства больных (до 90%) наиболее частой считается мутация *M694V*, локализуемая в 10-м экзоне гена *MEFV*, которая заключается в замене валина на метионин в 694-м положении и образует гаплотипы A, B, F, G и др. [5]. Именно эта мутация, как считают, сопровождается наиболее тяжелым течением болезни, с частыми рецидивами, интенсивным болевым синдромом, высокой лихорадкой и резистентностью к колхицину [1]. Такие атаки болезни, с нашей точки зрения, фактически являются «цитокиновым штормом», с проявлениями не только системной воспалительной реакции (лихорадки), но и местного воспаления (серозитов и синовитов). В настоящее время существует еще как минимум 7 различных мутаций гена *MEFV*, локализуемых не только в 10-м экзоне, но и в других участках гена. Так, сообщают о выявлении иной, более редкой в России мутации/полиморфизме *R202Q* (2-й экзон) как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии, а также в сочетании с вышеуказанной широко известной мутацией *M694V* (в 10-м экзоне) у представителей семьи крымских татар [6]. Однако описана частая встречаемость гомозиготной мутации *p.R202Q* у 43% пациентов с ССЛ в Турции [6], что может объяснить наличие этой мутации у крымско-татарской семьи и близость описанного семейного варианта ПБ к турецкому. Несмотря на общепринятое название болезни, в котором отражен семейный, наследственный характер патологии, в литературе мы встретили разноречивые данные. Так, например, по результатам исследования, проведенного в Федеральном ревматологическом центре, семейный анамнез по ССЛ был отягощен только у 21,7% пациентов [4], тогда как в Армении этот показатель составляет 48,2% [3]. ССЛ — это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, а значит, для развития ССЛ у ребенка необходимо наличие двух мутантных генов в идентичных локусах парных хромосом у родителей, причем вероятность рождения больного ребенка у «здоровых» носителей мутантного гена составляет 25%, хотя эта закономерность носит статистический, вероятностный характер. Однако по данным ряда авторов, для ССЛ характерна высокая частота развития заболевания у гетерозигот — носителей одной патогенной мутации: такие пациенты составляют от 16% до 33,8%. По данным В. В. Рамеева [2], самая высокая частота гетерозиготного носительства мутантного гена ПБ отмечается среди армян (каждый седьмой) и евреев-сефардов (каждый восьмой). Если в период СССР наибольшее число больных составляли армяне [10], то в XXI веке наибольшее распространение ССЛ

среди населения РФ отмечается среди народностей Северного Кавказа, в том числе среди коренных этносов Дагестана [8]. Поэтому нас интересовало изучение национального состава и семейного анамнеза пациентов с ССЛ для выяснения частоты семейных случаев данного заболевания. В группу вошли 26 пациентов в возрасте от 16 до 74 лет, из них 14 мужчин (54%) и 12 женщин (46%), находившихся на обследовании в гастроэнтерологическом отделении ГБУ «Республиканская клиническая больница Республики Дагестан» в период 2011–2021 гг.

Все пациенты поступили в отделение в межприступном периоде с жалобами на периодически повторяющиеся приступы интенсивных абдоминальных болей, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой. При проведении общеклинического и лабораторно-инструментального исследования и с учетом данных анамнеза была исключена другая патология и выставлен диагноз ПБ с использованием диагностических критериев клиники Тель Хашомера [9]. Длительность заболевания к моменту постановки диагноза составила от 2 до 70 лет, что говорит о поздней постановке диагноза. Национальная принадлежность: аварцы – 6, андйеи – 1, азербайджанцы (этнические турки) – 3, армянин – 1, еврей – 2, иранец – 1, лакцы – 4, лезгины – 3, даргинцы – 3, кумыки – 2.

Выявлены следующие особенности течения:

- в 9 случаях (34,6%) отмечен семейный, а в остальных – спорадический характер болезни;
- в анамнезе у 37 % больных имелись необоснованные оперативные вмешательства, в том числе повторные;
- только 3 пациента уже знали о своем диагнозе, остальным его выставили впервые, несмотря на длительный стаж болезни, что говорит о сохраняющемся у широкого круга врачей недостаточном знании о ССЛ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ССЛ

1. Больная Д. З., 16 лет, аварка.

Болеет с детства, заболевание тогда проявлялось редкими неинтенсивными болями в животе, но в настоящее время отмечает учащение приступов, связанное с пубертатным периодом. Жалобы в момент осмотра на 3–4-дневные приступы абдоминальных болей, сопровождающиеся диареей, тошнотой, рвотой, дизурией, головными или суставными болями и повышением температуры до 38,5 °С. За время приступа теряет в весе до 4–5 кг, боли ничем не купируются, в это время больная полностью теряет аппетит и активность. Частота подобных эпизодов – 1–2 раза в месяц, перед этим за сутки девушка чувствует скорое наступление приступа в виде продрома (появляется чувство напряжения, головная боль, светобоязнь, общая слабость). В межприступный период пациентку ничего не беспокоит, связи с месячным циклом не отмечает, месячные с 12 лет, установились сразу, продолжаются по 4–5 дней.

Семейный анамнез: в семье еще двое детей. Старший брат (20 лет) также с детства страдает подобным заболеванием, в анамнезе 4 операции (аппендэктомия, двукратное рассечение спаек, холецистэктомия). У старшей сестры (18 лет) также отмечаются абдоминальные боли, выраженные в меньшей степени и без температурной реакции.

При молекулярно-генетическом анализе у пациентки выявлена классическая мутация *p.M694V* в гомозиготном состоянии. Назначен колхицин в дозе 1 мг/сутки, с положительным эффектом. Дальнейшее наблюдение в течение года показало урежение частоты приступов до 3–4 раз в год и уменьшение их интенсивности.

2. Больной М. Р., 32 года, отец – азербайджанец (этнический турок), мать – русская.

С детства беспокоят 3-дневные приступы абдоминальных болей, с частотой 3–4 раза в год. В последние 4 года отмечает

учащение приступов, сначала через 2–3 месяца, затем чаще, временами до 2 раз в месяц, 3–4 дневные, с температурной реакцией. Боли не купируются анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, спазмолитиками. Неоднократно госпитализировался в хирургическое отделение с подозрением на острую хирургическую патологию, обнаруживался лейкоцитоз в пределах $16\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ и умеренный выпот в брюшной полости, в области печеночного угла, однако по истечении 2–3 дней после поступления боли самостоятельно проходили, в связи с чем острая хирургическая патология была исключена. Обследовался и лечился в терапевтических стационарах по поводу панкреатита, колита, подозревали онкологическое заболевание (периодически во время приступов абдоминальных болей и лихорадки по данным УЗИ выявляли асцит в брюшной полости).

Семейный анамнез: имеет здоровую сестру, но у двоих ее детей (племянников пациента) с детства выявлена ССЛ. Дети самого пациента здоровы. При молекулярно-генетическом исследовании получен отрицательный результат, однако выяснено, что не весь ген подвергся секвенированию, а только лишь 10-й экзон, в котором локализуется 90% мутаций, но в данном случае возможна более редкая мутация этого гена, входящая в состав остальных 10%. Диагноз был выставлен клинически, с использованием диагностических критериев клиники Тель Хашомера, назначено лечение колхицином по 1 мг в сутки, на фоне которого отмечался отчетливый положительный эффект.

3. Больной А. А., 22 года, кумык.

Беспокоят 2–3-дневные приступы абдоминальных болей, сопровождающиеся температурной реакцией до 39–40 °С. С детства отмечает редкие боли в животе (1–2 раза в год), неинтенсивного характера. По этому поводу родители к врачам не обращались, так как у старшего брата (на 8 лет старше) также отмечались подобные боли. В течение последних 4 лет (с 18 лет) отмечает учащение болевых приступов до 1 раза в месяц, боли стали интенсивными, сопровождались подъемом температуры и приобрели регулярный характер. Наступление приступа болевой ощущается заранее, появляется продром (слабость, ломота в теле, утомляемость). 2 года назад, в возрасте 20 лет, больной подвергся хирургическому вмешательству – аппендэктомии, так как при обследовании во время очередного приступа отмечался лейкоцитоз до $27 \times 10^9/\text{л}$, высокая скорость оседания эритроцитов и другие проявления острофазового ответа. Несмотря на проведенную операцию, болевой приступ возобновился в послеоперационном периоде еще во время пребывания в больнице. С этого времени приступы сохранялись в прежнем ритме, пока 2 месяца назад по совету знакомого терапевта больной не провел молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV*. Анализ выявил наличие патологического генотипа *MEFV*: гомозиготную мутацию *p.R761H*, в результате которой в белковом продукте гена – пирине произошла замена аргинина на гистидин в 761-м положении. Дефектный ген продуцирует дефектный белок, который провоцирует системную и местную воспалительную реакцию.

В течение двух месяцев больной получает колхицин в дозе 1 мг в сутки, с этого времени приступов не отмечает.

Интересен семейный анамнез пациента. Родители не являются родственниками, здоровы. В семье еще двое детей, мальчики. Старший брат (30 лет) в настоящий момент также принимает колхицин, с положительным эффектом. Средний брат здоров. Из других членов семьи болеет тетя (родная сестра матери, в анамнезе у нее несколько операций), бабушка по линии матери, ее родные сестра и старший брат, а также его дочь (двоюродная тетя пациента). Последняя также обследовалась, диагноз ССЛ был подтвержден молекулярно-генетическим анализом (данные не представлены). У других членов семьи анализ не проводился, однако в последние 4–5 лет все принимают колхицин, сначала пробно, по совету того же знакомого врача,

затем, видя четкий положительный эффект, расценили это как подтверждение наличия заболевания (один из больших критериев Тель Хашомера). С учетом того, что пациент является гомозиготой, вероятно, оба его родителя были гетерозиготными носителями патологического гена, который проявился в третьем поколении в виде заболевания у двух детей из трех, что говорит о высокой пенетрантности гена. В свою очередь во втором поколении также имеются больные члены семьи (родная и двоюродная тети пациента), а в первом поколении все три члена семьи (бабушка, ее сестра и брат) были больны ССЛ. Данный пример интересен тем, что содержит описание заболевания у нескольких членов трех поколений одной семьи коренной дагестанской национальности — кумыков. Таким образом, нами установлено, что, несмотря на общепринятое название — «семейная средиземноморская лихорадка», частота семейных случаев не так уж велика и составляет 34,6% (треть) от общего количества больных, а значит, большая часть пациентов относится к спорадическим мутациям, возможно, не имеющим наследственный, семейный характер. Для сравнения, этот показатель в Армении составляет 47%, то есть у половины пациентов армянской национальности отмечается семейный характер данной патологии. По национальному составу среди пациентов изучаемой группы были представлены как почти все коренные национальности Дагестана (кроме табасаранцев, рутульцев, агульцев), так и представители других этнических групп — 7 человек, 27% (евреи, армяне, азербайджанцы — этнические турки и иранцы). Наибольший удельный вес имели аварцы, включая андийца, их группа составила 7 человек. Однако, учитывая малую численность группы, невозможно с большой вероятностью утверждать о большем или меньшем этническом вкладе в заболеваемость ССЛ какой-либо определенной национальности, этот вопрос требует дальнейшего изучения. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Чегаева Т. В., Богданова М. В., Моисеев С. В. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (2): 18–26.
[Rameyev V. V., Kozlovskaya L. V., Chegayeva T. V., Bogdanova M. V., Moiseyev S. V. Modern concepts of periodic illness and clinical guidelines for diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2018; 27 (2): 18–26. (In Russ.)]
2. Рамеев В. В., Богданова М. В., Тао П. П., Федоров Е. С., Салугина С. О. и соавт. Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (3): 59–68.
[Rameyev V. V., Bogdanova M. V., Tao P. P., Fedorov Ye. S., Salugina S. O. i soavt. Modern approaches to the treatment of colchicine-resistant periodic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017; 26 (3): 59–68. (In Russ.)]
3. Амарян Г. Г., Саркисян Т. Ф., Айрапетян А. С. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван: Медицинский комплекс «Арабкыр», 2012.
[Amaryan G. G., Sarkisyan T. F., Ayrapetyan A. S. Familial Mediterranean fever in children (periodic illness): clinical and genetic aspects. Handbook. Yerevan: Meditsinskiy kompleks "Arabkir", 2012. (In Russ.)]
4. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017; 11 (2): 34–40.
[Fedorov Ye. S., Salugina S. O., Kuz'mina N. N. Familial Mediterranean fever in Russia (experience of the Federal Rheumatological Center). Sovremennaya revmatologiya. 2017; 11 (2): 34–40. (In Russ.)]

5. Рамеев В. В., Лысенко (Козловская) Л. В., Богданова М. В., Моисеев С. В. Аутовоспалительные заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 4: 49–60.
[Rameyev V. V., Lysenko (Kozlovskaya) L. V., Bogdanova M. V., Moiseyev S. V. Autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020; 4: 49–60. (In Russ.)]
6. Федоров Е. С., Салугина С. О., Желябина О. В., Елисеев М. М., Ивановский С. В. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у представителей двух поколений одной крымско-татарской семьи. Педиатрия. 2018; 97 (3): 83–91.
[Fedorov Ye. S., Salugina S. O., Zhelyabina O. V., Yeliseyev M. M., Ivanovskiy S. V. Familial Mediterranean fever (periodic illness): the course of the disease in representatives of two generations of the same Crimean Tatar family. Pediatriya. 2018; 97 (3): 83–91. (In Russ.)]
7. Ozturk A., Ozeakar B., Ekim M., Akar N. Is MEFV gene Arg 202Gln A disease-causing mutation? Turk. J. Med. Sci. 2008; 38 (3): 205–208.
8. Эседов Э. М., Меджидова Р. А., Ахмедова Ф. Д. Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала). Вестник ДГМА. 2019; 30 (1): 61–66.
[Esedov E. M., Medzhidova R. A., Akhmedova F. D. The problem of diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever in Dagestan (literature review and analysis of our own material). Vestnik DGMa. 2019; 30 (1): 61–66. (In Russ.)]
9. Жолобова Е. С., Сейланова Н. Г., Крутихина С. Б. Семейная средиземноморская лихорадка: новый взгляд на терапию древнего заболевания. Педиатрия. 2017; 96 (6): 165–172.
[Zhlobova Ye. S., Seylanova N. G., Krutikhina S. B. Familial Mediterranean fever: a new look at the therapy of an ancient disease. Pediatriya. 2017; 96 (6): 165–172. (In Russ.)]
10. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. М.: Медицина, 1973.
[Vinogradova O. M. Periodic illness. M.: Meditsina, 1973. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Эседов Эсед Мутагирович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; esedov02.12.35@mail.ru
Ахмедова Фариза Джонридовна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; fariza59@mail.ru
Акбиева Дина Саликовна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; dina.akbieva@mail.ru
Абасова Альбина Серажудиновна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; albinadgma@mail.ru

Information about the authors:

Esed M. Esedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; esedov02.12.35@mail.ru
Fariza D. Ahmedova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; fariza59@mail.ru
Dina S. Akbieva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; dina.akbieva@mail.ru
Albina S. Abasova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; albinadgma@mail.ru

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята в печать/Accepted 30.11.2023

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



Про инфекционные заболевания

- Вариант вируса свиного гриппа H1N2 обнаружен у пациента с признаками острого респираторного заболевания (ОРЗ). По данным представителей здравоохранения Великобритании, прежде эти штаммы не были зафиксированы в качестве возбудителя ОРЗ. Пандемия вируса H1N1 в 2009 году стала крупнейшей вспышкой гриппа в XXI веке: согласно результатам анализа *The Lancet*, потери оценивались в значениях от 151 от 575 тысяч смертей.

- Постковидный синдром (long COVID) привлек значительное внимание многих исследователей, однако об аналогичном явлении, наблюдающемся после перенесенной респираторной инфекции другой этиологии, известно значительно меньше. В журнале *The Lancet's Eclinical Medicine* были опубликованы результаты исследования пациентов, столкнувшихся с хроническими симптомами после перенесенного ОРЗ, отрицательного на COVID-19. Авторы работы утверждают, что длительные симптомы после перенесенной некоронавирусной инфекции (простуды, гриппа, пневмонии и др.) часто остаются без медицинского внимания.

- В конце прошлого года Роскачество в замороженных полуфабрикатах целого ряда производителей обнаружило патогенные организмы: среди них листерии, сальмонеллы и кишечные палочки. И хотя информация о последних является широкодоступной и в целом не вызывает удивления, то упоминание о листериях встречается реже — подробнее об этой инфекции можно узнать на нашем портале в материале «Чем опасен листериоз?».

- Также любопытно отметить новые данные из журнала *Cell* о патогенезе туберкулеза, в частности о корд-факторах, обуславливающих патогенность, контагиозность и антибиотикорезистентность микобактерий туберкулеза.

На сайте представлены результаты крупного мультицентрового исследования из журнала *JAMA* о наиболее эффективной стратегии «деколонизации» в профилактике стафилококковой инфекции у критически тяжелых пациентов в ОРИТ.



Немного о психиатрии

Многие люди в течение жизни сталкиваются с травмирующими событиями, но, по актуальным оценкам, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается только в 25-35% случаях. На нашем интернет-портале представлен анализ поведенческих и биологических факторов, определяющих предрасположенность к развитию ПТСР и проявляющихся в реактивности глюкокортикостероидного ответа рецепторов (по данным из журнала *Biological Psychiatry*).

Новые возможности диагностики с помощью искусственного интеллекта на этот раз были продемонстрированы на примере шизофрении (!). Для анализа ответов авторы исследования использовали ИИ-алгоритмы языковых моделей, обученных пониманию смысла слов на различных текстовых сообщениях в интернете. С помощью ИИ оценивался показатель предиктивности слов, названных участниками двух групп (основной и контрольной), — предиктивность была ниже в группе пациентов с шизофренией, чем в контрольной группе. Эта разница была более выражена при наличии более тяжелых симптомов.



Новые гипотезы о сахарном диабете

Метформин является одним из основных препаратов первой линии в лечении сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). Неоднократно сообщалось о дополнительных положительных свойствах этого препарата, в том числе в контексте снижения риска развития когнитивных расстройств. Как отмена терапии может повлиять на когнитивные функции пациента? По результатам нового исследования из журнала *JAMA*, отмена терапии метформином увеличивала риск развития деменции у пожилых пациентов с СД 2 типа на 21% (представленная связь не зависела от уровня гликированного гемоглобина A_{1c} и необходимости в терапии инсулином).

Исследователи из Национального Тайваньского университета изучили вопрос влияния выраженности СД 2 типа на исходы колоректального рака — у пациентов с осложненным СД 2 типа наблюдалось

статистически значимое ухудшение прогноза — как по показателям общей выживаемости (на 85%), так и со стороны специфической онкологической выживаемости (на 41%). Пациенты с СД 2 типа характеризовались более высокой частотой рецидивов.

Базовая рекомендация для пациентов с СД 2 типа заключается в ограничении употребления сахара. Согласно новым представлением, в журнале *Mayo Clinic Proceedings* были опубликованы результаты исследования, в соответствии с которыми таким пациентам также следует ограничить и употребление соли.



Про экологию

Куда отправляются просроченные медикаменты? В канализацию или на свалку, не перерабатываясь должным образом. А в результате активные вещества или их метаболиты возвращаются в окружающую среду, попадают в почву, грунтовые воды, после чего могут оказаться в стакане с водой каждого из нас. Именно поэтому фармпроизводителям стоит работать над экологизацией формул своих препаратов или хотя бы брать на себя просветительскую функцию в вопросах экологичной утилизации неиспользованных лекарств. К примеру, проект «Экофармацевтика» компании «Буарон», запущенный в конце 2021 года, реализован с целью повлиять на повседневную жизнь россиян и предоставить потребителям возможность самим внести свой вклад в заботу о природных ресурсах. В специальные боксы каждый желающий может отнести просроченные или ненужные лекарства для того, чтобы в дальнейшем они были грамотно утилизированы. За несколько лет существования проекта в Москве удалось собрать около 2 тонн упаковки от лекарственных препаратов с остатками содержимого. Это значит, что окружающая природа меньше пострадает от случайного выброса медицинских отходов с бытовым мусором, а используемые для упаковки картон и пластик уже смогли стать предметом вторичной переработки.

Подготовил Илья Левашов

«Лечащий врач» активно осваивает новые пространства и форматы. Теперь у нас есть телеграм-канал

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



Уринал[®] АКТИВ

Комплексная защита мочевого пузыря



Европейское качество и благоприятный профиль безопасности



Содержит 4 компонента, широко применяющихся для поддержания здоровья мочевыделительной системы



Содержит рекомендуемую суточную дозировку витамина D3 – 5 мкг*



Может применяться совместно с антибиотиками

Уринал[®] Актив может применяться короткими курсами 7-14 дней



Экстракт берёзы

D-манноза



* Согласно Приложению 2 к техническому регламенту Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (ТР ТС 022/2011)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

POS-20251222-2110

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЭТОРЕЛЕКС®

ЭТОРИКОКСИБ

ГИБКОЕ УСТРАНЕНИЕ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ



заболевание	Остеoarтроз	дозировка	30 мг	60 мг	длительность	6–12 недель
	Ревматоидный артрит		60 мг	90 мг		12 недель
	Анкилозирующий спондилит		60 мг	90 мг		12 недель
	Острая боль в стоматологии		90 мг			не более 3 дней
	Хроническая боль в нижней части спины ²		60 мг			не более 12 недель
	Подагрический артрит		120 мг			не более 8 дней

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭТОРЕЛЕКС®

Торговое наименование: Эторелекс® РУ; ЛП-№ (001277-(РГ-РУ) МНН: эторикоксиб.

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Код АТХ: M01AH05.

Лекарственная форма и дозировки: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; эторикоксиб 30мг, 60мг, 90 мг, 120 мг.

Фармакологические свойства: Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в терапевтических концентрациях блокирует синтез простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; беременность, период грудного вскармливания, тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); детский возраст до 16 лет; воспалительные заболевания кишечника; хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA); неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт.ст.; подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; подтвержденная гиперкалиемия; прогрессирующие заболевания почек. **Способ применения и дозы:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат Эторелекс® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом, 1 раз в день.

Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИЙ И ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



Адрес завода:

АО «Фармасинтез»
664040, Россия,
г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184.
Тел.: +7 (3952) 55-03-55,
info@pharmasyntez.com

- ОХЛП Эторелекс®; <https://portal.eaeunion.org/>, ЛП-№ (001277-(РГ-РУ)
- Листок-вкладыш препарата Эторелекс®, <https://grls.rosminzdrav.ru/>
- Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Неврология, нейропсихология, психосоматика. 2009;1:67-73.
- Разрешительное письмо на использование логотипа Платиновая Уния XXII

РЕКЛАМА