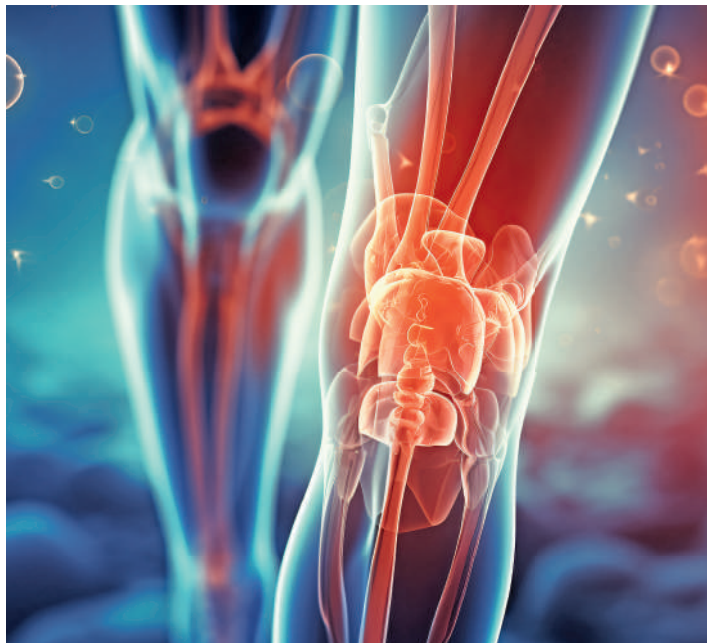


Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 2 2024



РЕВМАТОЛОГИЯ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

• Синдром Когана с системными проявлениями • Полиморфные маркеры генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями • Опыт лечения энтезопатий методикой локальной инъекционной терапии

• Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни • Развитие злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени • Функциональная изжога: диагностика и лечение • Современный взгляд на проблему констипации • Рацион питания у пациентов с IgA-нефропатией

Страничка педиатра

• Состав тела и антропометрические показатели детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела • Острый бронхит и внебольничная пневмония у детей: диагностика и выбор антибактериальной терапии

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

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 № 2 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 — 13.02.2024 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 № 2 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, Dobrolyubovapr-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 — 13.02.2024

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. Vengerev**, 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, ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. 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 № 2 2024

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

Новости
News
Ревматология. Боль
Rheumatology. Pain

6 Достижения, события, факты
6 Achievements, developments, facts
7 Синдром Когана с системными проявлениями/ Н. А. Морова, Ю. В. Арбузова
7 Cogan syndrome with systemic manifestations/ N. A. Morova, Yu. V. Arbuzova
12 Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями/ Г. К. Каримова, И. В. Зорин
12 Characterization of polymorphic markers of endothelial dysfunction genes in secondary nephropathies in children with rheumatic diseases/ G. K. Karymova, I. V. Zorin
17 Опыт лечения энтезопатий методикой локальной инъекционной терапии/ А. В. Сертакова
17 Experience in the treatment of enthesopathies by the method of local injection therapy/ A. V. Sertakova
21 Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки/ Д. Н. Тарасова, В. В. Скворцов, Б. Н. Левитан
21 Transcranial electrical stimulation in the treatment of peptic ulcer/ D. N. Tarasova, V. V. Skvortsov, B. N. Levitan
25 Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость пациентов с циррозом печени/ В. В. Петкай, Е. Н. Бессонова, В. В. Бредер, М. А. Анашкина
25 The incidence of malignant tumors in patients with liver cirrhosis and the impact of the development of hepatocellular carcinoma on the overall survival of patients with cirrhosis/ V. V. Petkau, E. N. Bessonova, V. V. Breder, M. A. Anashkina
Гастроэнтерология.
Гепатология
Gastroenterology. Hepatology


31 Функциональная изжога: проблемы диагностики и лечения/

В. А. Ахмедов, Г. Р. Бикбавова, М. С. Цыбулькина

31 Functional heartburn: problems of diagnosis and treatment/

V. A. Akhmedov, G. R. Bikbavova, M. S. Tsibulkina

36 Современный взгляд на проблему констипации/ К. А. Шемеровский,

Р. К. Кантемирова, П. В. Селивёрстов

36 A modern view of the problem of constipation/ К. А. Shemerovskii,

R. K. Kantemirova, P. V. Seliverstov

43 Особенности рациона питания у пациентов с IgA-нефропатией**и целиакийными антителами в крови/ М. Е. Манцаева, А. Г. Борисов,**

С. В. Чернавский, А. А. Стремоухов

43 Features of the diet in patients with IgA nephropathy and celiac**antibodies in the blood/ М. Е. Mantsaeva, А. G. Borisov, S. V. Chernavsky,**

А. А. Stremoukhov

Страничка педиатра

Pediatrician's page

48 Состав тела и антропометрические показатели детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 38-40 недель**постконцептуального возраста/ Е. Л. Пинаева-Слыш, В. А. Скворцова,**

Т. Э. Боровик, М. А. Басаргина, Е. П. Зими́на, О. Л. Лукоянова,

М. С. Илларионова, Н. А. Харитонова

48 Body composition and anthropometric parameters of premature infants with very low and extremely low body weight at full-term age**(38-40 weeks post-conceptual age)/ Е. L. Pinaeva-Slysh, V. A. Skvortsova,**

T. E. Borovik, M. A. Basargina, E. P. Zimina, O. L. Lukoyanova,

M. S. Illarionova, N. A. Kharitonova

55 Актуальные вопросы диагностики и выбора эффективной**антибактериальной терапии острого бронхита и внебольничной****пневмонии у детей/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Т. А. Колпакова,**

А. В. Васюнин, В. Г. Кузнецова

55 Current issues in diagnosis and selection of effective antibacterial**therapy for acute bronchitis and community-acquired pneumonia****in children/ Е. I. Krasnova, V. V. Provorova, T. A. Kolpakova, A. V. Vasyunin,**

V. G. Kuznetsova

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



О новых тенденциях в кардиологии

Важную особенность диагностики артериальной гипертензии отметили на последней сессии Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА): у пациентов с повышенными уровнями артериального давления (АД) в лежачем положении отмечается повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности и преждевременной смерти, в том числе в тех случаях, когда уровень АД в положении сидя находится в референсных значениях.

Сердечно-сосудистые заболевания нередко протекают одновременно с патологией почек и метаболическими болезнями, такими как сахарный диабет 2-го типа и ожирение, что значительно увеличивает риски сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Ассоциация АНА предложила использование нового клинического понятия, соответствующего коморбидному течению этих заболеваний, — сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром.

Канадским сердечно-сосудистым сообществом была предложена новая классификация, предполагающая разделение процесса на 4 клинических стадии и основанная на степени поражения миокарда. Экспертный совет заключил, что актуальные классификации обладают несомненной клинической пользой, однако не учитывают особенностей повреждения миокарда на тканевом уровне. Новый вариант предоставляет более дифференцированный подход к определению ИМ, а также улучшает понимание острых атеротромботических процессов.

Неожиданный способ помощи пациентам с остановкой сердца был опробован в Каролинском институте: автоматические наружные дефибрилляторы (АНД) доставляли с помощью дронов. Этот способ позволяет быстро доставлять устройство

на место сердечно-сосудистой катастрофы до прибытия реанимационной бригады. По результатам всестороннего анализа авторы сообщают об эффективной работе системы доставки АНД вне зависимости от времени суток.



О педиатрии

Ожирение — эта проблема теперь актуальна и в педиатрии. Поэтому полным ходом идет изучение паттернов пищевого поведения у детей. Согласно результатам, опубликованным в журнале *Appetite*, такие паттерны можно разделить на 4 категории: «типичный» (44%), «жадный» (22%), «счастливый» (18%) и «суетливый» (16%). Результаты данной работы позволят более легко идентифицировать наиболее эффективные практики кормления с учетом индивидуальных особенностей ребенка.



Все гениальное — просто?

Представлен новый, простой и доступный способ снижения риска развития внутрибольничной пневмонии у госпитализированных пациентов — и этим способом оказалась обычная чистка зубов. Подобные открытия, демонстрирующие эффективные и в то же время экономически доступные методы превентивной медицины, — большая редкость. Не использование новых препаратов, не разработка медицинских устройств, а простая бытовая процедура продемонстрировала свою значимую роль.

Хорошо известно, что перед физическими тренировками необходимо размяться. Но что именно происходит с организмом и мышцами во время разминки? Более высокая зависимость скелетных мышц от температуры позволяет им быстрее сокращаться даже после небольшой разминки и лучше сохранять энергию в тех ситуациях, когда их активность не требуется (чувствительность сердечной мышцы, наоборот, в меньшей мере зависит от температуры, поскольку поддержка постоянного сердечного ритма должна осуществляться вне зависимости от температуры). Таким образом, на уровне молекулярной организации мышечной ткани «разминка», т. е. повышение температуры, способствует более эффективной работоспособности.

Исследователи из *JAMA Network Open* рассчитали потенциальный положительный эффект при отказе от курения для

людей старше 35 лет и получили следующие результаты: снижение риска смерти, ассоциированной с курением, на 90% в том случае, если отказ от вредной привычки был до 45 лет; снижение риска на 66%, если отказ произошел в возрастном диапазоне 45-64 лет. Долгосрочные последствия для здоровья у молодых курильщиков являются ключевым моментом в пропаганде здорового образа жизни и отказа от курения. Также представленные данные являются отличной контраргументацией для курильщиков в более старшем возрасте, считающих, что «отказываться от курения уже поздно».



Самолечение и ответственность

Концепции самостоятельного и ответственного лечения (self-care), разработанной Всемирной организацией здравоохранения, уже 55 лет. Этой дате было посвящено общероссийское национальное исследование, проведенное в ноябре этого года Союзом «Национальная фармацевтическая палата» и Петербургским союзом врачей по инициативе Ассоциации индустрии товаров для здоровья. Цель — определить отношение врачей и фармацевтов к данной концепции. В проекте приняли участие 1700 фармработников и 1600 врачей различных специальностей. Оказалось, что сегодня уже более 99% врачей считает самостоятельность потребителей в принятии решений, касающихся собственного здоровья, допустимой в тех или иных случаях (в 2022 году таких было всего 74%). По мнению опрошенных врачей, пациент может самостоятельно оказать первую помощь при небольших ушибах и порезах (11,5% врачей), облегчить боль в спине, суставах, головную боль (9,3%), подобрать средства от легкой простуды (8,6%), аллергии при ранее установленном диагнозе (8,4%) и других состояниях, не требующих обращения к доктору. Только 0,5% врачей считает недопустимым ни при каких обстоятельствах самостоятельный выбор пациентами лекарственных препаратов.

Подготовил Илья Левашов

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

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



Синдром Когана с системными проявлениями

Н. А. Морова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0003-692X>, nataliya-morova@yandex.ru

Ю. В. Арбузова², <https://orcid.org/0000-0002-6952-9100>, arbuzova_yulya@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3

Резюме

Введение. Синдром Когана — системный васкулит с переменным поражением артерий. Заболевание редкое, истинная распространенность неизвестна. Характерно поражение глаз, потеря слуха, вестибулярные нарушения. Выделяют типичный и атипичный синдром Когана. Для типичного характерно сочетание двустороннего кератита с вестибулярными нарушениями и потерей слуха. Атипичный выделяют при других вариантах поражения глаз или слуха и в тех случаях, когда глазные и аудиовестибулярные симптомы разделены во времени интервалом более чем два года. Системные проявления встречаются чаще при атипичном синдроме. Существуют разные теории развития заболевания. В настоящее время наиболее популярна аутоиммунная теория, в соответствии с которой в основе синдрома Когана лежит аутоиммунный васкулит наиболее васкуляризированных слоев глаза, внутреннего уха и других органов. Поиск иммунных маркеров при синдроме Когана привел к обнаружению антител к антигенам внутреннего уха, роговицы, антиэндотелиальных антител, однако их диагностическая ценность не велика. Иммунных маркеров, позволяющих с уверенностью поставить диагноз, пока не обнаружено.

Цель работы. Представить описание случая пациентки с синдромом Когана с системными проявлениями.

Результаты. Мы наблюдали пациентку 37 лет с синдромом Когана. Диагноз поставлен на основании наличия острого конъюнктивита, острой двусторонней сенсоневральной тугоухости, головокружения. Развитию этих симптомов предшествовало появление лихорадки, артралгий, миалгий. Конъюнктивит и поражение органа слуха возникли одновременно. Имели место системные проявления (полисерозит, пневмонит, эрозивный колит с синдромом мальабсорбции, абдоминальная лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения). Особенностью случая стала очень ранняя диагностика (через неделю от начала заболевания), что определило достижение хорошего и быстрого эффекта терапии (в течение первой недели лечения). Лечение включало в себя глюкокортикоиды, пульс-терапию циклофосфамидом. При обследовании через месяц все симптомы полностью купированы.

Заключение. Ранняя диагностика и своевременно назначенное лечение синдрома Когана позволяют достичь полного купирования проявлений синдрома, предотвратить развитие глухоты.

Ключевые слова: синдром Когана, системный васкулит, конъюнктивит, тугоухость, системные проявления, глюкокортикоиды, циклофосфамид.

Для цитирования: Морова Н. А., Арбузова Ю. В. Синдром Когана с системными проявлениями. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 7-11. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.001>

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

Cogan syndrome with systemic manifestations

Nataliya A. Morova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0003-692X>, nataliya-morova@yandex.ru

Yuliya V. Arbuzova², <https://orcid.org/0000-0002-6952-9100>, arbuzova_yulya@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenin Street, Omsk, 644099, Russia

² Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia

Abstract

Background. Cogan syndrome is a rare systemic vasculitis with variable arterial involvement. Its true prevalence is unknown. It is characterized by ocular symptoms, hearing loss, vestibular dysfunction. Cogan syndrome can be classified as typical or atypical. Typical syndrome is characterized by a combination of bilateral keratitis with hearing loss and vestibular dysfunction. Atypical syndrome includes other types of eye or hearing damage and cases when the interval separating these symptoms onset exceeds 2 years. Systemic manifestations are more common in atypical Cogan syndrome. There are different theories about the development of the disease. Currently, the most popular autoimmune theory is that Cogan syndrome is based on autoimmune vasculitis of the most vascularized layers of the eye, inner

ear and other organs. The search for immune markers in Cogan syndrome led to the discovery of antibodies to antigens of the inner ear, cornea, and antiendothelial antibodies, but their diagnostic value is not great. Immune markers that allow a confident diagnosis have not yet been discovered.

Objective. Report a case of the Cogan syndrome with systemic manifestations in a female patient.

Results. We present the clinical case of Cogan syndrome in a 37-year-old patient. The disease was diagnosed based on the presence of acute conjunctivitis, acute bilateral sensorineural hearing loss, dizziness. These symptoms were preceded by fever, arthralgia, myalgia, diarrhea. Conjunctivitis and audiovestibular symptoms appeared at the same time. Additionally, the patient exhibited systemic manifestations such as polyserositis, pneumonitis, erosive colitis with malabsorption syndrome, abdominal lymphadenopathy, anemia, thrombocytopenia. The notable aspect of the case was a very early diagnosis (a week after the onset of the disease). This factor determined the achievement of a good and rapid response to treatment within the first week. Treatment included glucocorticoids, pulse cyclophosphamide therapy. Within a month, all symptoms were completely resolved.

Conclusion. Early diagnosis and timely treatment of Cogan syndrome makes it possible to completely relieve symptoms of the syndrome and prevent deafness.

Keywords: Cogan syndrome, system vasculitis, conjunctivitis, hearing loss, systemic manifestations, glucocorticoids, cyclophosphamide.

For citation: Morova N. A., Arbuzova Yu. V. Cogan syndrome with systemic manifestations. *Lechaschi Vrach.* 2024; 2 (27): 7-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.001>

Conflict of interests. Not declared.

В 1945 г. американский офтальмолог Дэвид Коган описал четыре случая сочетания двустороннего кератита с вестибулярными нарушениями и потерей слуха [1]. Синдром вошел в литературу под названием «синдром Когана». Приоритет Д. Когана в описании синдрома сомнителен, так как подобное сочетание (интерстициальный кератит и синдром Меньера) было представлено Р. Морганом и С. Баумгартнером ранее, в 1934 г. [2].

В последующие годы в литературе появились описания сочетания зрительных, слуховых и вестибулярных расстройств, отличающихся от описанных Д. Коганом. В 1980 г. Б. Хайнс с соавт. описали результаты наблюдения и лечения 13 таких пациентов и предложили называть подобные сочетания атипичным синдромом Когана [3]. Диагноз атипичной формы синдрома может быть выставлен, если:

1) присутствуют другие варианты поражения глаз (конъюнктивит, увеит, склерит, эписклерит, блефарит);

2) типичные офтальмологические нарушения возникли в сочетании с нарушениями слуха и/или вестибулярными симптомами, не характерными для болезни Меньера;

3) глазные и аудиовестибулярные симптомы разделены во времени интервалом более чем два года.

Заболевание относят к системным васкулитам с вариантным поражением сосудов, что объясняет спектр и вариабельность клинических проявлений. Для классического синдрома Когана

характерно сочетание интерстициального кератита, аудиовестибулярных расстройств с симптомами болезни Меньера и прогрессирующего снижения слуха. Офтальмологические симптомы легче подвергаются регрессу. Необратимая глухота при отсутствии лечения развивается практически всегда в течение 1-3 месяцев [4, 5].

Существуют разные теории развития заболевания. В настоящее время наиболее популярна аутоиммунная теория, в соответствии с которой в основе синдрома Когана лежит аутоиммунный васкулит наиболее васкуляризированных слоев глаза, внутреннего уха и других органов [6]. Поиск иммунных маркеров при синдроме Когана привел к обнаружению антител к антигенам внутреннего уха, роговицы, антиэндотелиальных антител [7], однако их диагностическая ценность не велика. Иммунных маркеров, позволяющих с уверенностью поставить диагноз, пока не обнаружено. Системные проявления встречаются у 80% пациентов с синдромом Когана [8], чаще при атипичном синдроме, при котором клиника более вариабельна.

Поданным клиники Мейо [9] наиболее часто встречаются головная боль (40%), лихорадка (27%), артралгии (35%), аортит с формированием аневризмы аорты (12%). Описаны случаи кожного синдрома, полиартралгии, дорсалгии [10]. Известны случаи поражения артерий крупного калибра. Описаны случаи развития аневризмы торакоабдоминальной аорты у пожилой женщины, которой выполнены

резекция и пластика торакоабдоминальной аневризмы аорты, а также наложение шунтов между аортой и чревной, верхней брыжеечной, правой и левой почечной и обеими бедренными артериями [11], а также случай острой ишемии конечности у мужчины 50 лет [12].

Синдром Когана считают орфанным заболеванием (с момента описания в зарубежной литературе представлено около 300 случаев болезни), однако его истинная распространенность неизвестна, так как диагностика может быть затруднена из-за вариабельности проявлений и редкой встречаемости [13]. Возможно, истинная заболеваемость значительно выше. Диагностические трудности связаны с отсутствием или слабой выраженностью системных проявлений во многих случаях, а также отсутствием иммунологических маркеров.

Рекомендации по лечению синдрома Когана не разработаны, однако описания отдельных клинических наблюдений и опыт многих клиник свидетельствуют об эффективности иммуносупрессивной терапии – высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС), циклофосфамид, метотрексат, причем результаты лечения строго коррелируют со сроками начала терапии [6, 10, 13, 14]. Во многих случаях удается достичь эффект назначением комбинации ГКС и цитостатиков. Отсутствуют рекомендации как относительно выбора препаратов, так и относительно длительности лечения. При этом назначение больших доз и длительных сроков лечения часто ограничивают из-за опасения побочных эффектов.

Кроме известных побочных явлений стероидной терапии появились описания нежелательных явлений, возможно, связанных с особенностями синдрома.

Так, G. M. Espinoza и соавт. [8] сообщают о развитии катаракты у больной с кератитом на фоне лечения большими дозами ГКС и призывают к осторожности при проведении активной терапии. Появились сообщения об эффективности применения ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, в частности инфликсимаба. Ch. Durtette и соавт. [15], проанализировав 62 случая лечения синдрома Когана, показали эффективность инфликсимаба при лечении в течение 6 месяцев у 80% пациентов с синдромом, резистентным к терапии ГКС. Y. Wang и соавт. [16] сообщили о синдроме Когана, резистентном к лечению ГКС, метотрексатом и циклофосфамидом. Назначением тофацитиниба удалось достичь купирования суставного синдрома и прекращения прогрессирования тугоухости, однако ее регресса достичь не удалось.

В мире накоплено множество сообщений об эффективности ГКС и цитостатиков при своевременно начатой терапии, что позволяет сделать вывод о том, что начинать лечение синдрома нужно именно с них. При отсутствии эффекта может быть рассмотрен вопрос о назначении генно-инженерных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 37 лет госпитализирована в отделение ревматологии с жалобами на лихорадку до 39 °С, боль в коленных суставах и мышцах, покраснение глаз и боль в них, снижение слуха, шум в ушах, головную боль в затылочной области, головокружение, выраженную слабость, отеки ног.

Из анамнеза известно, что неделю назад впервые повысилась температура тела до 38,5 °С, появились боли в мышцах, коленных суставах, нарушение стула. Госпитализирована в инфекционное отделение.

В анализе крови: анемия, лейкоцитоз, повышение креатинина до 164 г/л, снижение общего белка до 43 г/л.

На рентгенограммах органов грудной клетки: признаки двусторонней нижней долевого пневмонии.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ): выпот в малом тазу, в плевральных полостях.

Через 3 дня появились заложенность ушей и шум в них, двустороннее снижение слуха, покраснение склер, боль в глазах, светобоязнь, головокружение.

Получала умифеновир, Гриппферон, ферменты, цефтриаксон, левофлоксацин, дексаметазон, гепарин, фуросемид, пробиотики, ферментные препараты. Улучшения не последовало. Направлена в областную больницу. При обследовании РНК коронавируса SARS-CoV-2 не обнаружена (дважды).

В анализах крови: анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение С-реактивного белка (СРБ) в 5 раз. Посевы крови и мочи стерильны. Получала антибактериальную терапию — меропенем, ванкомицин, метронидазол. Эффекта от лечения не наблюдали. В связи с наличием лихорадки, неясностью диагноза госпитализирована в отделение ревматологии.

При осмотре: состояние средней тяжести. Рост — 163 см, масса тела — 53 кг. Сатурация — 99%. Сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго). Кожные покровы бледные, чистые. Отмечается гиперемия глаз, слезотечение. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Над легкими при перкуссии ясный легочный звук, при аускультации хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 80 ударов в минуту. Артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий. Печень, селезенка не увеличены. Отеки голеней и стоп (бледные, мягкие). Мелкоразмашистый нистагм слева.

Консультация отоневролога: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени, рекомендовано наблюдение сурдолога.

Консультация нейроофтальмолога: острый конъюнктивит обоих глаз.

Консультация гастроэнтеролога: эрозивный колит (проктосигмоидит).

Гемограмма: гемоглобин — 95 г/л, лейкоциты — $22,4 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 33%, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците — 22 PG, средний объем эритроцитов (MCV) — 79 фл., средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 230 г/л, тромбоциты — 81×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 25 мм/ч. Лейкоцитарная формула — без особенностей, анизоцитоз эритроцитов — 15%.

Общий анализ мочи — без особенностей.

Биохимическое исследование крови: глюкоза — 9,1 ммоль/л, общий белок — 50 г/л, общий билирубин — 16,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 13,8 мкмоль/л, мочевины — 8,3 ммоль/л, креатинин — 85 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 64 ед/л, аланинаминотрансфераза — 37 ед/л, фибриноген — 3 г/л, СРБ выше 150. Прокальцитонин $\leq 0,5$ нг/мл. Протромбиновый тест по Квику — 61,8%. Международное нормализованное отношение — 1,32. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 28,6 сек. Исследование сыворотки крови на антитела коронавируса SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 IgG RBD-количественный — 336,36 BAU/мл, SARS-CoV-2 IgM положительный — 3,55. Антитела к двуспиральной ДНК, к цитоплазме лейкоцитов, волчаночный антикоагулянт не обнаружены. Антиэритроцитарные антитела не выявлены. Проба Кумбса (прямая и непрямая) от 05.04.2023 г. — отрицательная.

Исследование ликвора: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, белок — 0,165 г/л, реакция Панди положительная, микроскопия в нативном препарате — полинуклеары (8).

Микробиологическое исследование крови на стерильность от 06.04.2023 г. — микроорганизмы не обнаружены.

Электрокардиография (ЭКГ) — блокада правой ножки пучка Гиса, неполная.

ЭхоКГ — незначительный выпот в полости перикарда.

Цветное дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей — признаки отека подкожной жировой клетчатки в области голеностопного сустава и нижней трети голени обеих нижних конечностей.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) — двусторонний гидроторакс, небольшой гидроперикард, альвеолярные изменения в S4 слева.

УЗИ плевральных полостей лежа — выпот справа 90 × 40 мм, слева — 30 × 20 мм.

МСКТ органов брюшной полости — двусторонний гидроторакс, большое количество жидкости в малом тазу, утолщение стенок и равномерный отек слизистой стенок в петлях тонкой кишки, умеренная лимфаденопатия узлов парааортальной группы.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) — дистальный катаральный эзофагит, очаговый эритематозный гастрит (изменения умеренные), хронический бульбит, дуоденогастральный рефлюкс.

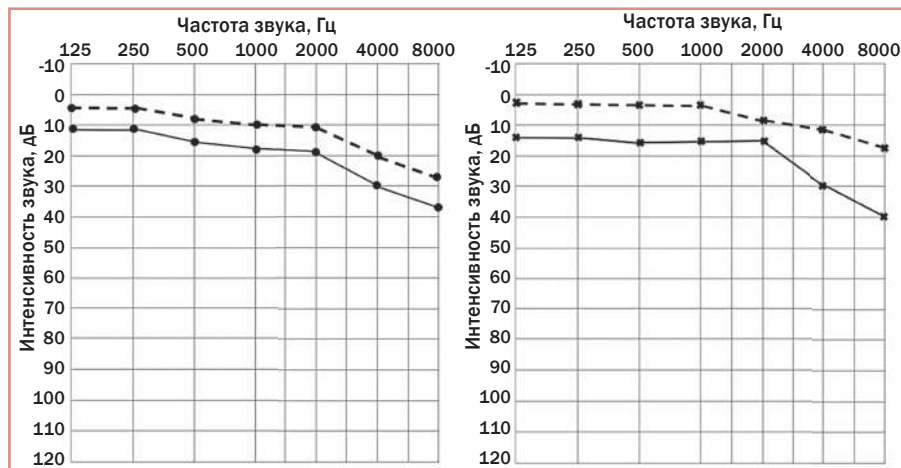


Рис. 1. **Аудиограмма пациентки при поступлении. Повышение порогов звуковосприятия и звукопроводения до 30 и 40 дБ на высоких частотах (8000 Гц) (в норме 0-25 дБ) [предоставлено авторами]** / Audiogram of the patient upon admission. Increasing the thresholds of sound perception and sound conduction to 30 and 40 dB at high frequencies (8000 Hz) (normally 0-25 dB) [provided by the authors]

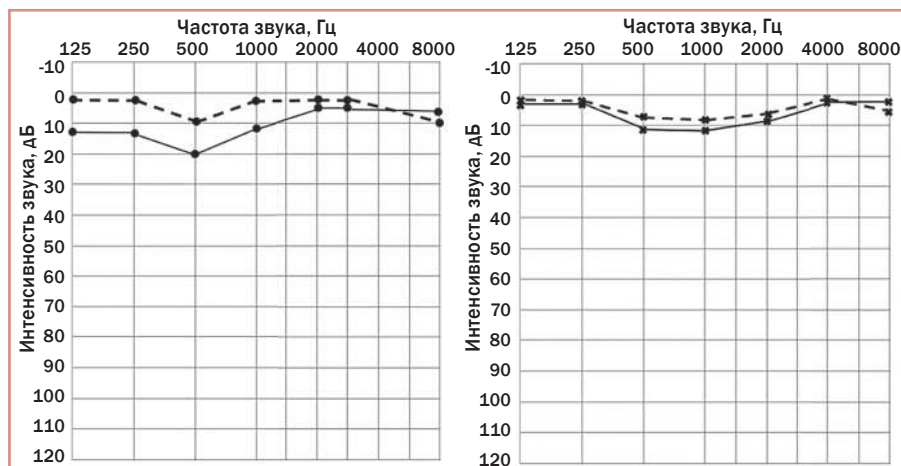


Рис. 2. **Аудиограмма через месяц после начала лечения. Динамика положительная. Порог звуковосприятия и звукопроводения справа — 10 дБ, слева — ниже 10 дБ (норма) [предоставлено авторами]** / Audiogram one month after the treatment onset. The dynamic is positive. The hearing and conduction thresholds on the right is 10 dB, on the left is less than 10 dB (normal) [provided by the authors]

Колоноскопия — эрозивный проктосигмоидит, долихосигма.

МСКТ головного мозга — без патологических изменений головного мозга и костей черепа.

Аудиометрия через 10 дней после перевода в отделение ревматологии — повышение порогов звуковосприятия и звукопроводения до 30 и 40 дБ на высоких частотах (8000 Гц) (рис. 1).

ДИАГНОЗ

Основное заболевание: синдром Когана — острая двусторонняя сенсоневральная тугоухость I-й степени, острый

конъюнктивит, лихорадка, артралгии, миалгии, полисерозит, эрозивный колит (проктосигмоидит), абдоминальная лимфаденопатия, анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения.

Сопутствующие заболевания: левосторонняя верхнедолевая полисегментарная пневмония, стадия разрешения; хронический гастрит; хронический дуоденит.

При поступлении был назначен преднизолон (120 мг в сутки). На этом фоне состояние несколько улучшилось — исчезла лихорадка, уменьшились симптомы конъюнктивита, однако сохраня-

лись симптомы со стороны органа слуха, субфебрилитет. Через 10 дней принято решение об интенсификации терапии. Проведено лечение: метилпреднизолон (250 мг внутривенно капельно однократно), Циклофосфан (циклофосфамид) — 500 мг внутривенно капельно, Салофальк (месалазин) — 500 мг 3 раза в день, ингибиторы протонной помпы, витамины группы В, препараты железа. На фоне лечения наблюдалась отчетливая положительная динамика. Температура тела пришла в норму, исчезли боли в мышцах и суставах, цефалгия. Нормализовался стул, появился аппетит. Восстановился слух, исчезло головокружение. УЗИ при выписке — плевральный и перикардиальный выпот незначительный с признаками организации.

Повторно госпитализирована через месяц для проведения пульс-терапии циклофосфамидом. Жалоб не предъявляет. При внешнем осмотре — без особенностей. В гемограмме: гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты — 220×10^9 л, СОЭ — 8 мм в час. Белок сыворотки крови — 67 г/л. В моче белок не обнаружен. По данным УЗИ выпот в полости перикарда и плевральных полостях отсутствует. Аудиометрия (рис. 2) — динамика положительная, норма.

В связи с отчетливой положительной динамикой принято решение воздержаться от дальнейшего лечения циклофосфамидом, назначить азатиоприн (100 мг в сутки). Продолжает получать преднизолон (20 мг в сутки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный случай можно расценивать как атипичный синдром Когана (острый конъюнктивит, острая тугоухость, головокружение, нистагм). Заболевание сопровождалось выраженными системными проявлениями, потребовавшими исключения коронавирусной и кишечной инфекции, нейроинфекции. В процессе обследования были исключены системная красная волчанка и АНЦА-васкулиты, при которых в крови определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Симптомы со стороны глаз и органа слуха возникли одновременно. Изменения в легких, расцененные как проявление внебольничной пневмонии, возможно, были проявлением иммунного пневмонита, так как полностью регрессировали на фоне лечения глюкокортикоидами.

Изменения со стороны кишечника, которые возникли в дебюте болезни, расцененные как самостоятельное заболевание, могли быть также проявлением васкулита. Ранее G. Tirelli с соавт. [17] описали сочетание синдрома Когана с болезнью Крона. При этом авторы сообщили о 13 случаях воспалительного заболевания кишечника в сочетании с синдромом Когана, описанных ранее. Наличие антител к SARS-CoV-2 IgG и IgM позволяет предполагать роль коронавируса в качестве триггера развития системного иммунного заболевания.

Эффективность лечения при синдроме Когана часто зависит от времени, прошедшего с момента начала заболевания. Если клинические проявления ограничены преимущественно аудиовестибулярными нарушениями, больной может оказаться пациентом исключительно врача-оториноларинголога, который не всегда достаточно осведомлен в области системных васкулитов. Отсутствие настороженности в отношении ревматологического заболевания скорее всего приведет к полной глухоте, которая развивается при отсутствии должного лечения, а также к возможным висцеральным проявлениям (аневризма аорты). В нашем случае ранняя диагностика (в первую неделю от начала болезни) позволила быстро добиться регресса всех проявлений синдрома. Тугоухость была не тяжелой (вероятно, в связи с коротким периодом болезни) и быстро регрессировала. При этом следует отметить, что специалисты — оториноларинголог и офтальмолог, констатируя наличие конъюнктивита и тугоухости, не высказали предположения о единой природе процесса. Это вполне закономерно, так как в программу медицинских ВУЗов изучение данного васкулита не входит. В связи с этим логично предположить, что часть больных с васкулитом Когана, возможно, вовсе не попадают к врачам-ревматологам, пополняя ряды пациентов, нуждающихся в кератопластике и слуховом аппарате. **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. Cogan D. G. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Archives of Ophthalmology*. 1945; 33: 144-149.
2. Morgan R., Baumgartner C. J. Meniers disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West Journal Surgery*. 1934; 42: 628-631.
3. Haynes B. F., Kaiser-Kupfer M. I., Mason P., Fauci A. S. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980; 59 (6): 426-441.
4. Massinger C., Keilmann A. Cogan-I-syndrome a rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *HNO*. 2003; 51 (1): 66-70. DOI: 10.1007/s00106-002-0707-8.
5. Бекетова Т. В. Синдром Когана — новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 463-468. doi.org/10.14412/1995-4484-2016-463-468. [Beketova T. V. Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitis: A clinical case and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (4): 463-468. (In Russ.) DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-463-468.]
6. Espinoza G., Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17 (4): 24.
7. Kessel A., Vadasz Z., Toubi E. Cogan syndrome-pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13 (4-5): 351-354.
8. Espinoza G., Wheeler J., Temprano K., Keller A. P. Cogan's Syndrome: Clinical Presentations and Update on Treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020; 9 (20). DOI: 10.1007/s11882-020-00945-1.
9. Gluth M. B., Baratz K. H., Matteson E. L., Driscoll C. L. A Retrospective Review of 60 Patients throughout a Half Century. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (4): 483-488.
10. Seelarbokus M. A., Kelly C. Cogan's syndrome — a neglected autoimmune vasculitis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2021; 5 (1): rkab068.030. doi.org/10.1093/rap/rkab068.030.
11. Sevgi D. D., Sobrin L., Papaliodis G. N. Cogan syndrome with severe medium and large vessel vasculitis. *Digit J Ophthalmol*. 2016; 22 (1): 32-34. DOI: 10.5693/djo.02.2015.09.002.
12. Mohseni M. M. Acute Limb Ischemia in Cogan Syndrome. *Am J Case Rep*. 2022; 23: e935929. DOI: 10.12659/AJCR.935929.
13. Espinoza G., Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17 (4): 24. https://doi.org/10.1007/s11926-015-0499-y.
14. Морова Н. А., Кропотина Т. В., Арбузова Ю. В. Синдром Когана. Успех иммуносупрессив-

ной терапии. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 598-600.

[Morova N. A., Kropotina T. V., Arbuzova Yu. V. Cogan's syndrome: Success of immunosuppressive therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (5): 598-600. (In Russ.) DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-598-600.]

15. Durtette C., Éric H., Resche-Rigon M., et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16 (12): 1219-1223. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.005.
16. Wang Y., Tang S., Shao C., Liu Y. Cogan's syndrome is more than just keratitis: a case-based literature review. *Ophthalmol*. 2023; 23 (1): 212. DOI: 10.1186/s12886-023-02966-6.
17. Tirelli G., Tomietto P., Quatela E., et al. Sudden hearing loss and Crohn disease: when Cogan syndrome must be suspected. *American Journal of Otolaryngology*. 2015; 36 (4): 590-597. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.02.013.

Сведения об авторах:

Морова Наталья Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12; nataliya-morova@yandex.ru
Арбузова Юлия Владимировна, заведующая отделением ревматологии Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3; arbuzova_yulya@mail.ru

Information about the authors:

Nataliya A. Morova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology Federal at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenin Street, Omsk, 644099, Russia; nataliya-morova@yandex.ru
Yulia V. Arbuzova, Head of the Department of rheumatology at the Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia; arbuzova_yulya@mail.ru

Поступила/Received 03.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.12.2023

Принята в печать/Accepted 08.12.2023

Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

Г. К. Карымова, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>, wadim2@mail.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. Проблеме диагностики вторичных поражений почек, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей, уделяется особое внимание в педиатрии. При этом раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности.

Цель работы. Поиск критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей остается актуальным на современном этапе. В современной литературе широко обсуждается роль идентифицированных генов-кандидатов, мутации которых ответственны за развитие вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями. Изучение генетических факторов формирования нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями необходимо для выделения группы пациентов высокого риска по развитию вторичных нефропатий. Выявление генетических факторов формирования нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями позволит повысить эффективность диагностики патологии почек, так как носительство значимых генов или полиморфных аллелей влияет на формирование и течение заболевания, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Материалы и методы. В статье представлены данные проведенного исследования полиморфизма генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *A1298C*, *C677T*, метионинсинтазы (MTR) *A2756G*, метионинсинтазы редуктазы (MTRR) *A66G*, эндотелина-1 (EDN1) *G7244T*, *EDN1 G7000A rs1800629* и фактора некроза опухоли- α (TNF- α *G4682A*) у 124 пациентов с ревматическими заболеваниями.

Результаты. Доказано, что у детей с ревматическими заболеваниями формирование вторичных нефропатий характеризуется повышением частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR *A1298C rs1801131*, гомозиготного генотипа GG гена MTRR *A66G*, гомозиготного генотипа GG гена MTR *A2756G*, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичного поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: полиморфизм генов, поражение почек, дети, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, геморрагический васкулит.

Для цитирования: Карымова Г. К., Зорин И. В. Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 12-16. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.002>

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

Characteristics of polymorphic markers of endothelial dysfunction genes in secondary nephropathies in children with rheumatic diseases

Guzel K. Karymova, ORCID: 0000-0001-5073-7519, wadim2@mail.ru

Igor V. Zorin, ORCID: 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. The problem of diagnosing secondary kidney lesions associated with rheumatic diseases in children is given special attention in pediatrics. At the same time, early detection of renal lesions in children with rheumatic diseases is still difficult.

Objective. The purpose of the study: the search for criteria for the early diagnosis of secondary nephropathies in children with RH remains relevant at the present stage. The role of identified candidate genes whose mutations are responsible for the development of secondary nephropathies in children is widely discussed in modern literature. It is relevant to assess the relationship of potential associations of mutations and allelic polymorphism of genes with clinical and paraclinical variants of kidney pathology in children with rheumatic diseases. The study of genetic factors of nephropathy formation in children with rheumatic diseases is necessary to identify a group of patients at high risk for the development of secondary nephropathies. The identification of genetic factors in the formation of nephropathy in children with rheumatic diseases will increase the effectiveness of the diagnosis of kidney pathology, since the carriage of significant genes or polymorphic alleles affects the formation and course of the disease, which has high theoretical and practical significance.

Materials and methods. The article presents data from a study of polymorphism of folate cycle genes — methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) *A1298C*, *C677T*, methionine synthase (MTR) *A2756G*, methionine synthase reductase (MTRR) *A66G*, endothelin-1 (EDN1) *G7244T*, EDN1 *G7000A rs1800629* and tumor necrosis factor- α (TNF- α *G4682A*) у 124 patients with rheumatic diseases.

Results. It has been proven that an increase in the frequency of the homozygous CC genotype of the MTHFR *A1298C* gene, the homozygous GG genotype of the MTRR *A66G* gene, the homozygous GG genotype of the MTR *A2756G* gene in children with secondary nephropathies in nodular connective tissue diseases are non-modifiable risk factors and additional criteria for diagnosing secondary kidney damage in children with nodular connective tissue diseases.

Keywords: gene polymorphism, kidney damage, children, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, hemorrhagic vasculitis.

For citation: Karymova G. K., Zorin I. V. Characterization of polymorphic markers of endothelial dysfunction genes in secondary nephropathies in children with rheumatic diseases. Lechaschi Vrach. 2024; 2 (27): 12-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.002>

Conflict of interests. Not declared.

В последние годы достижения в области молекулярной генетики позволили выявить генетические факторы, оказывающие влияние на ход и развитие патологических процессов при поражении почек [1].

Существование генетической предрасположенности к заболеваниям почек подтверждается повышенным (в 3–9 раз) риском развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейным анамнезом хронической болезни почек в сравнении с общей популяцией [2]. Согласно исследованию, проведенному И. А. Соболевой и ее коллегами в 2012 г., у трети пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) было выявлено наличие наследственных факторов, связанных с почечной патологией [3].

При изучении влияния мутаций в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, на обмен гомоцистеина, было установлено, что наиболее значимое увеличение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у пациентов с генетическими аномалиями в двух ферментах одновременно — метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR — *C677T*) и метионинредуктазсинтазе (MTRR — *Ile22Met*) [4].

Генетическая вариабельность в гене MTHFR *C677T* приводит к повышению уровня гомоцистеина, что имеет существенное влияние на ускоренное прогрессирование нефропатий. Этот процесс наблюдается в более выраженной форме у пациентов с генотипами TT или CT, особенно при наличии взаимосвязей между генами системы гемо-

стаза и фолатного цикла [5]. Повышение концентрации гомоцистеина в крови систематически провоцирует возникновение состояний гиперкоагуляции в функционировании системы гемостаза. Это происходит благодаря усилению активности факторов, способствующих свертыванию крови, и подавлению механизмов, обеспечивающих ее нормальное состояние [6].

Доказано, что развивающаяся гипергомоцистеинемия способствует формированию и усилению нефросклероза [7].

Согласно данным Ж. В. Шуцкой и Н. Д. Савенковой, при наблюдении за детьми и подростками с сахарным диабетом (СД) было установлено, что у пациентов с генотипом TT гена MTHFR наблюдается более высокая частота развития диабетической нефропатии в сравнении с пациентами, обладающими генотипами CT и CC. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии гомозиготного носительства полиморфизма *C677T* гена MTHFR (генотип TT) на предрасположенность к развитию диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 типа [8].

Согласно исследованию, проведенному Е. Н. Борисовым и его коллегами в 2019 г., у пациентов с волчаночным нефритом мутации в гене MTHFR (*C677T*) статистически значимо чаще встречались при развитии высокого уровня протеинурии в рамках нефротического синдрома по сравнению с пациентами без мутантного аллеля этого гена. Отмечается, что у носителей мутантного аллеля гена

МТНFR (C677T) статистически значимо наблюдается меньшая пятилетняя и десятилетняя почечная выживаемость по сравнению с пациентами без данной мутации [9].

Л. В. Жданова и соавт. установили, что обладание гомозиготным вариантом полиморфизма генов, связанных с тромбофилией, сопровождается активацией воспалительного процесса в капиллярах клубочков почек, что ведет к развитию постваскулитного нефрита. Также было установлено, что развитие мочевого синдрома связано с комбинацией гомозиготных вариантов полиморфизма генов МТНFR и гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), а также с гомозиготным вариантом полиморфизма C677T гена МТНFR [10].

В исследовании А. В. Попа и его коллег (2015 г.) были изучены гены, связанные с тромбофилией у детей, страдающих типичной формой гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Доказано, что уровень выраженности клинических проявлений и степень тяжести ГУС связаны с протромбиновым генотипом генов МТНFR, рецептора тромбоцитов для фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и PAI-1 [11].

Современные научные данные, полученные при исследовании механизмов прогрессирования нефропатий, подтверждают, что нарушения функции сосудистого эндотелия имеют важное патогенетическое значение [11]. Доказано, что эндотелиальная дисфункция играет главную роль в развитии интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [12-14].

Установлено, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессирование почечного интерстициального фиброза [15]. Доказано, что более высокий уровень артериального давления у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по патологии почек связан с носительством аллеля Asn (Lys198Asn) гена эндотелина-1 (EDN1) [16].

Целью данного исследования было оценить полиморфные маркеры генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен генетический анализ 124 пациентов с РЗ и детей контрольной группы (n = 30) в возрасте от 7 до 17 лет.

Основную группу составил 51 пациент со вторичным поражением почек при РЗ (16 детей с системной красной волчанкой, 18 — с ревматоидным артритом, 17 — с геморрагическим васкулитом) и 43 ребенка с РЗ без поражения почек.

Критерии включения детей в основную группу: наличие у ребенка вторичного поражения почек при РЗ (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите), а также:

- условно здоровые пациенты в возрасте от 7 до 17 лет;
- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- отсутствие первичного заболевания почек.

Критерии исключения:

- отказ родителей от участия в клиническом испытании;
- наличие у ребенка первичного острого или хронического заболевания почек.

У всех детей с РЗ при вторичных поражениях почек специальными методами оценивали генетический профиль: определяли гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции и нарушений цитокинового статуса — МТНFR (C677T, A1298C), MTR (2756A/G, A66G); фактора некроза опухоли-α — TNF-α (G4682A), EDN1 (G7244T, G7000A).

Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы буккального эпителия. Забор биоматериала осуществлялся через 20-30 минут после еды. Тампон предварительно был промаркирован (имя, номер). Тампоном с нажимом протирали внутреннюю поверхность обеих щек (слизистую со стороны ротовой полости) в течение 15-30 секунд, вращая его вокруг оси. Важно именно протереть, чтобы тампон собрал достаточное количество клеток слизистой оболочки рта. После забора биоматериала тампон аккуратно помещали обратно в упаковку. Генотипирование проводилось методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК «Проба ГС». ПЦР-амплификация ДНК выполнена для определения указанных выше полиморфизмов генов с использованием наборов, разработанных и произведенных научно-производственной компанией «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование выполнено на детектирующем амплификаторе DTlite.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ распределения частот генотипов МТНFR C677T, MTR A2756G, МТНFR A1298C, MTRR A66G, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, TNF G4682A с помощью таблицы сопряженности 2 × 2. Рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95%. ОШ позволило оценить связь между развитием нефропатий у детей с РЗ и наследственной отягощенностью (табл.).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту генов МТНFR C677T, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, TNF G4682A не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов (соответственно p = 0,068, p = 0,487, p = 0,673, p > 0,05).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту МТНFR A1298C rs1801131 выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов (p = 0,001). Установлено, что частота мутантного аллеля С и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа СС достоверно чаще отмечалась у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p < 0,001).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по гену MTRR A66G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p = 0,009).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по гену MTR A2756G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках

Таблица. Распределение частот генотипов фолатного цикла, эндотелина-1 и ФНО-α у детей с ревматическими заболеваниями [таблица составлена авторами] / Frequency distribution of folate cycle, endothelin-1 and TNF-α genotypes in children with rheumatic diseases [table compiled by the authors]

Ген	Генотип	Дети с РЗ с ПП**		Дети с РЗ без ПП**		ОШ	(95% ДИ)	p
MTHFR C677T	CC	13	25,81%	12	28,13%	1,0		
	CT	15	29,03%	22	50,00%	0,6	0,1-2,2	p > 0,05
	TT	23	45,16%	9	21,88%	2,25	0,6-8,3	p > 0,05
MTR A2756G	AA	10	19,35%	20	45,45%	1,0		
	AG	16	32,26%	17	39,39%	1,9	0,5-6,7	p > 0,05
	GG	25	48,39%*	6	15,15%*	7,5	1,8-29,9	p < 0,05
MTHFR A1298C rs1801131	AA	8	16,13%	16	36,36%	1,00		
	AC	15	29,03%	22	51,52%	1,2	0,3-4,7	p > 0,05
	CC	28	54,84%*	5	12,12%	10,2*	2,2-46,09	p < 0,05
MTRR A66G	AA	6	12,90%	18	42,42%	1,0		
	AG	23	45,16%	20	45,45%	3,2	0,8-12,3	p > 0,05
	GG	22	41,94%*	5	12,12%*	11,37	2,3-55,12	p < 0,05
EDN1 G7244T	GG	23	45,16%	16	36,36%	1,0		
	GT	20	38,71%	25	57,58%	0,5	0,1-1,5	p > 0,05
	TT	8	16,13%	2	6,06%	2,14	0,3-13,12	p > 0,05
EDN1 G7000A RS1800629	GG	13	25,81%	18	42,42%	1,0		
	GA	23	45,16%	18	42,42%	1,75	0,5-5,48	p > 0,05
	AA	15	29,03%	6	15,15%	3,15	0,7-12,7	p > 0,05
TNF G4682A	GG	16	32,26%	16	36,36%	1,0		
	GA	22	41,94%	20	45,45%	1,04	0,3-3,19	p > 0,05
	AA	13	25,81%	7	18,18%	1,06	0,4-6,17	p > 0,05

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). ** ПП – поражение почек.

по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p = 0,002).

Выводы: таким образом, для детей с поражением почек при РЗ характерно повышение полиморфизма генов фолатного цикла (частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G), которые являются немодифицируемыми факторами риска поражения почек у детей с РЗ.

Исследование генов фолатного цикла при заболеваниях почек у детей позволит выявить группы пациентов высокого риска формирования нефропатий у детей с РЗ и обеспечить им своевременные терапевтические и превентивные мероприятия.

Медико-генетический анализ, проводимый пациентам, расширяет понимание патогенеза заболевания, а также позволяет разработать индивидуальный подход к лечению, опирающийся на генетические характеристики каждого конкретного пациента. 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. Шаднева С. И., Калягин А. Н. Поражения почек при ревматических заболеваниях. Современные проблемы ревматологии. 2014; 6 (6): 10-26.
[Shchadneva S. I., Kalyagin A. N. Kidney damage in rheumatic diseases. Sovremennyye problemy revmatologii. 2014; 6 (6): 10-26. (In Russ.)]
2. Папаян К. А., Капустин С. И., Савенкова Н. Д. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом. Нефрология. 2015; (3): 64-71.
[Papayan K. A., Kapustin S. I., Savenkova N. D. i dr. Polymorphism of genes associated with hereditary thrombophilia in patients with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis. Nefrologiya. 2015; (3): 64-71. (In Russ.)]
3. Соболева М. К., Симантовская Т. П., Соболев Н. М. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012; 91 (6): 22-28.
[Coboleva M. K., Simantovskaya T. P., Sobol' N. M. Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: features of the course and outcomes. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2012; 91 (6): 22-28. (In Russ.)]
4. Берман Ю. О., Давыдкин И. Л., Кривова С. П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014; 16 (5-4): 1384-1388.

- [Berman Yu. O., Davydkin I. L., Krivova S. P. Folic acid in the treatment of patients with hemorrhagic vasculitis with hereditary disorders of homocysteine metabolism. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16 (5-4): 1384-1388. (In Russ.)]
5. Чугунова О. Л., Козловская Н. Л., Шумихина А. И. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия*. 2012; 91 (6): 34-40. [Chugunova O. L., Kozlovskaya N. L., Shumikhina A. I. The problem of hereditary thrombophilia in the practice of a pediatric nephrologist. *Pediatriya*. 2012; 91 (6): 34-40. (In Russ.)]
6. Козыро И. А., Сукало А. В. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть I). Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020; 4 (1): 917-924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994. [Kozyro I. A., Sukalo A. V. Modern possibilities for diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney damage in children: review of the literature (part I). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*. 2020; 4 (1): 917-924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994. (In Russ.)]
7. Wu C. C., Zheng C. M., Lin Y. F., Lo L., Liao M. T., Lu K. C. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem*. 2012; 45 (16-17): 1286-1294. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031.
8. Кальметьева Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей. Цитокины и воспаление. 2011; 10 (4): 130-135. [Kal'met'yeva L. R. The role of molecular mediators in the pathogenesis of kidney pathology in children. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2011; 10 (4): 130-135. (In Russ.)]
9. Борисов Е. Н., Иванецкий Л. В., Самоходская Л. М., Краснова Т. Н., Павликова Е. П., Камалов А. А. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. *Нефрология*. 2019; 23 (2): 77-81. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81. [Borisov Ye. N., Ivanitskiy L. V., Samokhodskaya L. M., Krasnova T. N., Pavlikova Ye. P., Kamalov A. A. Interrelation of allelic variants of hemostatic system genes on the development and course of lupus nephritis. *Nefrologiya*. 2019; 23 (2): 77-81. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81. (In Russ.)]
10. Лопес-Новойя Д., Родригес-Пена А., Ортис А. и др. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты. *Нефрология*. 2013; 17 (2): 9-38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38. [Lopes-Novoyya D., Rodrigues-Pena A., Ortis A. i dr. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathy: clinical aspects. *Nefrologiya*. 2013; 17 (2): 9-38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38. (In Russ.)]
11. Комарова О. В., Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 5: 23-26. [Komarova O. V., Smirnov I. Ye., Kucherenko A. G. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 5: 23-26. (In Russ.)]
12. Костюшина И. С., Комарова О. В., Мазо А. М. и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 32-37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695. [Kostyushina I. S., Komarova O. V., Mazo A. M. i dr. The role of central hemodynamic parameters, intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013; 10 (3): 32-37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695. (In Russ.)]
13. Чеснокова С. А., Вялкова А. А. Патогенетические маркеры хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (4): 284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69. [Chesnokova S. A., Vyalkova A. A. Pathogenetic markers of chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (4): 284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69. (In Russ.)]
14. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96 (4): 659-665. doi.org/10.17750/kmj2015-659. [Mel'nikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (4): 659-665. doi.org/10.17750/kmj2015-659. (In Russ.)]
15. Юрьева Э. А., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н. и др. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 2: 42-47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47. [Yur'yeva E. A., Vozdvizhenskaya Ye. S., Novikova N. N. i dr. Renal and extrarenal risk factors for urolithiasis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 2: 42-47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47. (In Russ.)]
16. Qu D., Liu J., Lau C. W., Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol*. 2014; 171 (15): 3595-3603. DOI: 10.1111/bph.12713.

Сведения об авторах:

Карымова Гузель Корганбековна, 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; wadim2@mail.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:

Guzel K. Karymova, 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; wadim2@mail.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 23.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2023

Принята в печать/Accepted 27.11.2023

Опыт лечения энтезопатий методикой локальной инъекционной терапии

А. В. Сертакова, <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>, anastasiya-sertakova@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Особенность энтезопатий, или периартропатий, заключается в том, что, являясь участком постоянного биомеханического напряжения и оказывая влияние на соседние твердые и мягкие ткани, энтезис формирует воспалительный импульс, приводящий к развитию воспаления в синовиальной оболочке, прилегающей к энтезису. Одним из патогенетически обоснованных шагов в лечении энтезопатий является метод периартикулярного введения хондропротектора. Этот метод позволяет воздействовать на различные звенья воспалительного процесса, влиять на клеточное дыхание.

Цель работы. Изучить влияние локальной инъекционной терапии метаболическим специфическим стимулятором репарации соединительной ткани на течение периартропатий.

Материалы и методы. 10 пациентам (6 женщин и 4 мужчины в возрасте $54,3 \pm 0,4$ года) проведено лечение явлений энтезопатий инъекционным методом с использованием метаболического специфического стимулятора репарации соединительной ткани. 8 пациентам был выставлен и инструментально подтвержден диагноз «трохантерит односторонний», двум пациентам — «двусторонний эпикондилит». Инъекции проводились периартикулярно по 2 мл каждые 3 дня, всего выполнено 5 уколов. Для оценки результатов использовали шкалу оценки интенсивности боли ВАШ, а также сравнивали объем движений в тазобедренном и локтевом суставах до и после лечения. Всего было три контрольных точки — до начала лечения, в момент окончания лечения и через 14 дней после последнего введения препарата.

Заключение. Показано, что при локальном введении препарата начинает преобладать репаративная стадия и исход воспаления в сухожильной части мышц. Клинически это наблюдается в виде улучшения функции и ликвидации боли.

Ключевые слова: энтезопатия, периартропатия, боль, стимулятор репарации соединительной ткани.

Для цитирования: Сертакова А. В. Опыт лечения энтезопатий методикой локальной инъекционной терапии. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 17-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.003>

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

Experience in the treatment of enthesopathies by the method of local injection therapy

Anastasiya V. Sertakova, <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>, anastasiya-sertakova@yandex.ru

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

Abstract

Background. The peculiarity of enthesopathies, or periarthropathies, is that, being an area of constant biomechanical stress and influencing adjacent hard and soft tissues, the enthesis forms an inflammatory impulse, leading to the development of inflammation in the synovial membrane adjacent to the enthesis. One of the pathogenetically substantiated steps in the treatment of enthesopathies is the method of periarticular administration of a chondroprotector. This method allows you to influence various parts of the inflammatory process and influence cellular respiration.

Objective. To study the effect of local injection therapy with a metabolic specific stimulator of connective tissue repair on the course of periarthropathies.

Materials and methods. 10 patients (6 women and 4 men aged 54.3 ± 0.4 years) were treated for enthesopathies by injection using a metabolically specific stimulator of connective tissue repair. Eight patients were diagnosed with "unilateral trochanteritis" and instrumentally confirmed, and two patients were diagnosed with "bilateral epicondylitis." Injections were performed periarticularly, 2 ml every 3 days, for a total of 5 injections. To evaluate the results, we used the VAS pain intensity scale, and also compared the range of motion in the hip and elbow joint before and after treatment. There were three control points in total before the start of treatment, at the end of treatment and 14 days after the last administration of the drug.

Conclusion. It has been shown that when the drug is administered locally, the reparative stage and the outcome of inflammation in the tendon part of the muscles begin to predominate. Clinically, this is observed in the form of improved function and elimination of pain.

Keywords: enthesopathy, periarthropathy, pain, connective tissue repair stimulator.

For citation: Sertakova A. V. Experience in the treatment of enthesopathies by the method of local injection therapy. Lechaschi Vrach. 2024; 2 (27): 17-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.003>

Conflict of interests. Not declared.

Энтезопатии, или периартропатии (ПА), — группа многочисленных патологических состояний, ассоциированных с поражением околосуставных тканей, в частности, сухожильной части мышц с местом их прикрепления (апофизы костей) [1]. Особенность энтезопатий заключается в том, что, являясь участком постоянного биомеханического напряжения и оказывая влияние на соседние твердые и мягкие ткани, энтезис формирует воспалительный импульс, приводящий к развитию воспаления в синовиальной оболочке, прилегающей к энтезису [2]. Ввиду того, что энтезит определяется как процесс, распространяющийся и на окружающие ткани, М. Benjamin и соавт. [3] предложили концепцию «энтезиального органа», которая охватывает весь массив анатомических структур. «Энтезиальный орган» включает в себя следующие формирования: соседние сухожильные и костные фиброзно-хрящевые ткани, а также сумки, жировые подушки и синовиальную оболочку. М. Benjamin и D. McGonagle [4, 5] в своей работе обратили внимание на провоспалительный потенциал тканей, окружающих энтезис, и показали роль данных структур в патогенезе энтезита. Так, жировая ткань, прилегающая к сухожилию, может служить источником васкуляризации сухожилия. Сосудистая инвазия в сухожилие или связки приводит к хронизации воспаления и микроповреждениям [6]. Поэтому уже на ранних стадиях заболевания наблюдаются разрушение поверхностного фиброзного хряща, его сосудистая инвазия и инфильтрация воспалительными клетками. Тем не менее вопрос о первопрочине воспаления в контексте энтезопатий остается дискуссионным.

В клинической практике травматолога-ортопеда энтезопатии до сих пор остаются нерешенной проблемой по ряду причин. Во-первых, известные этиологические факторы указывают лишь на вероятностные причины развития ПА: женский пол, возраст, функциональные перегрузки, микротравматизацию и переохлаждение [1, 7]. Во-вторых, отмечается высокая частота обращаемости по ПА (по данным ряда авторов, до 59% [8]). В-третьих, для ПА характерна смазанная клиническая картина, умеренные ограничения движений в суставах, точечные триггеры боли, которые можно обнаружить лишь при пальпации. Часто пациенты не идут на прием, применяя метод самоограничения движений, провоцирующих боль [8].

Из-за совокупности причин время для лечения зачастую бывает упущено. В то же время воспаление, лежащее у истоков патологического процесса, усиливается за счет увеличения уровня провоспалительных цитокинов, снижения регенерации сухожильных образований мышцы, усугубления ишемии, гипоксии [9–11]. В свою очередь, это провоцирует появление порочного круга хронической боли, способствуя возникновению разлитой миофасциальной боли вплоть до миогенной контрактуры [9–11].

Нерешенным остается вопрос и о выборе тактики фармакологической коррекции данного состояния. Купирование острого воспалительного процесса инъекционными кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами предполагает только отсрочку воспалительного процесса, но не решает все вопросы, в частности, связанные с регенерацией соединительной ткани, фиброзного хряща. В связи с этим поиск новых фармакологических агентов для решения данной задачи остается актуальным.

Целью настоящей работы было изучить влияние локальной инъекционной терапии метаболитическим специфическим стимулятором репарации соединительной ткани (Амбене® Био) на течение ПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

10 пациентам (6 женщин и 4 мужчины в возрасте $54,3 \pm 0,4$ года, средний возраст — 55 лет) проведено лечение явлений энтезопатий инъекционным методом с использованием метаболитического препарата Амбене® Био. 8 пациентам был выставлен и инструментально подтвержден диагноз «трохантерит односторонний», двум пациентам — «двусторонний эпикондилит». Инъекции проводились периартикулярно по 2 мл каждые 3 дня, всего выполнено 5 уколов. Для оценки результатов использовали шкалу оценки интенсивности боли ВАШ, а также сравнивали объем движений в тазобедренном и локтевом суставах до и после лечения. Всего было три контрольных точки (КТ1-3) — до начала лечения, в момент окончания лечения (после последней инъекции) и через 14 дней после последнего введения Амбене® Био.

Амбене® Био представляет собой выделенный по уникальной технологии экстракт из мелкой морской рыбы. Современная технология биоэкстракции позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH. Препарат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка [12]. Хондроитина сульфат, входящий в состав препарата, способен связываться с белками-рецепторами на поверхности хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов, что приводит к подавлению воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава уменьшаются воспаление, дегенерация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (неоангиогенез) и апоптоз клеток. Противовоспалительное действие и регенерация тканей также обусловлены угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта



Рис. 1. Динамика по ВАШ у пациентов с односторонним трохантеритом после периартикулярного введения Амбене® Био [предоставлено автором] / Dynamics of VAS in patients with unilateral trochanteritis after periarticular administration of Ambene Bio [provided by the author]

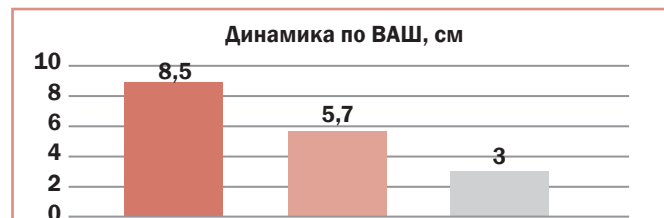


Рис. 2. Динамика по ВАШ у пациентов с двусторонним эпикондилитом после периартикулярного введения Амбене® Био [предоставлено автором] / Dynamics of VAS in patients with bilateral epicondylitis after periarticular administration of Ambene Bio [provided by the author]

Таблица. **Объем движений в тазобедренном и локтевом суставах [таблица составлена автором]** / Range of motion in the hip and elbow joints [table compiled by the author]

Сустав (движения по Марксу)	Норма	КТ1	КТ2	КТ3
Тазобедренный				
Разгибание/сгибание	10°/0°/130°	10°/10°/80-90°	10°/10°/100-110°	10°/0°/110-120°
Отведение/приведение	50°/0°/40°	10-20°/0°/10-20°	30°/0°/30°	30°/0°/40°
Наружная/внутренняя ротация	50°/0°/50°	15°/0°/15°	20°/0°/20°	30-40°/0°/30-40°
Локтевой				
Разгибание/сгибание	10°/0°/150°	0°/0°/70-80°	10°/0°/90-100°	5°/0°/120-130°
Пронация/супинация	80-90°/0°/80-90°	40°/0°/50-60°	50°/0°/60-70°	60-70°/0°/70-80°

синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях, способствуют замедлению деградации хряща [13, 14]. Кроме того, благодаря биорегуляторным хондропептидам Амбене® Био улучшает транспорт хондроитина сульфата к пораженным суставам, предотвращает апоптоз хондроцитов, стимулирует процессы восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани, а благодаря аминокислотам, микро- и макроэлементам в составе препарата Амбене® Био хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов. Такая синергия активных компонентов повышает эффективность симптоматической и патогенетической терапии, способствует устранению боли и воспаления [15]. Препарат обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о динамике болевого синдрома до и после лечения представлены на рис. 1 и 2.

Согласно представленной динамике пациентов с трохантеритом и эпикондилитом беспокоила интенсивная боль (≥ 7 баллов). После проведенной периапартулярной терапии боль регрессировала на ~50% при КТ2 и на ~85% при КТ3 после окончания лечения. Однако полностью ликвидировать боль не удалось, особенно у пациентов с эпикондилитом.

Динамика увеличения моторной функции пациентов представлена в таблице. В целом у пациентов с трохантеритом удалось достигнуть оптимального уровня сгибания/разгибания в суставе без вовлечения в процесс спазма отводящих мышц и широкого напрягателя фасции бедра. Боль присутствовала при ротационных движениях, но ее интенсивность значительно снизилась.

У пациентов с эпикондилитом во временной период КТ3 удалось достигнуть хорошего объема сгибания/разгибания в локтевом суставе. Некоторые ограничения присутствовали в момент пронации/супинации. Однако в данной группе пациентов болевые ощущения субъективно были ярче.

В целом хочется отметить, что локализация энтезопатий влияет на интенсивность боли и ее восприятие пациентом. Чем тоньше мышечные и сухожильные волокна и точнее движения, тем более выраженной будет боль, а также продолжительность и эффект терапии, что и подтвердилось результатами нашего лечения. Необходимо подчеркнуть, что метод периапартулярного введения хондропротектора представляет собой один из патогенетически обоснованных шагов в лечении энтезопатий. Этот метод позволяет воздействовать на различные звенья воспалительного процесса, влиять на клеточное дыхание.

К сожалению, наше исследование имеет ограничение по количеству пациентов и срокам наблюдения. В этом направлении необходимо двигаться дальше и создавать когорты пациентов.

ВЫВОДЫ

Методом выбора лечения локальных энтезопатий является периапартулярное введение разрешенных для этих целей препарата класса хондропротекторов — Амбене® Био. Данный препарат при локальном введении стимулирует антиоксидантные процессы в тканях, активацию митохондриального дыхания и синтеза аденозинтрифосфата за счет угнетения активности лизосомальной гиалуронидазы в очаге хронического воспаления. За счет данного эффекта снижается воспалительная экссудация и возможность выброса клетками в очаг воспаления разнообразных воспалительных цитокинов. Таким образом, начинает преобладать репаративная стадия и исход воспаления в сухожильной части мышц. Клинически мы получаем хорошие результаты в виде улучшения функции и ликвидации боли. **ЛВ**

Литература/References

1. Каратеев А. Е., Лиля А. М., Загородний Н. В., Погожева Е. Ю. Поражение околоушных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (12): 21-28. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000377.
[Karateyev A. Ye., Lila A. M., Zagorodniy N. V., Pogozheva Ye. Yu. Damage to periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (12): 21-28. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000377. (In Russ.)]
2. Абдулганиева Д. И., Кириллова Э. Р., Файрушина И. Ф., Гайнуллина Г. Р., Абдракипов Р. З., Мухина Р. Г., Мухаметшина Э. И. Энтезопатии при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (3): 316-325.
[Abdulganieva D. I., Kirillova E. R., Fajrushina I. F., Gajnullina G. R., Abdurakipov R. Z., Muhina R. G., Muhametshina E. I. Enthesopathies in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59 (3): 316-325. (In Russ.)]
3. Benjamin M., Kumai T., Milz S., Boszczyk B. M., Boszczyk A. A., Ralphs J. R. The skeletal attachment of tendons – tendon "entheses". *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002; 133 (4): 931-945. DOI: 10.1016/S1095-6433(02)00138-1.
4. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E., Emery P., McGonagle D., Redman S. The "enthesitis organ" concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 3306-3313. DOI: 10.1002/art.2056616.
5. McGonagle D., Stockwin L., Isaacs J., Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 28: 2155-2159.
6. Sudoł-Szopińska I., Kwiatkowska B., Prochorec-Sobieszek M., Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason*. 2015; 15 (60): 72-84. DOI: 10.15557/JoU.2015.0006.
7. Каратеев А. Е. Скелетно-мышечная боль: выделение клинических фенотипов и рациональный подход к лечению. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-042.
[Karateyev A. Ye. Musculoskeletal pain: identification of clinical phenotypes and a rational approach to treatment. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-042. (In Russ.)]

8. Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Каратеев А. Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 247-265.
[Nasonov Ye. L., Yakhno N. N., Karateyev A. Ye. i dr. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54 (3): 247-265. (In Russ.)]
9. Mantel P. Y., Schmidt-Weber C. B. Transforming growth factor-beta: recent advances on its role in immune tolerance. Methods Mol Biol. 2011; 677: 303-338. DOI: 10.1007/978-1-60761-869-0_21.49.
10. Van Lent P. L., Blom A. B., van der Kraan P., Holthuysen A. E., Vitters E., van Rooijen N., Smeets R. L., Nabbe K. C., van den Berg W. B. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. Arthritis Rheum. 2004; 50 (1): 103-111. DOI: 10.1002/art.11422.50.
11. Lories R. J., Luyten F. P. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2005; 16 (3): 287-298. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.02.009.
12. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы». <https://zdravmedinform.ru>
[Regulatory documentation: Pharmacopoeia article for the substance-liquid "bioactive extract from small sea fish". <https://zdravmedinform.ru> (In Russ.)]
13. Данилов А. Б., Зоткин Е. Г. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз — консенсус невролога и ревматолога. Эффективная фармакотерапия 2022; 18 (5): 44-8.
[Danilov A. B., Zotkin Ye. G. Medical duo: osteoarthritis and osteochondrosis — the consensus of a neurologist and a rheumatologist. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022; 18 (5): 44-48. (In Russ.)].
14. Широкова И., Прожерина Ю. Остеоартрит в XXI веке: вызовы и решения. Ремедиум. 2017; 10: 33-36.
[Shirokova I., Prozherina Yu. Osteoarthritis in the XXI century: challenges and solutions. Remedium. 2017; 10: 33-6 (in Russ.)] DOI: 10.21518/1561-5936-2017-10-33-36]
15. Меньшикова И. В., Сороцкая В. И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач 2021; 4 (24): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012
[Menshikova I. V., Sorotskaya V. I. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable chondroprotector of complex action. Lechaschi Vrach. 2021; 4 (24): 66-71. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012]

Сведения об авторе:

Сертакова Анастасия Владимировна, к.м.н., травматолог-ортопед, научный сотрудник инновационных проектов в травматологии и ортопедии Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, ассистент кафедры патологической физиологии имени А. А. Богомольца Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; anastasiya-sertakova@yandex.ru

Information about the author:

Anastasiya V. Sertakova, Cand. Of Sci. (Med.), orthopedist, researcher of innovative projects in traumatology and orthopedics at the Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, assistant at the Department of Pathological Physiology named after A. A. Bogomolets at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; anastasiya-sertakova@yandex.ru

Поступила/Received 18.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 15.01.2024

Принята в печать/Accepted 17.01.2024

Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Д. Н. Тарасова, <https://orcid.org/0000-0001-5802-2462>, darya29.08@mail.ru

В. В. Скворцов, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Б. Н. Левитан, bolev@mail.ru

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

Резюме

Введение. Язвенная болезнь является хроническим полиэтиологическим заболеванием, которое протекает с формированием язвенных повреждений, склонностью к прогрессированию и развитию осложнений. Среди этиологических факторов ключевым является *Helicobacter pylori*. Язвенная болезнь является довольно распространенным заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России язвенная болезнь диагностируется у 10-15% населения, что соответствует среднемировому показателю. В разных регионах он может отличаться: например, в США язвенная болезнь диагностируется у 5-10% населения, в то время как в Индии и других странах Азии этот показатель может достигать 20-30%. Язвенная болезнь является одной из частых причин потери трудоспособности и развития инвалидности. Транскраниальная электростимуляция — это метод медицинского вмешательства, при котором слабые электрические токи применяются для стимуляции определенных участков мозга через кожу головы. Она применяется не только для лечения различных психических и неврологических расстройств, таких как депрессия, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, мигрень, но и при лечении внутренних болезней, а также в акушерско-гинекологической практике. В настоящее время область применения транскраниальной электростимуляции расширяется. Транскраниальная электростимуляция используется в гастроэнтерологии для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, хронический запор и др. Применение транскраниальной электростимуляции в составе комплексного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта оказывает благоприятные эффекты: анальгезирующий (эффективное обезболивание), вегетокорректирующий (ускорение процессов репарации эрозивных процессов), снижает секреторную активность желудка. Терапия методом транскраниальной электростимуляции способствует снижению уровня антител к *Helicobacter pylori* в зависимости от формы, локализации язвенного дефекта и возраста. Таким образом, при помощи транскраниальной электростимуляции удастся улучшить качество жизни пациентов. Включение терапии методом транскраниальной электростимуляции в комплексное лечение язвенной болезни позволяет значительно ускорить купирование основных клинических симптомов данного заболевания (на 4-5 дней).

Заключение. Транскраниальная электростимуляция не является стандартным методом лечения язвенной болезни. Однако в сочетании с эрадикационной терапией транскраниальная электростимуляция может улучшить эффективность лечения и сократить время его проведения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, транскраниальная электростимуляция, антиноцицептивная система, опиоидергическая система, β-эндорфины.

Для цитирования: Тарасова Д. Н., Скворцов В. В., Левитан Б. Н. Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 21-24. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.004>

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

Transcranial electrical stimulation in the treatment of peptic ulcer

Darya N. Tarasova, <https://orcid.org/0000-0001-5802-2462>, darya29.08@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Boleslav N. Levitan, bolev@mail.ru

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

Abstract

Background. Peptic ulcer disease is a chronic polyethological disease that occurs with the formation of ulcerative lesions, a tendency to progression and the formation of complications. Among the etiological factors, *Helicobacter pylori* is the key one. Peptic ulcer disease is a fairly common disease. According to the World Health Organization, in Russia, peptic ulcer disease is diagnosed in 10–15% of the population, which corresponds to the global average. It may differ in different regions: for example, in the USA, peptic ulcer disease is diagnosed in 5–10% of the population, while in India and other Asian countries this figure can reach 20–30%. Peptic ulcer disease is one of the most common causes of disability and disability development. Transcranial electrical stimulation is a medical intervention method in which weak electric currents are used to stimulate certain areas of the brain through the scalp. It is used not only for the treatment of various mental and neurological disorders such as depression, bipolar disorder, Parkinson's disease, migraine, but also in the treatment of internal diseases, as well as in obstetric and gynecological practice. Currently, the scope of transcranial electrical stimulation is expanding. Transcranial electrical stimulation is used in gastroenterology to treat various diseases of the gastrointestinal tract, such as functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, chronic constipation, etc. The use of transcranial electrical stimulation as part of the complex treatment of gastrointestinal diseases has beneficial effects: analgesic (effective anesthesia), vegetocorregulating (accelerating the processes of repair of erosive processes), reduces the secretory activity of the stomach. Transcranial electrical stimulation therapy helps to reduce the level of antibodies to *Helicobacter pylori*, depending on the form, location of the ulcerative defect and age. Thus, with the help of transcranial electrical stimulation it is possible to improve the quality of life of patients. The inclusion of transcranial electrical stimulation therapy in the complex treatment of peptic ulcer disease can significantly accelerate the relief of the main clinical symptoms of this disease for 4–5 days.

Conclusion. Transcranial electrical stimulation is not a standard treatment for peptic ulcer disease. However, in combination with eradication therapy, Transcranial electrical stimulation can improve the effectiveness of treatment and shorten its duration.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, transcranial electrical stimulation, antinociceptive system, opioidergic system, β -endorphins.

For citation: Tarasova D. N., Skvortsov V. V., Levitan B. N. Transcranial electrical stimulation in the treatment of peptic ulcer. *Lechaschi Vrach.* 2024; 2 (27): 21–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.004>

Conflict of interests. Not declared.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) — это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание.

Основополагающими механизмами развития данной патологии являются:

- нервные;
- гипоталамо-гипофизарные;
- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые,
- местные гастродуоденальные.

В результате влияния вышеперечисленных механизмов нарушаются трофические процессы в слизистой оболочке желудка и ДПК [10].

Причины развития язвенного дефекта разнообразны:

- Инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) занимает первое место среди факторов развития язвенного дефекта.
- Влияние острого и хронического стресса. При хроническом стрессе человек нередко употребляет алкоголь в больших количествах, зачастую имеет табачную зависимость, не придерживается режима питания.
- Терапия ulcerогенными препаратами, к которым относятся нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, бисфосфонаты.
- Снижение уровня простагландинов с возрастом.
- Патологическая нейрогуморальная регуляция.
- Эндокринные патологии.

- Синдром Золлингера — Эллисона.
- Избыточная секреция соляной кислоты желудочного сока.
- Табакокурение.
- Нарушение режима, кратности, структуры питания, а также употребление острой, жирной, копченой пищи, крепкого кофе и алкоголя;
- Токсические и аллергические поражения.
- Билиарный рефлюкс.
- Генетическая предрасположенность [1, 2, 9].

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Несмотря на разнообразие причин, ведущим фактором в этиопатогенезе язвенной болезни по данным множества исследований является *H. pylori*.

Немецкий ученый Г. Ботхер в 1874 г. впервые описал спиралевидные бактерии в желудке собак. В 1896 г. Х. Соломон доказал, что эти бактерии могут передаваться собакам и кошкам через мышей. В 1906 г. В. Крейнитц изучал спиралевидные бактерии у человека, ему удалось выделить их из желудка, который был поражен карциномой. Бактерии впервые получили название «спирохеты карциномы». Датчанин Й. Фибигер в 1927 г. был удостоен Нобелевской премии. Ему удалось доказать взаимосвязь между раком желудка у мышей и скармливанием им спирохеты. Но ни одному ученому того времени не удалось выделить и идентифицировать данные бактерии.

Рывок в изучении «спирохет карциномы» удалось сделать лишь в конце XX века. Австралийские ученые Б. Маршалл и Р. Уоррен, открывшие бактерию *H. pylori* в 1983 г., в 1992 г. стали номинантами Нобелевской премии, а в 2005 г. премия в области медицины и физиологии была присуждена им Нобелевской ассамблеей Каролинского института в Стокгольме [5].

ПОНЯТИЕ О ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ (ТЭС)

ТЭС — это неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется при участии эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. ТЭС головного мозга является физиотерапевтическим методом. Его ключевая цель — активировать стресс-лимитирующую систему, воздействовать на цитокиновые сети и стимулировать опиоидэргическую систему.

Основополагающими для ТЭС-терапии стали исследования, проводившиеся коллективом ученых под руководством д.м.н., профессора, лауреата Государственной премии СССР, академика РАЕН В. П. Лебедева в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург). Сам метод селективной активации эндогенных опиоидных пептидов был признан научным открытием (диплом № 237, 1996 г.) [3, 7].

Под воздействием ТЭС наблюдается активация опиоидных рецепторов. ТЭС с помощью импульсного электрического воздействия, подаваемого через головные накожные электроды, селективно (избирательно) активирует структуры мозга, продуцирующие β -эндорфин. Вследствие чего в структурах головного мозга синтезируются эндогенные нейропептиды — эндорфины и серотонин, спектр биологического действия которых весьма обширен. Наиболее важное свойство данных нейропептидов состоит в их участии в функционировании антиноцицептивной системы мозга, не только способствующей анальгезии, но и отвечающей за широкий спектр эффектов гомеостатической направленности. Удаётся уменьшить чувствительность периферических болевых рецепторов к различным ноцигенным факторам, блокировать проведение болевых импульсов в кору головного мозга на уровне ядер таламуса и в спинном мозге за счет угнетения выделения болевыми афферентами медиатора боли и воспаления — субстанции Р.

ТЭС работает путем передачи электронного сигнала на определенных участках головного мозга через специально разработанные кольца, которые крепятся к поверхности головы пациента. Электроды могут использоваться как одноразовые или многократно повторно, чтобы достичь нужного уровня стимуляции [7, 12].

ОСНОВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЭС

- Первичный диагностический этап:
 - купирование симптомов, возникающих на фоне дефицита эндорфинов;
 - выявление ведущего патологического процесса;
 - увеличение толерантности к факторам воздействия и повреждения;
 - повышение точности диагностического процесса.
- Лечебно-профилактические мероприятия:
 - уменьшение лекарственной нагрузки;
 - сокращение сроков лечения;
 - купирование депрессии, возникшей вследствие соматического заболевания.
- Санаторно-курортная практика. Наибольшего эффекта удастся достичь при сочетании ТЭС с бальнеологическими методами.

ТЭС находит применение во многих областях медицины:

- при купировании болевых синдромов в неврологии и других областях медицины;

- для нормализации психофизиологического статуса;

- в кардиологии при лечении аритмий и ишемической болезни сердца (ИБС), но эффективность этого метода лечения в кардиологии все еще остается предметом исследований;

- в гастроэнтерологии;
- при лечении ЛОР-патологии;

- в офтальмологии при лечении некоторых заболеваний глаз, таких как глаукома, диабетическая ретинопатия и макулярная дегенерация;

- в стоматологии может использоваться для лечения заболеваний десен, таких как пародонтит и гингивит. Этот метод лечения способен ускорить процесс заживления тканей и уменьшить воспаление;

- в наркологии может использоваться для лечения алкогольной и наркотической зависимости. ТЭС помогает уменьшить желание употреблять наркотики или алкоголь, а также снизить симптомы синдрома отмены;

- в акушерстве и гинекологии — для лечения эндометриоза, миомы матки, аденомиоза и дисменореи. ТЭС способствует уменьшению болевых ощущений, улучшению кровообращения и снижению воспаления;

- в педиатрической практике;

- в дерматологии и косметологии — для лечения различных кожных заболеваний, таких как экзема, псориаз, атопический дерматит и другие. ТЭС основана на использовании слабых электрических импульсов, которые стимулируют клетки кожи и улучшают кровообращение;

- ТЭС может быть эффективным методом лечения ожогов, особенно легкой и средней степени тяжести. Электрические импульсы, используемые при этом, способствуют ускорению процесса заживления, уменьшению боли и отека.

- при терапии онкологических заболеваний;

- в спортивной медицине — для лечения травм и болевых ощущений, связанных с физическими нагрузками. Этот метод лечения может ускорить процесс регенерации тканей, снизить воспаление и болевые ощущения, а также улучшить кровообращение. ТЭС может быть использована для лечения различных травм: мышечных растяжений, растяжений связок и суставов, а также для уменьшения боли, связанной с остеохондрозом и другими заболеваниями позвоночника [7].

ТЭС-ТЕРАПИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ТЭС-терапия — это метод лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), основанный на электри-

ческой стимуляции нервных окончаний в стенке пищевода. ТЭС используется при лечении различных заболеваний ЖКТ, таких как ахалазия кардии, дисфагия, рефлюкс-эзофагит, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и др.

Цель применения ТЭС-терапии при ЯБЖ и ДПК, гастритах и дуоденитах:

- купировать болевой синдром;
- увеличить скорость заживления язвенного дефекта до 2–2,5 раза;
- нормализовать секрецию соляной кислоты и гастрина;

- использовать в качестве эрадикационной терапии;

- нормализовать аппетит;
- восстановить перистальтику кишечника;

- предупредить обострения;
- нормализовать некоторые функции печени — антиоксидическую и синтетическую;

- устранить метеоризм.

ТЭС-терапия является безопасной и эффективной процедурой, которая может применяться как самостоятельный метод лечения, а также в комбинации с другими методами терапии [7].

ТЭС-ТЕРАПИЯ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Язвенная болезнь занимает второе место по распространенности после ИБС и выявляется у 5–10% взрослого населения. Заболевание значительно чаще встречается у мужчин, соотносясь по распространенности с женщинами в пропорции 2:1 при ЯБЖ и 4:1 — при ЯБДПК [4, 11].

Методика ТЭС-терапии при язвенной болезни включает следующие этапы:

- Подготовка пациента. Перед проведением процедуры он должен быть тщательно обследован и проинформирован о методике лечения. Ему также необходимо соблюдать диету и принимать лекарства, назначенные врачом.

- Подбор параметров ТЭС-терапии. Параметры ТЭС-терапии (амплитуда, частота, длительность импульсов) должны быть подобраны индивидуально для каждого пациента и зависят от степени тяжести заболевания.

- Проведение процедуры. Электроды накладывают на кожу в области язвы. Прибор генерирует электрический импульс, который проходит через ткани и оказывает терапевтическое действие на язву.

- Контроль за процессом лечения. В процессе лечения необходимо контролировать эффективность методи-

ки и корректировать параметры ТЭС-терапии в зависимости от реакции пациента на процедуру.

5. Оценка результатов лечения. После завершения курса ТЭС необходимо оценить результаты лечения и принять решение о дальнейшем лечении пациента.

ТЭС-терапия комплексно воздействует на патогенетические механизмы язвенной болезни, а также оказывает благоприятное воздействие на отдельные симптомы. Транскраниальная электростимуляция нормализует секрецию соляной кислоты и гастрина, что способствует устранению спонтанных болей в животе всего лишь после 2-3 процедур. Интервал между ними должен составлять 8-12 часов. Также становится необходимым снижение применения антацидных или антисекреторных препаратов либо вовсе отказ от их приема.

Язвенная болезнь при любом течении сопровождается вегетативными расстройствами. ТЭС-терапия устраняет нейровегетативные нарушения. Поэтому при лечении язвенной болезни при помощи ТЭС без применения лекарственных препаратов устраняются вегетососудистая дистония, гастрокардиальный синдром и всевозможные кожные проявления вегетативных расстройств (крапивница, экзема, токсидермия).

На протяжении последних десятилетий эрадикационная терапия является стандартом лечения язвенной болезни, так как в 98% случаев последняя ассоциирована с инфекцией *H. pylori*. Согласно Маастрихтскому соглашению обнаружение язвенного дефекта является прямым показанием к проведению эрадикации. ТЭС усиливает эффект проводимой медикаментозной антихеликобактерной терапии, благодаря чему удается снизить в 1,5-2 раза количество антихеликобактерных препаратов, назначаемых пациенту [6, 8]. **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. Dhar P., Ng G. Z., Sutton P. How host regulation of *Helicobacter pylori*-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 311 (3): G514-520. DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2016. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27469367.
2. Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390 (10094): 613-624. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25. PMID: 28242110.

3. Занин С. А. и др. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1: 58-58. [Zanin S. A. i dr. TES therapy. Current state of the problem. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1: 58-58. (In Russ.)]
4. Камышников Л. А., Власюк А. Ю., Власюк В. Ю. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных. Научные результаты биомедицинских исследований. 2014; 1. [Kamyshnikova L. A., Vlasjuk A. Yu., Vlasjuk V. Yu. Features of diagnosis and epidemiology of gastric and duodenal ulcers in inpatients. *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2014; 1. (In Russ.)]
5. Клименко А. А., Трофимова Е. В. *Helicobacter pylori*: история открытия. Клиницист. 2006; 3. [Klimenko A. A., Trofimova Ye. V. *Helicobacter pylori*: history of discovery. *Klinitsist*. 2006; 3. (In Russ.)]
6. Кручинина М. В. и др. Современные методы физико-химических исследований в гастроэнтерологической практике: опыт взаимодействия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 3 (115): 74-83. [Kruchinina M. V. i dr. Modern methods of physical and chemical research in gastroenterological practice: experience of interaction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 3 (115): 74-83. (In Russ.)]
7. Лебедев В. П., Малыгин А. В., Трусов С. В. ТЭС-терапия для коррекции синдрома дефицита эндорфинов. Главный врач Юга России. 2021; 1 (76): 20-21. [Lebedev V. P., Malygin A. V., Trusov S. V. TES therapy for the correction of endorphin deficiency syndrome. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2021; 1 (76): 20-21. (In Russ.)]
8. Малыгин А. В. и др. Транскраниальная электростимуляция. Под ред. В.П. Лебедева. Тула: ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», АНО НОЦ ИМ «Фарма». 2021. Т. 2030. [Malygin A. V. i dr. Transcranial electrical stimulation. Pod red. V.P. Lebedeva. *Tula: FGBOU VO "Tul'skiy gosudarstvennyy universitet", ANO NOTS IM "Farma"*. 2021. T. 2030. (In Russ.)]
9. Миняйло О. Н. Распределение аллелей и гаплоглобная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (4): 488-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5. [Minyaylo O. N. Distribution of alleles and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcers. *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2020; 6 (4): 488-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5. (In Russ.)]
10. Рашина О. В., Чуринов М. И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 8 (192): 154-159. [Rashina O. V., Churnosov M. I. Multifactorial etiopathogenesis of gastric and duodenal ulcers. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 8 (192): 154-159. (In Russ.)]
11. Содикова Д. Т. Распространенность предъязвенных заболеваний и язвенной болезни

желудка в популяции наркоманов. *Re-health journal*. 2023; 1-1 (17).

[Sodikova D. T. Prevalence of pre-ulcer diseases and gastric ulcer in the population of drug addicts. *Re-health journal*. 2023; 1-1 (17). (In Russ.)]

12. Туренкова Н. С., Радченко Е. Н. Опыт применения метода транскраниальной электростимуляции на адаптационном этапе медицинской реабилитации больных с наркологическими расстройствами. Трибуна ученого. 2020; 2: 187-193.

[Turenkova N. S., Radchenko Ye. N. Experience in using the method of transcranial electrical stimulation at the adaptation stage of medical rehabilitation of patients with drug addiction disorders. *Tribuna uchenogo*. 2020; 2: 187-193. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

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

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; bolev@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Boleslav N. Levitan, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; bolev@mail.ru

Поступила/Received 21.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.09.2023

Принята в печать/Accepted 25.09.2023

Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость пациентов с циррозом печени

В. В. Петкау^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Е. Н. Бессонова^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, bess.elena@bk.ru

В. В. Бредер⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

М. А. Анашкина³, <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>, anashkina.gastro.ekb@gmail.com

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

⁴ Онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

Резюме

Цель работы. Изучить частоту развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени в зависимости от его стадии и основного этиологического фактора. Выявить влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость больных с циррозом печени.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование при участии 994 больных циррозом печени, наблюдавшихся в Свердловском областном гепатологическом центре в период с 2015 по 2020 г.

Результаты. Летальные исходы зафиксированы у 438 из 994 больных (44,0%). Злокачественные новообразования выявлены у 125 человек (12,6%). Частота развития гепатоцеллюлярного рака зависела как от стадии цирроза печени, так и от преобладающей этиологии. Вероятность гепатоцеллюлярного рака у больных циррозом печени класса А по классификации Чайлда – Пью составила 6,3% в год, В – 7,3%, С – 5,9%, у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии – 8,4%, алкогольной этиологии – 4,5%, с неалкогольной жировой болезнью печени – 3,8% в год. Дополнительные факторы риска, достоверно повышающие частоту развития гепатоцеллюлярного рака: содержание альфа-фетопротеина ≥ 100 МЕ/мл ($p < 0,0001$), мужской пол ($p < 0,001$), возраст от 65 лет и старше ($p = 0,006$). Статистически незначимое влияние оказывали избыточная масса тела ($p = 0,056$), сахарный диабет ($p = 0,390$), артериальная гипертензия ($p = 0,506$). Наличие злокачественного новообразования печени сокращает продолжительность жизни при ее циррозе ($p = 0,001$). Медиана общей выживаемости при циррозе печени класса А по классификации Чайлда – Пью без гепатоцеллюлярного рака не достигнута, а при выявлении гепатоцеллюлярного рака составляет 81,7 месяца ($p < 0,0001$). При циррозе печени класса В медиана общей выживаемости снижается с 65,7 до 37,4 месяца ($p = 0,02$), а при классе С – практически не меняется: 22,8 и 21,0 месяца ($p = 0,446$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности скрининговых программ в отношении раннего выявления гепатоцеллюлярного рака у пациентов с циррозом печени классов А и В вне зависимости от основной этиологии.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, общая выживаемость, факторы риска гепатоцеллюлярного рака.

Для цитирования: Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Анашкина М. А. Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость пациентов с циррозом печени. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 25-30. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.005>

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

The incidence of malignant tumors in patients with liver cirrhosis and the impact of the development of hepatocellular carcinoma on the overall survival of patients with cirrhosis

Vladislav V. Petkau^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Elena N. Bessonova^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, bess.elena@bk.ru

Valeriy V. Breder⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

Maria A. Anashkina³, <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>, anashkina.gastro.ekb@gmail.com

¹ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3

³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185

⁴ Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17 of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24

Abstract

Objective. To study the incidence of malignant tumors in liver cirrhosis patients with depending on the stage of liver cirrhosis and main etiological factor, to reveal the influence of hepatocellular carcinoma development on the overall survival of liver cirrhosis patients.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted, including 994 patients with liver cirrhosis observed in the Sverdlovsk Regional Hepatological Center in 2015-2020.

Results. Lethal outcomes were recorded in 438 patients (44.0%). Malignant tumors were detected in 125 people (12.6%). The incidence of hepatocellular carcinoma depends both on the stage of liver cirrhosis and on the etiology. The probability of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis Child-Pugh A was 6.3% per year, B – 7.3%, C – 5.9%, in patients with cirrhosis of viral etiology – 8.4%, alcoholic etiology – 4.5%, NAFLD – 3.8%. Additional risk factors that significantly increased the incidence of hepatocellular carcinoma were the level of AFP ≥ 100 IU/ml ($p < 0.0001$), male gender ($p < 0.001$), age ≥ 65 years ($p = 0.006$). Overweight ($p = 0.056$), diabetes mellitus ($p = 0.390$), arterial hypertension ($p = 0.506$) had a statistically insignificant effect. The presence of hepatocellular carcinoma reduced life expectancy in liver cirrhosis patients ($p = 0.001$). The median OS for Child-Pugh A cirrhosis without hepatocellular carcinoma was not reached, and with hepatocellular carcinoma is 81.7 months ($p < 0.0001$). With class B cirrhosis, the median OS decreases from 65.7 to 37.4 months ($p = 0.02$), and with C it does not change: 22.8 and 21.0 months ($p = 0.446$).

Conclusion. The data confirm the advisability of screening for the early hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis patients with class A and B, regardless of underlying etiology.

Keywords: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, overall survival, risk factors of hepatocellular carcinoma.

For citation: Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Anashkina M. A. The incidence of malignant tumors in patients with liver cirrhosis and the impact of the development of hepatocellular carcinoma on the overall survival of patients with cirrhosis. Lechaschi Vrach. 2024; 2 (27): 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.005>

Conflict of interests. Not declared.

Цирроз печени (ЦП) – это финал большинства хронических заболеваний печени. В начальных стадиях ЦП компенсирован и не проявляется клинически, а выявляется случайно при обследовании по поводу других причин. Этим объясняется недооценка распространенности данной патологии и более высокие темпы прироста заболеваемости декомпенсированным ЦП по сравнению с компенсированным. Так, если в 1990 г. было зарегистрировано 65,9 млн больных компенсированным ЦП, то в 2017 г. – 112, из которых 66,1 млн случаев пришлось на мужчин и 46,3 – на женщин. Прирост за 17 лет составил 70%. Декомпенсированный цирроз за то же время увеличился с 5,2 млн до 10,6 (прирост – 98%) [1].

Параллельно с заболеваемостью растет и летальность от ЦП. В 1990 г. ЦП послужил основной причиной смерти 898 990 больных, а в 2017 г. – 1 322 870 (прирост – 47,15%). При этом показатель, стандартизованный по полу и возрасту, увеличился с 16,66 до 17,31 случая на 100 000 населения, то есть на 3,9%. Изменения заболеваемости и смертности различаются не только по географии, но и по основным этиологическим факторам. Растут стандартизованные показатели смертности от ЦП на фоне вирусного гепатита С, злоупотребления алкоголем и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и, наоборот, снижаются у больных вирусным гепатитом В [2].

ЦП ограничивает продолжительность жизни пациентов в разной степени в зависимости от функционального

состояния печени. Одной из общепринятых прогностических систем является шкала оценки тяжести ЦП Чайлда – Туркотта – Пью, согласно которой выделяют три класса ЦП – А, В и С, которым соответствует пятилетняя общая выживаемость (ОВ) 90%, 80% и 1%. Однако в данной классификации не учитывается наличие или отсутствие злокачественного новообразования (ЗНО) [3].

Основными причинами летальных исходов являются осложнения ЦП:

- инфекционные процессы вследствие цирроз-ассоциированного иммунодефицита [4];
- кровотечения и тромбозы как следствие коагулопатии [5];
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в результате портальной гипертензии [6];

- печеночная энцефалопатия [7];
- гепаторенальный синдром;
- формирование полиорганной недостаточности [8];

• исход ЦП в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Частота выявления ГЦР при ЦП — от 1% до 8% в год [9]. Прогноз при этом определяется стадией онкологического заболевания и функциональным состоянием печени. Наличие распространенного ГЦР также ограничивает применение радикального метода лечения ЦП — трансплантации печени.

В России существует федеральный регистр пациентов с вирусными гепатитами, но отсутствует регистр больных ЦП, что затрудняет реальную оценку эпидемиологической ситуации. В отечественной литературе вопрос продолжительности жизни пациентов с ЦП освещен скудно и чаще затрагивает конкретные клинические ситуации, а не популяционный уровень [10, 11]. Еще меньше информации можно найти о причинах летальных исходов при ЦП и о влиянии развития ГЦР на ОВ, хотя данные показатели влияют на обоснование целесообразности проведения скрининга в конкретных группах больных, необходимый охват скринингом и планирование затрат для его реализации [12].

Целью данного исследования было изучить частоту развития ЗНО у пациентов с ЦП в зависимости от стадии и основного этиологического фактора, выявить влияние развития ГЦР на ОВ больных с ЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое включались все пациенты с ЦП, получавшие лечение в Областном гепатологическом

Таблица 2. **ЗНО, выявленные в процессе наблюдения за пациентами с ЦП** [таблица составлена авторами] / Malignant neoplasms detected during the observation of liver cirrhosis patients [table compiled by the authors]

Вид ЗНО	Абсолютное число	%
ЗНО печени (C22)	65	52,0
ЗНО поджелудочной железы (C25)	9	7,2
ЗНО молочной железы (C50)	8	6,4
ЗНО почки (C64)	7	5,6
Лимфопролиферативные заболевания (C81-C96)	7	5,6
ЗНО кожи (C44)	5	4,0
ЗНО желудка (C16)	5	4,0
ЗНО прямой кишки (C20)	4	3,2
ЗНО яичников (C56)	3	2,4
ЗНО щитовидной железы (C73)	2	1,6
ЗНО тела матки (C54)	2	1,6
ЗНО легкого (C34)	2	1,6
ЗНО ободочной кишки (C18)	2	1,6
ЗНО ректосигмоидного соединения (C19)	1	0,8
ЗНО двенадцатиперстной кишки (C17)	1	0,8
Меланома (C43)	1	0,8
ЗНО брюшины (C48)	1	0,8
Итого	125	100,0

центре на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (СОКБ № 1) в период с 2015 по 2020 г. Проведена оценка ОВ, вероятности умереть в течение года, структуры причин летальности, вероятности развития ЗНО и ГЦР, влияния развития ГЦР на ОВ при различных стадиях ЦП. Всего таких больных было 994 — 450 мужчин (45,3%) и 544 женщины (54,7%). Средний возраст — 50,7 года. Характеристика больных ЦП в исследовании представлена в табл. 1.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась

в программных продуктах Statistica 10, Microsoft Excel с расчетом среднестатистических показателей (средние и медианные значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.). Оценка достоверности межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета непараметрического критерия Манна — Уитни для несвязанных выборок. Вычислялся уровень статистической значимости p , который сравнивали с пороговым уровнем значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальные исходы зафиксированы у 438 из 994 больных (44,0%). ЗНО выявлены у 125 человек (12,6%). В процессе наблюдения ГЦР выявлен у 65 пациентов. Вероятность заболеть первичным раком печени составила 6,5% в год. Среди иных ЗНО, диагностированных у пациентов помимо ГЦР, установлены: ЗНО молочной железы, ЗНО поджелудочной железы, колоректальный рак и другие (табл. 2).

Частота развития ГЦР зависела как от стадии ЦП, так и от преобладающей этиологии. При ЦП класса А по классификации Чайлда — Пью первичные ЗНО печени развились у 23 больных (вероятность — 6,3% в год), при В — у 27 (7,3% в год), при С — у 15 (5,9% в год). Из числа пациентов с ЦП вирусной этиологии ГЦР выявлен у 47 больных (8,4% в год), алкогольной этиоло-

Таблица 1. **Характеристика пациентов с ЦП в зависимости от этиологии** [таблица составлена авторами] / Characteristics of liver cirrhosis patients depending on the etiology [table compiled by the authors]

	Вирусная этиология	Алкоголь	НАЖБ	Иное	Итого
Всего	557	198	157	82	994
Мужчины	305 54,8%	86 43,4%	32 20,4%	27 32,9%	450 45,3%
Женщины	252 45,2%	112 56,6%	125 79,6%	55 67,1%	544 54,7%
Средний возраст, лет	49,8	51,1	54,3	48,8	50,7
Чайлд — Пью, А	214 38,4%	50 25,3%	74 47,1%	30 36,6%	368 37,0%
Чайлд — Пью, В	217 39,0%	69 34,8%	54 34,4%	30 36,6%	370 37,2%
Чайлд — Пью, С	126 22,6%	79 26,8%	29 18,5%	22 26,8%	256 25,8%

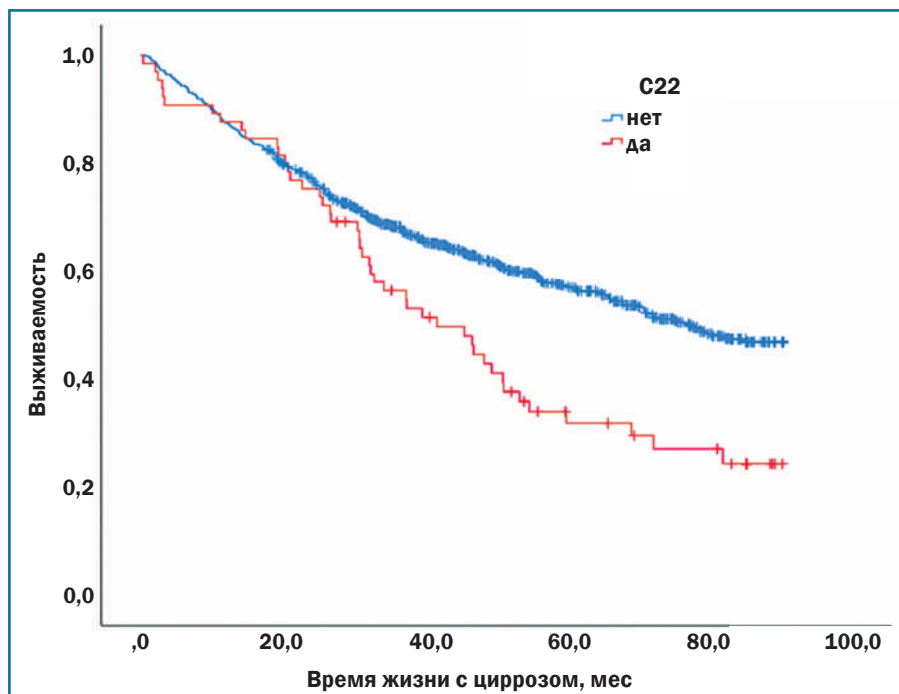


Рис. Общая выживаемость пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия ЗНО печени [предоставлено авторами] / Overall survival of liver cirrhosis patients depending on the presence or absence of malignant neoplasms of the liver [provided by the authors]

гии — у 9 (4,5% в год), на фоне НАЖБП — у 3 (3,8% в год).

Анализ влияния иных факторов риска показал, что статистически значимы такие параметры, как превышение альфа-фетопротейном (АФП) показателя 100 МЕ/мл (частота выявления ЗНО печени составила 53,6% в год при $p < 0,0001$), мужской пол (частота выявления ЗНО печени — 4,3% в год при $p < 0,001$) и возраст от 65 лет и старше (частота выявления ЗНО печени — 16,0% в год при $p = 0,006$). При этом статистическая значимость избыточной массы тела, сахарного диабета или артериальной гипертензии в качестве факторов риска развития ЗНО печени в исследуемой когорте пациентов не была обнаружена (показатели p для этих факторов составили 0,056, 0,390 и 0,506 соответственно).

При оценке причин летальности наиболее сложными для интерпретации были случаи сочетания ЦП и ГЦР. ЗНО печени выступали в качестве основной причины в случае распространенного процесса (III и IV стадии по системе TNM) и были зафиксированы у 45 пациентов (10,3% в структуре летальности), другие ЗНО — у 33 пациентов (7,5%). Однако оценить реальное влияние развития ГЦР на ОВ можно при сравнении двух групп больных ЦП: с ГЦР и без ГЦР. Влияние ЗНО

печени на ОВ пациентов с ЦП отражено на рисунке.

Развитие ЗНО печени статистически значимо сокращает продолжительность жизни при ЦП ($p = 0,001$). При этом влияние зависит от класса ЦП. Так, медиана ОВ при ЦП класса А по классификации Чайлда — Пью без ГЦР не достигнута, а при выявлении ГЦР составляет 81,7 месяца ($p < 0,0001$). При ЦП класса В медиана ОВ снижается с 65,7 до 37,4 месяца ($p = 0,02$), а при С — практически не меняется: 22,8 и 21,0 месяца ($p = 0,446$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ЗНО в целом в группе пациентов с ЦП составила 3018,1 слу-

чая на 100 000 больных ЦП, что в 7,3 раза больше, чем областной показатель (416,1 случая на 100 000 населения) [13]. При работе с данной группой пациентов должна быть максимальная онкологическая настороженность в отношении не только ГЦР, но и ЗНО любых других локализаций. В отношении же рака печени целесообразность скрининговых программ не вызывает сомнений [14, 15]. Доказательная база основывается на ретроспективных исследованиях выживаемости пациентов с ГЦР, которые были включены в скрининг, в сравнении с пациентами вне скрининговых программ. Имеется подтверждение роста ОВ пациентов по мере увеличения их охвата скринингом, поскольку при активном наблюдении выше вероятность выявления злокачественного процесса на операбельной стадии [16].

Если углубиться в анализ экономических аспектов проведения скрининга на ГЦР, то можно обнаружить работы авторов, подтверждающие целесообразность скрининга при условии риска развития злокачественного процесса на уровне 0,8-1,5% за год. Причем наиболее привлекательными скрининговыми методиками называют ультразвуковое исследование (УЗИ) и анализ уровня АФП каждые полгода [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что пороговый уровень риска развития ГЦР в 1,5% указывается лишь в одном первоисточнике 1996 г. [18], а ведь помимо этого показателя следует оценивать и вероятность смерти пациента от других причин. Поэтому показанное в нашем исследовании негативное влияние развития ГЦР на ОВ пациентов с ЦП говорит об обоснованности скрининга. При этом статистически значимое отличие получено на стадиях ЦП А и В по классификации Чайлда — Пью, не получено — на стадии С. Сокращение медианы ОВ (с 65,7 до 37,4 месяца) у больных ЦП класса В при развитии

Таблица 3. Медиана ОВ больных с ЦП без ГЦР и с ГЦР, месяцы (95% ДИ) [таблица составлена авторами] / Median OS in patients with LC with or without HCC, months (95% CI) [table compiled by the authors]

	Пациенты с ЦП и без ГЦР	Пациенты с ЦП и ГЦР	p
Все пациенты	77,1 (67,9-86,3)	41,6 (28,4-54,8)	$p = 0,001$
Класс А, Чайлд — Пью	н/д	81,7 (73,3-90,1)	$p < 0,0001$
Класс В, Чайлд — Пью	65,7 (57,1-74,2)	37,4 (18,5-56,3)	$p = 0,02$
Класс С, Чайлд — Пью	22,8 (18,2-27,4)	21,0 (16,8-25,3)	$p = 0,446$

ГЦР заставляет обсуждать целесообразность включения данной группы в активное наблюдение. Дополнительную актуальность этого шага подтверждают появляющиеся в клинических рекомендациях опции специализированного лечения ГЦР при сохранении функции печени на уровне класса В по классификации Чайлда — Пью [19].

Полученные в нашем исследовании данные о частоте развития ГЦР у пациентов с ЦП (6,5% в год) превышают рекомендованные минимальные пороговые значения для реализации скрининга, причем это отмечается во всех группах вне зависимости от этиологии. Наименьший результат (3,8% в год) получен в группе НАЖБП, но и это значение позволяет отнести данных больных к группе высокого риска, что полностью согласуется с рекомендациями экспертных сообществ [20]. Также стоит упомянуть, что средний возраст больных с НАЖБП был самым высоким — 54,3 года.

Показанное в нашем исследовании влияние факторов риска (уровень АФП ≥ 100 МЕ/мл, мужской пол и возраст старше 65 лет) полностью коррелирует с данными других авторов [21, 22]. Однако отличия в риске развития ГЦР у пациентов с ЦП с нормальной и избыточной массой тела в нашей работе не достигли необходимого уровня статистической достоверности. А в метаанализе, проведенном W. Sohn с соавт. в 2021 г., было показано повышение риска развития ГЦР у больных с ожирением (ОР = 1,69; 95% ДИ 1,50-1,90) [23]. Такая же ситуация у пациентов с сахарным диабетом. По данным литературы, риск развития ГЦР у больных с ЦП и сахарным диабетом в 2-3 раза выше [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ЦП имеют высокий риск развития ЗНО, причем в наибольшей степени — первичных ЗНО печени (6,5% в год). Вероятность такого негативного события зависит от основного этиологического фактора, но при этом остается крайне высокой. Развитие ГЦР сокращает ОВ больных с ЦП класса А и В по шкале Чайлда — Пью. Именно в этой группе реализация скрининговых программ наиболее обоснована. Дополнительными факторами риска выступают уровень АФП, мужской пол и возраст старше 65 лет.

К сожалению, запрототолированная большинством экспертных сообществ необходимость активного наблюдения пациентов из групп риска по развитию ГЦР не находит своей практической ре-

ализации. Проведение настоящего исследования позволило увидеть реальные показатели частоты перехода ЦП в ГЦР и влияние этого процесса на продолжительность жизни больных в нашей популяции. Полученные данные могут быть использованы для обоснования организационных и финансовых мер по внедрению скрининговых программ. **ЛВ**

Соответствие нормам этики. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Ethical compliance. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

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 the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература/References

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (3): 245-266. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30349-8). PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.
2. Ye F., Zhai M., Long J., et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health*. 2022; 10: 909455. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.909455>. PMID: 36033800; PMCID: PMC9403789.
3. Pasqualetti P., Di Lauro G., Festuccia V., et al. Prognostic value of Pugh's modification of Child-Turcotte classification in patients with cirrhosis of the liver. *Panminerva Med*. 1992; 34 (2): 65-68. PMID: 1408330. Accessed February 1, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1408330/>.
4. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol*. 2014; 60 (6): 1310-1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530646.
5. O'Leary J. G., Greenberg C. S., Patton H. M., Caldwell S. H. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;

157 (1): 34-43.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>. PMID: 30986390.

6. Garcia-Tsao G., Abraldes J. G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65 (1): 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>. PMID: 27786365.
7. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>. PMID: 25042402.
8. Wong F., Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology*. 2001; 34 (6): 1242-1251. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29200>. PMID: 11732014.
9. Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 70 (1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
10. Аевзов С. А., Азимова С. М., Абдуллоев М. Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической печеночной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2020; 98 (2): 137-141. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141. [Avezov S. A., Azimova S. M., Abdulloev M. H. The course and survival of patients with liver cirrhosis and acute liver failure on the background of chronic. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98 (2): 137-141. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141. (In Russ.)]
11. Дзиджава И. И., Котив Б. Н., Кашкин Д. П. и др. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии и факторы риска для выживаемости у больных циррозом печени. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2010; 5 (4): 45-53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennyye-rezultaty-hirurgicheskoy-korreksii-portalnoy-gipertenzii-i-factory-riska-dlya-vyzhivaemosti-u-bolnyh-tsirrozm-pecheni>. [Dzidzava I. I., Kotiv B. N., Kashkin D. P., et al. Long-term results of portal hypertension surgical correction and survival risk factors for patients with liver cirrhosis. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova*. 2010; 5 (4): 45-53. Accessed February 1, 2023. (In Russ.)]
12. Jepsen P., West J. We need stronger evidence for (or against) hepatocellular carcinoma surveillance. *J Hepatol*. 2021; 74 (5): 1234-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.029>. PMID: 33465402.
13. Каприн В. В., Старинский А. О., Шахзадова А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf.

- [Kaprin V. V., Starinskii A. O., Shakhzadova A. D. Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. (In Russ.)]
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69 (1): 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>. PMID: 29628281.
 15. Heimbach J. K., Kulik L. M., Finn R. S., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018; 67 (1): 358-380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>. PMID: 28130846.
 16. Johnson P., Berhane S., Kagebayashi C., et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. Br J Cancer. 2017; 116 (4): 441-447. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.422>. PMID: 28081537; PMCID: PMC5318967.
 17. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (6): 56-102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>. [Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021; 31 (6): 56-102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>. (In Russ.)]
 18. Sarasin F. P., Giostra E., Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med. 1996; 101 (4): 422-434. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00197-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00197-0). PMID: 8873514.
 19. Бредер В. В., Базин И. С., Балахнин П. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли. 2022; 12 (3S2-1): 467-529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>. [Breder V. V., Bazin I. S., Balakhnin P. V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Zlokhachestvennye opukholi. 2022; 12 (3S2-1): 467-529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>. (In Russ.)]
 20. Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022; 94 (2): 216-253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. [Maevskaya M. V., Kotovskaya Y. V., Ivashkin V. T., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. Terapevticheskii Arkhiv. 2022; 94 (2): 216-253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. (In Russ.)]
 21. Tsuchiya N., Sawada Y., Endo I., et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2015; 21 (37): 10573-10583. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10573>. PMID: 26457017; PMCID: PMC4588079.
 22. Rich N. E., Yopp A. C., Singal A. G., Murphy C. C. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18 (1): 242-248.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.043>. Epub 2019 Apr 28. PMID: 31042582; PMCID: PMC6817412.
 23. Sohn W., Lee H. W., Lee S., et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2021; 27 (1): 157-174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33238333; PMCID: PMC7820201.
 24. Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. J Hepatol. 2014; 60 (1): 110-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011> Epub 2013 Aug 23. PMID: 23978719.

Сведения об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; доцент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; vpetkau@yandex.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; доцент кафедры терапии ФПК и ПП Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; bess.elena@bk.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; vbredner@yandex.ru

Анашкина Мария Александровна, гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологического Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Drug Therapy of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3; vpetkau@yandex.ru

Elena N. Bessonova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Regional Hepatology Center, chief freelance specialist gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region, Head of the regional Hepatological Center, Head of the Gastroenterology Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185; Associated Professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3; bess.elena@bk.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), leading researcher of oncology department of medication methods of treatment (chemotherapy) № 17 at the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24; vbredner@yandex.ru

Maria A. Anashkina, gastroenterologist of the Gastroenterology Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185; anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Поступила/Received 21.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.09.2023

Принята в печать/Accepted 25.09.2023

Функциональная изжога: проблемы диагностики и лечения

В. А. Ахмедов, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

Г. Р. Бикбавова, <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>, galiya1976@mail.ru

М. С. Цыбулькина, <https://orcid.org/0009-0009-0176-1032>, tsybulkinamaria@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

Резюме

Введение. Функциональная изжога относится к широко распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Для этой патологии характерна рефрактерная изжога, т. е. отсутствие ее купирования при оптимальном применении ингибиторов протонной помпы, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Функциональную изжогу связывают с частыми обращениями за медицинской помощью, необходимостью повторных обследований и, как следствие, увеличением страховых расходов. Однако существуют проблемы недостаточной информированности врачей о данном заболевании и отсутствия широкодоступного метода диагностики, что приводит к неэффективности лечения и снижению качества жизни пациентов. Болезнь нередко сопряжена с тревожными и депрессивными расстройствами, рост которых отмечается в последнее время, что требует своевременной диагностики и коррекции данных состояний. Ключевой частью патофизиологии функциональной изжоги является висцеральная гиперчувствительность, а психосоциальные факторы влияют на взаимодействия между нервной системой желудочно-кишечного тракта и головным мозгом, что определяет тяжесть симптомов у пациентов. Врачам рекомендуется подробно рассказывать пациентам о сути заболевания, направлениях возможного эффективного лечения для лучшей приверженности терапии, рекомендовано использование антидепрессантов, когнитивно-поведенческой терапии, гипнотерапии и методов релаксации. На данный момент стандартом диагностики функциональной изжоги является рН-импедансометрия с первичным исключением органической патологии при эндоскопическом исследовании пищевода со взятием биопсии и проведением гистологического исследования и исключением нарушений моторики пищевода при проведении манометрии. Необходимы неинвазивные, доступные и экономически эффективные диагностические инструменты, чтобы избежать гипердиагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неправильного использования ингибиторов протонной помпы, перспективно исследование пепсина слюны и обследование пациента у стоматолога.

Цель работы. Обобщение данных проведенных исследований о распространенности функциональной изжоги, влиянии на ее течение психологических факторов, актуальных методах диагностики и лечения данной патологии. Чтобы выявить исследования, посвященные проблемам диагностики и лечения функциональной изжоги, был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и eLibrary до ноября 2023 г., были просмотрены оригинальные статьи, метаанализы и соответствующие запросу обзоры.

Ключевые слова: функциональная изжога, рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, рН-импедансометрия, лечение.

Для цитирования: Ахмедов В. А., Бикбавова Г. Р., Цыбулькина М. С. Функциональная изжога: проблемы диагностики и лечения. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 31-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.006>

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

Functional heartburn: problems of diagnosis and treatment

Vadim A. Akhmedov, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

Galiya R. Bikbavova, <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>, galiya1976@mail.ru

Mariya S. Tsybulkina, <https://orcid.org/0009-0009-0176-1032>, tsybulkinamaria@gmail.com

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

Abstract

Background. Functional heartburn is one of the disorders of the gastrointestinal tract that is widespread in modern society. The disease is characterized by refractory symptoms of heartburn, lack of relief of symptoms with optimal use of proton pump inhibitors, which requires differential diagnosis with a number of diseases of the esophagus. Functional heartburn is associated with frequent medical treatment, repeated examinations, and increased insurance costs. At the same time, there is a problem of insufficient awareness of doctors about this disease, the lack of a widely available diagnostic method, which leads to a failure to receive effective treatment and a decrease in the quality of life of patients. The disease is often associated with anxiety and depressive disorders, the growth of which has been noted recently, which requires timely diagnosis and correction of these conditions. Visceral hypersensitivity is a key part of the pathophysiology of functional heartburn, and psychosocial factors influence interactions between the gastrointestinal nervous system and the brain, which determines the severity of symptoms in patients. Doctors are recommended to tell patients in detail about the essence of the diagnosis, directions in possible effective treatment, for

better adherence to therapy, the use of antidepressants, cognitive behavioral therapy, hypnotherapy and relaxation methods is recommended. At the moment, the standard for the diagnosis of functional heartburn is pH-impedance measurement, with the primary exception of organic pathology during endoscopic examination of the esophagus with biopsy and histological examination, and the exclusion of esophageal motility disorders during manometry. Non-invasive, affordable and cost-effective diagnostic tools are needed to avoid overdiagnosis of gastroesophageal reflux disease and improper use of proton pump inhibitors, saliva pepsin examination and dental examination are promising.

Objective. The purpose of the review is to summarize the existing research data on the prevalence of functional heartburn, the influence of psychological factors on its course, and current methods of diagnosis and treatment of this pathology. In order to identify studies on the problems of diagnosis and treatment of functional heartburn, a literature search was conducted in the PubMed and eLibrary databases until November 2023, original articles, meta-analyses and relevant reviews were reviewed.

Keywords: functional heartburn, refractory gastroesophageal reflux disease, diagnosis, pH-impedance measurement, treatment.

For citation: Akhmedov V. A., Bikhavova G. R., Tsibulkina M. S. Functional heartburn: problems of diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2024; 2 (27): 31-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.006>

Conflict of interests. Not declared.

Изжога является одной из наиболее распространенных жалоб при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Большинство людей воспринимают это как часть нормальной жизни, не придают этому серьезного значения, не обращаются за медицинской помощью и ищут облегчения от приема антацидов, отпускаемых без рецепта. Примечательно, что на долю лекарственных средств для купирования изжоги приходится большая часть продаж безрецептурных препаратов на сумму 1 млрд долларов в год, но не все пациенты получают должное облегчение от их приема, и изжога возвращается снова и снова [1]. Изжога не всегда связана с рефлюксом кислого содержимого желудка в пищевод, что может являться одной из причин неэффективности антацидов. Функциональная изжога, согласно Римским критериям IV пересмотра, определяется как жгучий дискомфорт за грудной при отсутствии доказательств того, что причиной симптома является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), эозинофильный эзофагит или серьезные двигательные нарушения пищевода, при этом изжога не облегчается, несмотря на удвоенную антисекреторную терапию. Для постановки диагноза «функциональная изжога» необходимо выполнение данных критериев в течение последних 3 месяцев, с первым появлением симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и частотой возникновения не менее двух раз в неделю [2].

Около 40% людей во всем мире имеют функциональные желудочно-кишечные расстройства. К сожалению, не все врачи осведомлены о функциональных заболеваниях ЖКТ или относятся к ним недостаточно серьезно, в результате чего пациенты не получают эффективного лечения, не понимают причины постоянных симптомов, повторно обращаются за медицинской помощью, многократно обследуются, имеют низкое качество жизни, что делает обсуждаемую проблему актуальной [3].

Был проведен поиск литературы в базе данных PubMed до ноября 2023 г., чтобы выявить исследования, посвященные проблеме диагностики и лечения функциональной изжоги, были просмотрены ссылки на оригинальные статьи, метаана-

лизы и соответствующие запросу обзоры. На рис. 1 показана динамика изменений публикационной активности.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Ученые из Перу обнаружили, что частота функциональных расстройств пищевода с каждым годом увеличивается: это связывают с изменением образа жизни людей, влиянием диетических, культурных и этнических факторов [4]. В исследовании J. Abdallah с соавт. [5] продемонстрировано, что у 45% пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) после однократного приема ингибитора протонной помпы (ИПП) симптомы продолжают сохраняться, при этом у 75% из них при проведении импедансометрии были диагностированы функциональные изменения.

В другом исследовании [6] в результате анализа проведенных рН-импедансометрии и манометрии у пациентов с отсутствием эрозий при эндоскопическом исследовании и симптомами ГЭРБ частота функциональных расстройств составила 86,15%, 46,9% из которых пришлось на функциональную изжогу и 39,2% — на гиперчувствительность пищевода. Авторы исследования [4] предположили, что возраст пациента — один из определяющих факторов для прогнозирования истинной неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ), поскольку последняя чаще встречалась у пожилых, что продемонстрировало возможное влияние старения на моторику или тонус пищевода и, как следствие, на развитие более частых эпизодов рефлюкса, в то время как у молодых пациентов изжога стала следствием функциональной патологии верхних отделов ЖКТ.

В исследовании, проведенном в Китае, выявлен характерный фенотип пациента с функциональной изжогой: это молодая женщина или женщина средних лет с длительно продолжающейся изжогой, при этом примерно у двух третей из них симптомы сохраняются на протяжении 2 лет [7].

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Ключевой патофизиологической составляющей функциональной изжоги является висцеральная гиперчувствительность,

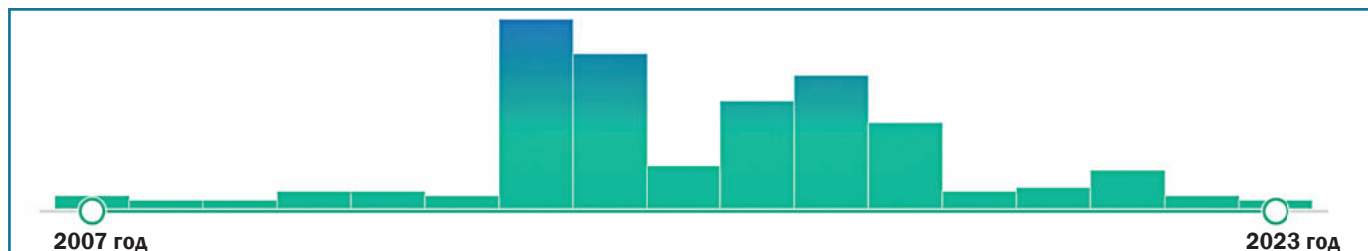


Рис. 1. Публикации, зарегистрированные в PubMed, посвященные диагностике и лечению функциональной изжоги [предоставлено авторами] / Publications registered in PubMed on the diagnosis and treatment of functional heartburn [provided by the authors]

а психосоциальные факторы влияют на взаимодействия между нервной системой ЖКТ и головным мозгом, что определяет тяжесть симптомов у пациентов [8]. При этом в исследовании A. Geeraerts и соавт. [9] были получены данные о том, что расстройства психоэмоциональной сферы не различаются между собой и не предсказывают наличие органической или функциональной патологии у пациентов с рефрактерным рефлюксом. Следует обратить внимание на то, что и само наличие симптомов рефлюкса может вызывать депрессию и беспокойство. Однако в исследовании A. Caballero-Mateos и соавт. [10] было выявлено, что значимо чаще тревожность встречается у пациентов с НЭРБ и функциональными заболеваниями пищевода.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики органической патологии пищевода и подтверждения ГЭР используется эзофагогастродуоденоскопия, при этом пациентам с рефрактерным течением заболевания для исключения эозинофильного эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномы проводится биопсия пищевода с гистологическим исследованием биоптатов, а для диагностики функциональной патологии верхних отделов ЖКТ рекомендовано применение внутрипищеводной суточной рН-метрии или рН-импедансометрии (амбулаторный мониторинг рефлюкса).

Необходимо обратить внимание на то, что симптомы и их интенсивность при ГЭРБ и функциональных расстройствах не отличаются, в связи с чем своевременно поставленный правильный диагноз позволит избежать приема лишних лекарственных препаратов и обеспечить персонализированный подход к каждому больному с целью купирования изжоги и улучшения качества жизни, поскольку лечение функциональных расстройств отличается от лечения ГЭРБ [11]. Когда первичное эндоскопическое исследование пищевода не приводит к постановке диагноза, особенно при сохранении симптомов несмотря на эмпирическое лечение, рекомендуется проведение физиологических тестирований пищевода, которые включают в себя амбулаторный мониторинг рефлюкса, манометрию пищевода и рентгенологическое исследование пищевода с барием [12]. Проведение манометрии высокого разрешения помогает исключить сопутствующую гипотензию нижнего пищеводного сфинктера, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение перистальтики и/или другие серьезные нарушения моторики пищевода [13].

В процессе диагностического поиска причины устойчивой к ИПП изжоги следует различать рефрактерные симптомы изжоги и понимать, что они могут быть связаны с ГЭРБ или нет. У одних пациентов может наблюдаться истинный продолжающийся рефрактерный кислотный или слабокислотный рефлюкс, несмотря на прием ИПП, в то время как у других нет признаков продолжающегося рефлюкса, а у третьих наблюдается функциональная патология пищевода [14]. Принимая во внимание разнородность клинических проявлений изжоги, диагностический поиск представляется сложным, а именно отсутствует золотой стандарт диагностики причины изжоги, который позволяет быстро и недорого провести дифференциальный диагноз. На данный момент 24-часовая рН-импедансометрия, по мнению E. Marabotto и соавт., представляется лучшим методом диагностики НЭРБ, гиперсенситивного пищевода и функциональной изжоги [15].

Y. Rep и соавт. [16] исследовали изменение постприандиального внутрипросветного импеданса в дистальном отделе пищевода. Значительное снижение значений было отмечено через 30 минут и восстановилось через 60 минут после приема пищи у пациентов с ГЭРБ. У больных с функциональными расстройствами верхних отделов ЖКТ существенного различия показателей не отмечалось. Изменение импеданса коррелировало

с индексом перистальтических волн, индуцированных глотанием, после рефлюксного глотания (PSPW) и могло помочь дифференцировать ГЭРБ от функциональных нарушений.

При исследовании рН-импеданса американскими учеными группа пациентов с истинной ГЭРБ продемонстрировала значительно более высокое среднее значение времени воздействия кислоты на пищевод (АЕТ), большее среднее число эпизодов рефлюкса и более низкие значения индекса PSPW по сравнению с пациентами с гиперчувствительностью к рефлюксу и функциональной изжогой [17].

Многоканальное импедансное исследование значений рН пищевода малодоступно. В исследовании [18] было показано, что и базовый уровень ночного импеданса (MNBI) является хорошим методом дифференциальной диагностики. MNBI состоит из измерения базового импеданса на 3 или 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера во время ночного отдыха как среднего базового импеданса за три 10-минутных периода времени в период без глотания [7]. Дистальный MNBI может помочь отличить ГЭРБ с аномальным временем воздействия кислоты от нормального воздействия при функциональной изжоге и гиперсенситивном пищеводе, при котором изжога вызывается физиологическими рефлюксами (некислые рефлюксы с $\text{pH} > 4$). Кроме того, метод способен выделить группу больных с функциональной изжогой, потому что при ней симптомы не имеют связи с рефлюксом.

R. A. Cassiani и соавт. оценили оральный и глоточный транзит у пациентов с функциональной изжогой, исходя из гипотезы о том, что, подобно пациентам с ГЭРБ, у больных с функциональной изжогой наблюдается замедление прохождения болюса через глоточный и верхний пищеводный сфинктеры. Оказалось, что время прохождения по оральному, глоточному и верхнему пищеводному сфинктерам у пациентов с функциональной изжогой аналогично времени прохождения в группе контроля [19].

Также дифференцировать функциональную изжогу и ГЭРБ способно помочь стоматологическое обследование. Исследование изменений в полости рта при ГЭРБ может быть широкодоступным инструментом для дифференциальной диагностики. Среди изученных параметров совместное появление эрозий эмали зубов с заболеваниями пародонта, по-видимому, является лучшим предиктором ГЭРБ, тогда как отсутствие стоматологических проявлений в основном наблюдалось при функциональной изжоге [11].

В качестве оптимального диагностического инструмента перспективно измерение пепсина в слюне с помощью Peptest (представляет собой устройство, которое может быстро определять присутствие и количественную концентрацию пепсина в слюне). Пепсин является одним из основных компонентов ГЭР. Результаты измерения пепсина слюны потенциально могут сократить время постановки диагноза, так как исследование неинвазивное и простое в применении. Средние концентрации пепсина в слюне были значительно выше при ГЭРБ, а среди пациентов без ГЭРБ они были одинаковыми у здоровых добровольцев и при функциональной изжоге [20].

Турецкими учеными была пересмотрена роль расширенных межклеточных пространств слизистой оболочки пищевода в диагностике и патофизиологии изжоги. Изменение длины межклеточных пространств выявляется только в группах с эрозивной ГЭРБ, поэтому данный метод неинформативен для использования в повседневной практике. Не было выявлено существенной разницы в ширине межклеточных пространств между контрольной группой, НЭРБ, функциональной изжогой и группой пациентов с гиперсенситивным пищеводом [21].

На рис. 2 показан алгоритм диагностики функциональной изжоги у пациентов с рефрактерной изжогой, которые не ответили на терапию ИПП два раза в день [22].

ЛЕЧЕНИЕ

При ведении пациентов с функциональными заболеваниями следует учитывать, как каждый из них относится к своей болезни, потому что это может повлиять на соблюдение рекомендаций по лечению. Пациенты могут иметь отрицательные представления о болезни из-за ее хронического течения, тяжелого эмоционального состояния, ощущения, что они не могут помочь себе, не понимают болезнь или думают, что их проблемы более серьезные, чем считает врач [23]. По данным V. Savarino и соавт., изжогу, вызванную функциональной патологией пищевода, следует лечить нейромодуляторами, такими как трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), с целью уменьшить гиперчувствительность пищевода. Эти лекарства относительно безопасны, и их побочные эффекты отмечают не более 3% пациентов [24]. Но при этом врачи сталкиваются с низкой приверженностью лечению. Например, при исследовании эсциталопрама (СИОЗС) для лечения функциональных расстройств ЖКТ из 51 пациента 35 отказались принимать лекарство, а 7 пациентов прекратили прием. Возможными причинами низкой приверженности были страх перед лекарствами и неуверенность в необходимости приема данной группы препаратов [25]. Именно поэтому лечение следует начинать с подробного объяснения диагноза и рассказа о необходимости приема лекарств [8].

Корейское исследование [26] показало, как могут различаться психологические характеристики пациентов в зависимости от локализации функциональной патологии ЖКТ (верхние или нижние отделы) и как это влияет на качество жизни. Авторы использовали опросник тревоги и депрессии Бека, шкалы социальной поддержки и жизнестойкости. Группа пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ продемонстрировала более высокий уровень эмоциональности и склонность к проявлению негативного аффекта, а при

расстройстве нижних отделов отмечено более низкое качество жизни. Таким образом, для эффективного лечения может потребоваться психотерапевтическая интервенция, адаптированная для каждого типа функциональных заболеваний. Преимущества среди различных подходов продемонстрировала когнитивно-поведенческая терапия, при ее проведении были отмечены облегчение течения симптомов и улучшение психологического состояния [27]. Также эффективным может быть направление к поведенческому терапевту для гипнотерапии, обучения диафрагмальному дыханию и релаксации по методике Джекобсона [28].

Е. D. Shah и соавт. изучили возможность оптимизации алгоритма диагностики и лечения изжоги с точки зрения пациента и работника страховой компании при условии, что эмпирическое назначение ИПП не привело к купированию симптомов. В результате авторы пришли к выводу, что наиболее эффективным решением за счет подбора необходимого лечения будет проведение эндоскопии пищевода с амбулаторным мониторингом рефлюкса. При отсутствии эрозивных изменений рекомендуется пробная отмена ИПП по мере переносимости, а не оптимизация приема данных препаратов [29]. ИПП не продемонстрировали терапевтической ценности при функциональной изжоге, исключением является доказанная ГЭРБ, которая сопровождается функциональной изжогой. Основываясь на имеющихся данных, антирефлюксная хирургия и эндоскопические методы лечения ГЭРБ не оказывают пользы при функциональной изжоге и не должны быть рекомендованы [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы неинвазивные, доступные и экономически эффективные диагностические инструменты, чтобы избежать гипердиагностики ГЭРБ и неправильного использования ИПП. К сожалению, рН-импедансометрия проводится не во всех городах и центрах либо является дорогостоящей.

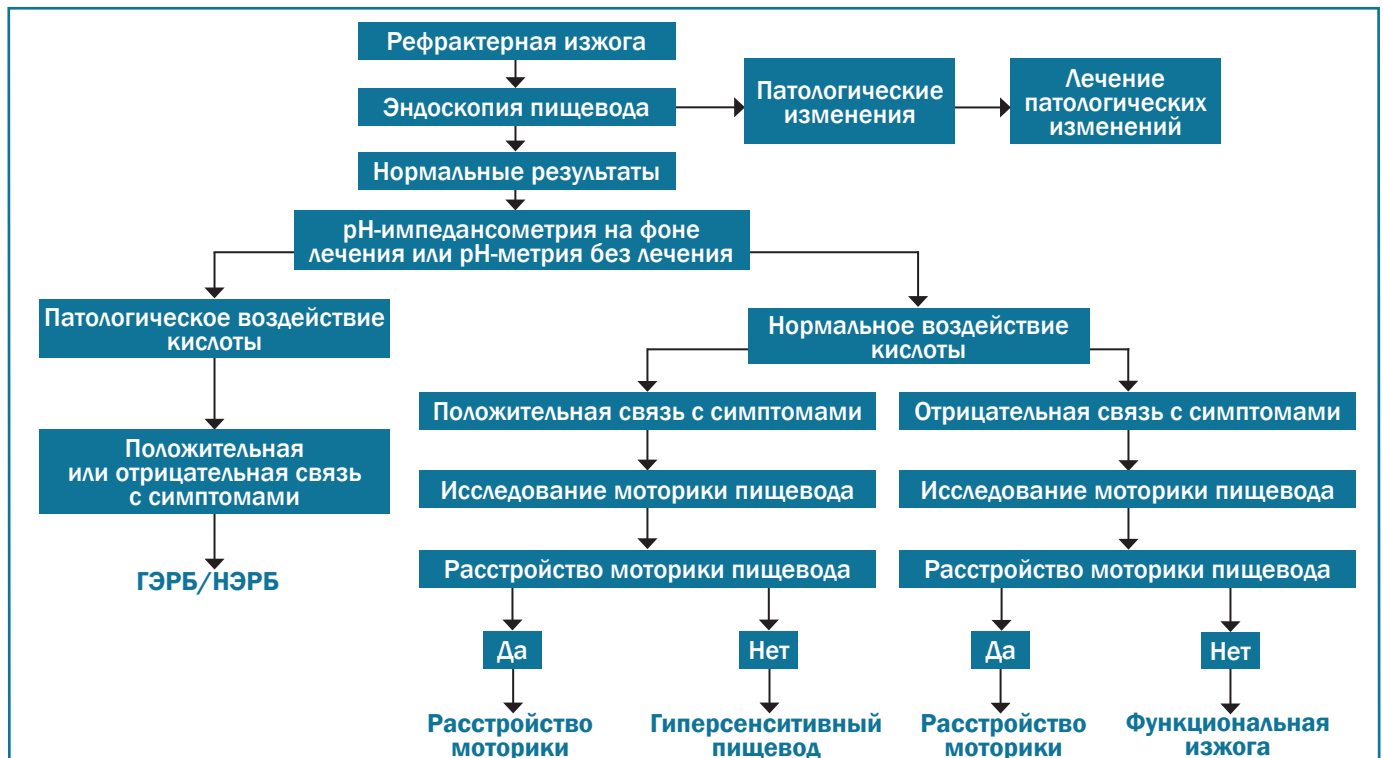


Рис. 2. Алгоритм диагностики функциональной изжоги у пациентов с рефрактерной изжогой, которые не ответили на терапию ИПП два раза в день [предоставлено авторами] / Algorithm for diagnosing functional heartburn in patients with refractory heartburn who have not responded to twice-daily PPI therapy [provided by the authors]

Перспективным является измерение пепсина в слюне в качестве неинвазивного диагностического инструмента для скрининга ГЭРБ на амбулаторном приеме.

Следует повышать информированность врачей о функциональных заболеваниях ЖКТ, в частности, о функциональной изжоге, так как у страдающих данными заболеваниями часто снижено качество жизни и они не получают эффективную помощь. Эти болезни нередко сопряжены с тревожными и депрессивными расстройствами, рост которых отмечается в последнее время, необходимо решать проблему стигматизации психических расстройств в обществе, проводить скрининг данных состояний. Врачам рекомендуется подробно рассказывать пациентам о сути диагноза, возможных направлениях эффективного лечения для лучшей приверженности терапии. При назначении антидепрессантов необходимо пояснить, что на данный момент они признаны нейромодуляторами при висцеральной гиперчувствительности. Также не стоит забывать о проблеме перекреста ГЭРБ и функциональных заболеваний пищевода, что требует коррекции обоих состояний. **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

- Feldman M., Friedman L., Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11 ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- Rome IV Criteria. Appendix A: Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs.
- Black C. J. et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. The Lancet. 2020; 396 (10263): 1664-1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- Piza L. A., Cárdenas-Oña M., Vásquez-Ojeda X., Rosas-Marcos E., et al. Functional Heartburn and Esophageal Hypersensitivity Frequency in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms: Using the Roma IV Consensus and a Series of Diagnostic Procedures in Lima, Peru. The American Journal of Gastroenterology. 2021; 116: 176. DOI: 10.14309/01.ajg.0000774064.71116.b3.
- Abdallah J., George N., Yamasaki T., et al. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019; 17 (6): 1073-1080. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
- Piza-Palacios L., Cárdenas-Oña M., Vásquez-Ojeda X., Alurralde. Frequency of functional esophageal disorders in patients with refractory reflux symptoms in Lima, Peru. Revista de Gastroenterología del Perú. 2023; 43 (3): 242-250. DOI: 10.47892/rgp.2023.433.1498.
- Lee Yeong Yeh, Justin C. Y. Wu. Management of Patients With Functional Heartburn. Gastroenterology. 2018; 154 (8): 2018-2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.030.
- Lazarescu A., Demers-Leblanc A., Kamal A. Esophageal Hypersensitivity and Functional Dyspepsia. The AFS Textbook of Foregut Disease. Springer, Cham. 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-19671-3_8.
- Geeraerts A., Guadagnoli L., Pauwels A., et al. Psychological symptoms do not discriminate between reflux phenotypes along the organic-functional refractory GERD spectrum. Gut. 2023; 72: 1819-1827. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329673.
- Caballero-Mateos A. M., López-Hidalgo J. L., Torres-Parejo U., Hernández-González J. M. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. Gastroenterología y Hepatología. 2023; 46 (7): 542-552. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005.
- Helle K., Arok A. Z., Ollé G., Antal M., Rosztóczy A. Dental evaluation is helpful in the differentiation of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2023; 29 (31): 4774-4782. DOI: 10.3748/wjg.v29.i31.4774.
- Gyawali C. P., Carlson D. A., Chen J. W., Patel A., et al. ACG Clinical Guidelines: Clinical Use of Esophageal Physiologic Testing. Am J Gastroenterol. 2020; 115 (9): 1412-1428. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000734.
- Gyawali C. P., Prakash, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67 (7): 1351-1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Zerbib F., Bredenoord A. J., Fass R., Kahrilas P. J., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterology & Motility. 2021; 33: 4075. DOI: 10.1111/nmo.14075.
- Marabotto E., Savarino V., Ghisa M., Frazzoni M., et al. Advancements in the use of 24-hour impedance-pH monitoring for GERD diagnosis. Current Opinion in Pharmacology. 2022; 65. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102264.
- Ren Y., Guo X., Cai Y., Huo X., et al. Difference in meal-related esophageal intraluminal impedance change between gastroesophageal reflux disease and functional disorders. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2023; 58 (5): 443-447. DOI: 10.1080/00365521.2022.2141073.

- Ribolsi M., Frazzoni M., Marabotto E., et al. Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54: 412-418. DOI: 10.1111/apt.16481.
- Sararu R., Peagu R., Fierbinteanu-Braticcici C. The Role of Distal Mean Nocturnal Baseline Impedance in Differentiating GERD Phenotypes. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2023; 32 (3): 291-297. DOI: 10.15403/jgld-4669.
- Cassiani R. A., Dantas R. O. Oral And Pharyngeal Transit In Functional Heartburn. Arquivos De Gastroenterologia. 2020; 57 (2): 150-153. DOI: 10.1590/S0004-2803.202000000-28.
- Yadlapati R., Kaizer A., Greytak M., Ezekewe E., et al. Diagnostic performance of salivary pepsin for gastroesophageal reflux disease. Diseases of the Esophagus. 2021; 34 (4): 117. DOI: 10.1093/dote/doi117.
- Gorgulu V., Ergun P., Kipcak S., Doganavarsil B., et al. Revisiting the Role of Esophageal Mucosal Dilated Interconnect Spaces in the Diagnosis and Pathophysiology of Heartburn. J Neurogastroenterol Motil. 2023; 29 (4): 436-445. DOI: 10.5056/jnm22142.
- Yamasaki T., Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23 (4): 495-503. DOI: 10.5056/jnm17097.
- Xiong N., Wei J., Ke M., Hong X., et al. Illness Perception of Patients with Functional Gastrointestinal Disorders. Front. Psychiatry. Sec. Psychological Therapy and Psychosomatic. 2018; 9. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00122.
- Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., De Bortoli N., et al. How safe are heartburn medications and who should use them? Expert Opinion on Drug Safety. 2023; 22 (8): 643-652. DOI: 10.1080/14740338.2023.2238592.
- Alkhowaiter S., Alshahrani A., Almarzouqi H., et al. Feasibility, and barriers to use escitalopram in functional gastrointestinal disorders. Front Pharmacol. Sec. Drugs Outcomes Research and Policies. 2023; 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1131354.
- Lee S., Lee H. Psychological Characteristics and Quality of Life of Patients with Upper and Lower Functional Gastrointestinal Disorders. European Psychiatry. 2023; 66 (1): 401. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.865.
- Law M., Pickering I., Bartlett E., Sebaratnam G., et al. Cognitive behavioural therapy-based interventions for gastroduodenal disorders of gut-brain interaction: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research. 2023; 175. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2023.111516.
- Yadlapati R., Prakash Gyawali C., Pandolfino J. E., Chang K., et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022; 20 (5): 984-994. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
- Shah E. D., Chan W. W., Jodorkovsky D., Lynch K. L., et al. Optimizing the Management Algorithm for Heartburn in General Gastroenterology: Cost-Effectiveness and Cost-Minimization Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.08.026.
- Fass R., Zerbib F., Gyawali C. P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. Gastroenterology. 2020; 158 (8): 2286-2293. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru
Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; galiya1976@mail.ru
Цыбулькина Мария Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; tsybulkinamaria@gmail.com.

Information about the authors:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru
Galiya R. Bikbavova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; galiya1976@mail.ru.
Maria S. Tsybulkina, student of the Medical Faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; tsybulkinamaria@gmail.com.

Поступила/Received 20.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 25.12.2023

Принята в печать/Accepted 28.12.2023

Современный взгляд на проблему констипации

К. А. Шемеровский¹, <https://orcid.org/0000-0003-2889-3042>, constshem@yandex.ru

Р. К. Кантемирова^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-1287-486X>, reabin@center-albreht.ru

П. В. Селивёрстов⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, vmeda-na@mil.ru

¹ Частное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195067, Россия, Санкт-Петербург, пр. Кондратьевский, 72, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г. А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Введение. Обоснован хрономедицинский подход к классификации одного из самых часто встречающихся синдромов в современной медицине – синдрома констипации. Согласно Роберту Хегглину, «констипация – это отсутствие дефекации в течение 24 часов». В отличие от ранее принятых в 2016 г. «Римских критериев констипации» (Рим IV), рекомендуемых врачам ориентироваться только на частоту дефекации реже трех раз в неделю, представлен более обоснованный – хронофизиологический подход к критериям этого синдрома. Согласно новым представлениям рекомендовано выделять две предшествующие и/или ранние стадии запора, которые ранее не диагностировались. Это первая стадия констипации (легкая) – при частоте дефекации 5-6 раз в неделю и вторая стадия (умеренная) – при частоте дефекации 3-4 раза в неделю. Частота дефекации реже трех раз в неделю, представленная в «Римских критериях запора», в современной классификации констипации соотносится с третьей (тяжелой) стадией – при частоте дефекации 1-2 раза в неделю.

Выводы. Доказано, что терапия пациентов с констипацией значительно эффективнее при диагностике первой и второй стадий этого синдрома, чем при третьей его стадии. Наличие трех стадий констипации подтверждено прогрессивным ухудшением качества жизни, нарастающим уровнем тревоги и депрессии и увеличением приема слабительных средств от первой к третьей стадии констипации. Представлены примеры эффективной терапии пациентов с констипацией с использованием препарата псиллиума.

Ключевые слова: констипация, запор, классификация констипации, частота дефекации, псиллиум.

Для цитирования: Шемеровский К. А., Кантемирова Р. К., Селивёрстов П. В. Современный взгляд на проблему констипации. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 36-42. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.007>

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

A modern view of the problem of constipation

Konstantin A. Shemerovskii¹, <https://orcid.org/0000-0003-2889-3042>, constshem@yandex.ru

Raisa K. Kantemirova^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-1287-486X>, reabin@center-albreht.ru

Pavel V. Seliverstov⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, vmeda-na@mil.ru

¹ Private educational institution of higher education St. Petersburg Medical and Social Institute; 72 lit. A Kondratievsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University; 7-9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia

³ Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G. A. Albrecht of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 50 Bestuzhevskaya str., St. Petersburg, 195067, Russia

⁴ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Background. PA new chronomedical approach to the classification of one of the most common syndromes in modern medicine, the constipation syndrome, is presented. According to Robert Hegglin "constipation is the absence of defecation for 24 hours". In contrast to the previously accepted "Roman Criteria of Constipation" (Rome IV), 2016, which recommended doctors to focus only on the frequency of defecation less than 3 times a week, a more reasonable chronophysiological approach to the criteria of this syndrome is presented. There are 2 more earliest stages of constipation that have not been diagnosed before. The first stage of constipation (mild) is with a frequency of defecation 5–6 times a week. The second stage of constipation (moderate) is with a frequency of defecation 3–4 times a week. The frequency of defecation, presented in the Roman criteria for constipation (less than three times a week), in the modern classification of constipation is presented as the third (severe) stage — with a frequency of defecation 1–2 times a week.

Conclusions. It has been proven that the therapy of patients suffering from constipation is more effective at diagnosing the first and second stages of this syndrome than at the third stage of constipation. The presence of three stages of constipation is confirmed by a progressive (from stage I to stage III) deterioration in the quality of life, an increasing level of anxiety and depression, and an increase in the intake of laxatives from the first to the third stage of constipation. Examples of effective therapy of patients with constipation with the psyllium are presented.

Keywords: constipation, constipation, classification of constipation, frequency of defecation, psyllium.

For citation: Shemerovskii K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V. A modern view of the problem of constipation. *Lechaschi Vrach*. 2024; 2 (27): 36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.007>

Conflict of interests. Not declared.

Н а сегодняшний день в современной медицине принято выделять стадии патогенеза того или иного заболевания. Так, предложены стадии развития артериальной гипертензии по степени в зависимости от уровня артериального давления. Также выделяют стадии накопления массы тела по уровню индекса массы тела (ИМТ) от избыточного веса до трех стадий ожирения. Общепринято подразделение на стадии хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени ее тяжести.

Однако в гастроэнтерологии в настоящее время доминирует устаревший подход к критериям диагностики синдрома запора по так называемым «Римским критериям констипации», предложенным в 2016 г. (Рим IV). За ключевой критерий диагностики нарушений ритма дефекации «Римские критерии констипации» принимают частоту стула, причем диагноз «констипация» устанавливается при частоте дефекации реже трех раз в неделю. Такой критерий констипации трудно признать адекватным, так как он предполагает, что частота стула трижды в неделю является показателем нормальной функции кишечника. Очевидно, что предложивший «Римские критерии констипации» психиатр Дуглас Дроссман [1] не рассматривал научные данные о физиологически обоснованном определении критерия констипации, предложенном интернистом Робертом Хегглиным в его работе «Дифференциальная диагностика внутренних болезней» [2].

Роберт Хегглин утверждал, что «констипация — это отсутствие дефекации в течение 24 часов». Отсюда следует, что физиологической нормой и отсутствием констипации является частота стула не реже семи раз в неделю. Такой критерий нормальной дефекации соответствует циркадианному, то есть суточному, ритму (с периодом в 24 часа) функционирования организма человека, биоритму активности и мозга, и кишечника [3–5].

В свою очередь, российский ученый Яков Саулович Циммерман утверждал, что «нормой следует считать только ежедневный оформленный стул семь раз в неделю, а любое его урешение рассматривать как проявление расстройства акта дефекации — брадиаритмии: чем реже стул, тем выра-

женнее брадиаритмия и колоректальный копростаз» [6]. Профессор Я. С. Циммерман подчеркивал, что при сборе анамнеза первейшим и ключевым моментом должно быть именно «выяснение частоты дефекации», что важно в диагностике и дифференциальной диагностике различных форм функционального и органического хронического запора [6].

Современный хрономедицинский подход позволяет рассматривать функцию дефекации как один из фундаментальных циркадианных ритмов элиминации метаболитов из организма человека. По данным академика Анатолия Николаевича Климова, в норме каждые сутки естественным путем из кишечника элиминируется около 1000 мг отработанного холестерина, примерно 500 мг — с желчными кислотами и столько же с копростеринами [7]. Отсюда следует, что физиологически оптимальной частотой эвакуаторной функции кишечника является именно ежедневная частота стула, что соответствует представлениям интерниста Р. Хегглина, гастроэнтеролога Я. С. Циммермана, биохимика А. Н. Климова и нашим практическим наблюдениям. Поэтому представление психиатра Д. Дроссмана о дефекации трижды в неделю как о нормальной функции кишечника нельзя рассматривать как пригодное для разработки критериев констипации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью неинвазивного метода хроноэнтерографии — недельного мониторинга циркадианного ритма энтеральной эвакуаторной функции нами был обследован 2501 человек в возрасте 24–65 лет (66% — женщины, 34% — мужчины). Все участники исследования считали себя относительно здоровыми. Для выявления частоты и акрофазы ритма дефекации, а также оценки уровня качества жизни нами был использован тест «Ритмы и здоровье». Было произведено сравнение встречаемости утренней акрофазы ритма дефекации у лиц с регулярным ее ритмом (не менее 7 раз в неделю) и у пациентов с нерегулярной замедленной функцией кишечника при частоте стула от 1–2 до 5–6 раз в неделю. Также проведен анализ встречаемости трех стадий тяжести синдрома колоректальной брадиаритмии — легкой, умеренной и тяжелой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современная классификация тяжести констипации представлена следующими тремя стадиями:

- первая стадия — легкая констипация при частоте дефекации 5-6 раз в неделю;
- вторая стадия — умеренная констипация при частоте стула 3-4 раза в неделю;
- третья стадия — тяжелая констипация при частоте стула 1-2 раза в неделю.

Установлено, что физиологически нормальный ритм дефекации встречается чаще (в 56% случаев), чем констипация, которая выявлялась у 44% обследуемых (табл. 1).

Установлена закономерная зависимость регулярности ритма дефекации от положения акрофазы, момента реализации функции, этого ритма в течение суток. При доминировании утренней акрофазы ритма дефекации существенно чаще встречается физиологически нормальный ритм этой функции — эуэнтерия, с частотой стула не ниже 7 раз в неделю. И, наоборот, при доминировании акрофазы с отсутствием утреннего режима опорожнения кишечника чаще встречается нарушенный замедленный ритм дефекации — брадиэнтерия, с частотой стула в диапазоне 1-6 раз в неделю.

Обследование позволило обнаружить закономерную зависимость встречаемости каждой из трех стадий тяжести констипации от уровня частоты эвакуаторной функции кишечника (табл. 2).

Таблица 1. **Связь между частотой и акрофазой ритма стула [таблица составлена авторами]** / The relationship between the frequency and acrophase of the rhythm of the chair [table compiled by the authors]

Частота ритма	Число лиц с наличием утренней акрофазы ритма стула	Число лиц с отсутствием утренней акрофазы ритма стула	Всего (%)
Регулярный ритм: 7 раз в неделю (эуэнтерия)	1098	301	1399 (56%)
Нерегулярный ритм: 1-6 раз в неделю (брадиэнтерия)	435	667	1102 (44%)
Всего	1533	968	2501 (100%)

Таблица 2. **Распределение обследуемых с брадиэнтерией по стадиям тяжести констипации [таблица составлена авторами]** / Distribution of subjects with bradienteria by stages of severity of constipation [table compiled by the authors]

Стадии тяжести констипации по частоте ритма стула	Число лиц	%
Первая стадия брадиэнтерии (легкая): 5-6 раз в неделю	676	61%
Вторая стадия брадиэнтерии (умеренная): 3-4 раза в неделю	326	30%
Третья стадия брадиэнтерии (тяжелая): 1-2 раза в неделю	100	9%
Всего	1102	100%

Таблица 3. **Частота и акрофаза ритма кишечника у обследованных [таблица составлена авторами]** / The frequency and acrophase of the intestinal rhythm in the examined patients [table compiled by the authors]

Частота ритма кишечника (раз в неделю)	Число лиц с наличием утренней акрофазы ритма кишечника		Всего	%
	Акрофаза есть	Акрофазы нет		
Регулярный циркадианный ритм (7 раз в неделю): эуэнтерия	385	199	584	53%
Нерегулярный ритм (5-6 раз в неделю): первая стадия констипации (легкая)	108	261	369	47%
Нерегулярный ритм (3-4 раза в неделю): вторая стадия констипации (умеренная)	21	87	108	
Нерегулярный ритм (1-2 раза в неделю): третья стадия констипации (тяжелая)	7	34	41	
Всего	521	581	1102	100%

Оказалось, что первая и вторая стадии констипации встречались в 61% и 30% случаев соответственно и почти в 10 раз чаще, чем третья стадия — 9%. Следовательно, если руководствоваться только «Римскими критериями констипации» (Рим IV, 2016), можно диагностировать около 9% больных с нарушенной функцией кишечника, а если принять во внимание современную классификацию стадий тяжести констипации, то пациентов на самых ранних стадиях нарушения ритма дефекации окажется почти в 10 раз больше. Выявление на ранних этапах формирования и своевременная коррекция нарушения функции кишечника способствуют профилактике прогрессирования констипации и снижению рисков развития связанных с ней осложнений.

Дальнейшее исследование показало, что для регулярного циркадианного ритма дефекации, для эуэнтерии с частотой ритма стула не реже 7 раз в неделю, характерно преобладание почти в 2 раза утренней акрофазы этого ритма по сравнению с отсутствием естественной утренней фазы опорожнения кишечника (табл. 3).

Для каждой из трех стадий констипации было характерно преобладание именно отсутствия утренней акрофазы дефекации. В целом для трех стадий тяжести констипации отсутствие утреннего ритма стула встречалось фактически в 3 раза чаще, чем наличие утренней фазы дефекации. Следовательно, при эуэнтерии преобладает утренняя фаза дефекации, а при констипации, наоборот, доминирует отсутствие естественного утреннего опорожнения кишечника.

Представленная нами зависимость регулярности ритма дефекации от наличия или отсутствия именно утренней акрофазы циркадианного ритма кишечника позволяет сформулировать два принципа регулярности функционирования кишечника: профилактический и патогенетический.

Профилактический принцип регулярности суточного ритма кишечника может быть сформулирован следующим

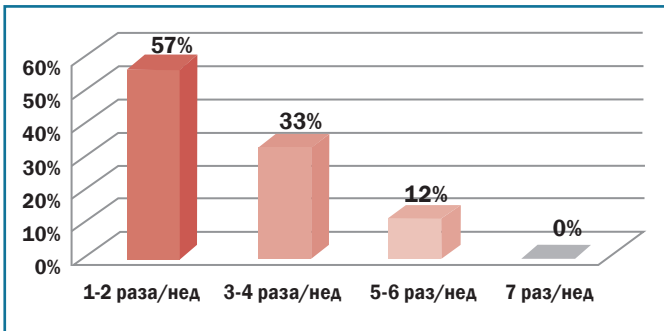


Рис. 1. Встречаемость тревоги в зависимости от частоты стула [предоставлено авторами] / Occurrence of anxiety depending on the frequency of defecation [provided by the authors]

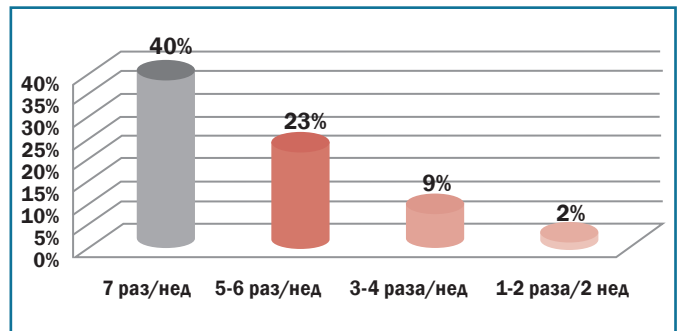


Рис. 3. Зависимость качества жизни от частоты ритма кишечника [предоставлено авторами] / Dependence of the quality of life on the frequency of the intestinal rhythm [provided by the authors]

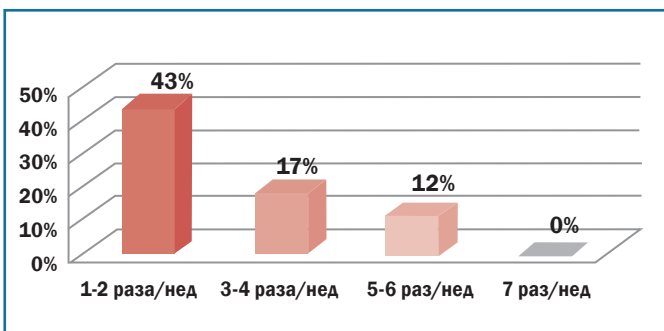


Рис. 2. Встречаемость депрессии в зависимости от частоты стула [предоставлено авторами] / The incidence of depression depending on the frequency of defecation [provided by the authors]

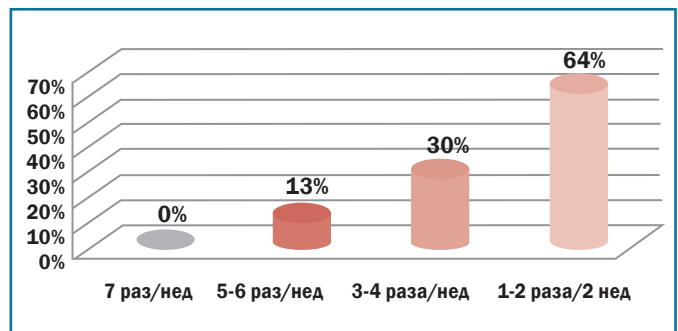


Рис. 4. Зависимость приема слабительных от частоты дефекации [предоставлено авторами] / Dependence of laxative intake on frequency of bowel movements [provided by the authors]

образом: чем раньше происходит дефекация — тем реже возникает констипация. Патогенетический принцип нарушения регулярности ритма дефекации можно сформулировать в таком виде: чем позже реализуется дефекация — тем чаще возникает констипация.

Необходимость перехода от «Римских критериев констипации» к современной классификации трех стадий ее тяжести подтверждается тремя основными моментами. Во-первых, установлено, что тревога и депрессия нарастают прогрессивно в соответствии со снижением частоты дефекации (рис. 1 и 2).

Во-вторых, показано, что высокий уровень качества жизни наиболее характерен для лиц с эуэнтерией и постепенно снижается у пациентов с брадиэнтерией (рис. 3).

В-третьих, установлено, что уровень приема слабительных средств пропорционально зависит от частоты ритма кишечника: чем реже дефекации, тем больше принимающих слабительные средства (рис. 4).

Тот факт, что уже на первой стадии тяжести брадиэнтерии более 13% больных, а на второй — 30% принимают слабительные средства, говорит о том, что уже на ранней стадии констипации пациенты нуждаются в лечении, как и больные с третьей стадией констипации при частоте дефекации менее трех раз в неделю.

Терапия страдающих констипацией разной степени тяжести показала, что лечению эффективнее поддаются пациенты на первой и второй стадиях развития патологического про-

цесса. Тем не менее большая часть страдающих констипацией длительное время лечатся самостоятельно и обращаются к врачу на поздней стадии. Подавляющее большинство препаратов и биологически активных добавок к пище (БАДов) продаются без рецепта врача и считаются безопасными. Однако, как показывает практика, злоупотребление слабительными средствами нередко приводит к серьезным осложнениям, требующим длительного лечения. Более того, при длительном приеме одного и того же средства может наблюдаться выраженный дозозависимый эффект, а со временем появляется потребность в 8-10-кратном увеличении суточной дозы препарата. Известно, что через 5 лет приема на то же слабительное средство отвечает каждый второй пациент, а через 10 лет — каждый десятый [8-10].

Таким образом, прием слабительных препаратов различных групп может приводить к развитию ряда побочных эффектов, таких как [10]:

- нарушение всасывания (витаминов, солей, питательных веществ, стимулирование секреции на фоне потери воды и солей);
- патологические эффекты и системные поражения (псевдомеланоз прямой, сигмовидной ободочной и толстой кишок; токсический гепатит; парафиномы; синдром недостаточности калия и натрия; вторичный или третичный альдостеронизм; интоксикация, обусловленная гипермагниемией);
- функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота; абдоминальные боли; отрыжка;

метеоризм; ощущение переполнения; кишечная непроходимость, вызванная слабительными препаратами, увеличивающими объем; нарушение состава кишечной микрофлоры;

- влияние слабительных средств на метаболические процессы (замедление или снижение абсорбции нутриентов; увеличение выделения с мочой ионов Na^+ и K^+ ; тахифилаксия).

Важно, что распознавание осложнений, связанных с длительным приемом слабительных и БАДов, является сложной задачей, поскольку расстройства, вызываемые ими, не так уж специфичны и могут встречаться на фоне других заболеваний.

Лечение констипации преследует цель достижения регулярного опорожнения кишечника и нормализации консистенции стула. Прежде всего необходимо разъяснить пациенту, что ежедневная дефекация является не только физиологической нормой, но и необходимостью. Подавлять позывы на акт дефекации категорически нельзя [11].

Для восстановления нормального стула может потребоваться несколько месяцев. Важным в терапии является изменение образа жизни и питания, а также выбор оптимального средства для нормализации стула. Так, одним из эффективных лекарственных средств для коррекции частоты дефекации пациентов с различной стадией запора является Мукофальк (лекарственное средство на основе псиллиума — порошка оболочек семян подорожника овального).

Мукофальк сочетает в себе три фракции пищевых волокон: неферментируемая, гель-формирующая и быстроферментируемая.

Благодаря неферментируемой фракции происходит нормализация моторики кишечника и достигается слабительный эффект.

Гель-формирующая фракция формирует матрикс, который связывает воду, желчные кислоты и токсины. При разведении препарата в воде образуется желеобразная масса, которая при употреблении внутрь оказывает антигиперлипидемический, обволакивающий, антидиарейный, слабительный и противовоспалительный эффекты на слизистую оболочку кишечника. Кроме того, растворимое волокно замедляет переваривание пищи, в связи с чем глюкоза медленно поглощается, что способствует снижению вариабельности ее уровня в крови.

Быстроферментируемая фракция способствует пребиотическому и противовоспалительному действию.

А благодаря уникальному свойству связывать воду Мукофальк создает объем в желудке, работает как диетический модификатор, тем самым улучшая переносимость гипокалорийной диеты.

Указанные эффекты, помимо восстановления нормального стула, делают возможным применение препарата при метаболическом синдроме и ассоциированных с ним состояниях.

В 2017 г. были внесены изменения в инструкцию препарата, касающиеся нового показания к применению — гиперхолестеринемии, поскольку наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сыровоточного холестерина, так и холестерина печени обладает именно Мукофальк. Более того, улучшение стабильности препарата производителем способствовало увеличению срока его годности до 5 лет [12, 13].

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, а сырье псиллиума (подорожника овального), которое используется для его производства, проходит строгий

фармацевтический контроль качества. Зачастую такое сырье в составе БАДов не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства лекарственного препарата. Статус лекарственного препарата Мукофальк гарантирует, что в его составе используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать на предмет зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов, в связи с чем в составе препарата Мукофальк используется только фармацевтический псиллиум [12, 13].

При лечении с его помощью пациентов с первой стадией запора (частота дефекации — 5–6 раз в неделю) в дозе 3–6 пакетиков в день нормализация стула до частоты 7 раз в неделю была достигнута в 83% случаев. У больных с запором второй стадии (частота дефекации — 3–4 раза в неделю) положительный результат достигался в 76% случаев. Терапия больных с третьей стадией запора в течение двух недель с помощью Мукофалька была эффективной только в 63% случаев [8].

По данным профессора Я. С. Циммермана, Мукофальк (псиллиум), получаемый из оболочек семян подорожника овального, в процессе терапии ликвидирует колоспазм и облегчает боли в животе, увеличивает объем кала и смягчает его консистенцию. Помимо всего прочего, Мукофальк играет роль пребиотика, способствуя восстановлению нормобиоценоза в толстой кишке [6].

В исследовании Е. А. Маевской и соавт. применение пищевых волокон (Мукофальк: 3 пакета по 15 г в сутки) в дополнение к редуцированной на 25% по калорийности диете и физическим нагрузкам (ежедневная ходьба по 20 минут 5 раз в неделю) способствовало снижению ИМТ за 6 месяцев на 10,7%. Следует отметить чрезвычайно важное указание этих авторов на тот факт, что продолжительность страдания запором (около 11 лет) существенно (на 6 лет) предшествовала длительности возникновения неалкогольной жировой болезни печени (около 5 лет). Этот факт подтверждает, что хроническая констипация, очевидно, является существенным индуктором патологии печени. Ясно, что замедление эвакуаторной функции кишечника способствует задержке своевременно не выведенных метаболитов (включая холестерин), поступающих в печень по энтерогепатической циркуляции [15].

В другом исследовании использование Мукофалька в терапии пациентов с ожирением позволило в течение трех месяцев способствовать снижению ИМТ на 2%. Показано, что снижение ИМТ более чем на 10% встречалось в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе [14].

По данным зарубежных исследователей [16] применение препарата псиллиума у пожилых пациентов с констипацией могло повышать частоту дефекации до 9 опорожнений кишечника в неделю.

В руководстве для врачей «Амбулаторная гастроэнтерология» при недостаточной эффективности диетических мер рекомендуется применение препарата псиллиума по 1 пакету (5 г) 2–3 раза в день после размешивания в 150 мл жидкости. Доказана высокая эффективность препарата псиллиума в терапии пациентов с хроническим запором у пожилых

пациентов. Указано, что в период беременности и лактации противопоказаний к его применению нет [17].

Таким образом, частота дефекации менее трех раз в неделю, описанная в «Римских критериях запора», в современной классификации констипации представлена в виде третьей (тяжелой) стадии — при частоте дефекации 1-2 раза в неделю. Доказано, что терапия пациентов с констипацией более эффективна при диагностике первой и второй стадий этого синдрома, чем при третьей стадии. Наличие трех стадий констипации подтверждено прогрессивным (от первой к третьей стадии) ухудшением качества жизни, нарастающим уровнем тревоги и депрессии и увеличением приема слабительных средств от первой к третьей стадии констипации. Представлены примеры эффективной терапии пациентов с констипацией с помощью препарата псиллиума [18-28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальным ритмом дефекации является регулярный ежедневный циркадианный ритм с частотой стула семь раз в неделю, а урежение ритма является первым предвестником констипации (по Роберту Хегглину). Восстановление циркадианного ежедневного ритма дефекации — выполнимая задача при условии подбора своевременной адекватной терапии, в частности на основе псиллиума (Мукофальк). Рекомендованный ранее психиатром Д. Дроссманом (Рим IV, 2016) главный критерий констипации — дефекация реже 3 раз в неделю — сегодня является не чем иным, как третьей стадией (тяжелой) констипации, трудно поддающейся терапии. Как известно, прием слабительных средств начинается не с третьей, а не с первой (легкой) стадии запора уже при частоте дефекации 5-6 раз в неделю. Наличие субклинической тревоги и депрессии также отмечается при самых начальных стадиях (первой и второй) констипации, а не только при третьей стадии запора. Более того, качество жизни начинает снижаться уже при первой и второй стадиях констипации. **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

- Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1257-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. Пер. с немецкого. Под ред. Е. М. Тареева. М.: Изд. «Инженер», 1993. С. 557. [Hegglin R. Differential diagnosis of internal diseases. Translated from German. Ed. by E. M. Tareev. Moscow: Ed. "Engineer", 1993. P. 557. (In Russ.)].
- Shemerovskii K. A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. *Bull Exp Biol Med*. 2002; 134 (6): 565-567. DOI: 10.1023/a:1022965212971.
- Shemerovskii K. A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. *Bull Exp Biol Med*. 2002; 133 (5): 503-505. DOI: 10.1023/a:1019834409733.
- Шемеровский К. А., Ганопольский В. П., Харин М. А. Регулярность ритма мозга и кишечника и уровень счастья. *Медицинская сестра*. 2022; 5 (24): 15-19. [Shemerovskiy K. A., Ganapolsky V. P., Kharin M. A. Regularity of the rhythm of the brain and intestines and the level of happiness. *Meditsinskaya sestra*. 2022; 5 (24): 15-19. (In Russ.)]
- Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. Глава 12. Хронический запор. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 255-277. [Zimmerman Ya. S. Clinical gastroenterology. Chapter 12. Chronic constipation. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 255-277. (In Russ.)]
- Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. 1995. [Klimov A. N., Nikulcheva N. G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. 1995. (In Russ.)]
- Шемеровский К. А. Хронофизиологический фактор риска запора. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2000; 3: 63-66. [Shemerovskiy K. A. Chronophysiological risk factor for constipation. *Rossiisk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* 2000; 3: 63-66. (In Russ.)]
- Шемеровский К. А. Рекомендации по диагностике, коррекции и профилактике констипации. 2023. 41 с. [Shemerovskii K. A. Recommendations for diagnosis, correction and prevention of constipation. 2023. 41 p. (In Russ.)]
- Агафонова Н. А., Яковенко Э. П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *РМЖ*. 2010; 28: 1735. [Agafonova N. A., Yakovenko E. P. Chronic constipation syndrome in patients abusing irritant laxatives. *RMZh*. 2010; 28: 1735. (In Russ.)]
- Иванюк Е. С., Селиверстов П. В., Саликова С. П., Куценко В. П. Роль хронического запора в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский алфавит*. 2023; (28): 7-12. https://doi.org/10.33667/2078_5631_2023_28_7_12. [Ivanyuk E. S., Seliverstov P. V., Salikova S. P., Kutsenko V. P. Role of chronic constipation in development of cardiovascular pathology. *Meditsinskii alfavit*. 2023; (28): 7-12. https://doi.org/10.33667/2078_5631_2023_28_7_12. (In Russ.)]
- Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочкова А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Печень при метаболическом синдроме и ожирении: как ее защитить. М.: Прима Принт, 2021. 80 с. [Gubergits N. B., Belyaeva N. V., Klochkova A. E., Lukashevich G. M., Fomenko P. G. Liver in metabolic syndrome and obesity: how to protect it. M.: Prima Print, 2021. 80 p. (In Russ.)]
- Anderson J. W., Jones A. E., Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J. Nutr.* 124: 78-83, 1994.
- Гинзбург М. М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара: НИИ диетологии и диетотерапии, 2010. 9 с. [Ginzburg M. M. Experience of using the drug Mucofalk in complex therapy in patients with obesity and metabolic syndrome. Samara: Research Institute Dietetics and dietotherapy, 2010. 9 p. (In Russ.)]
- Маевская Е. А., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Андреев Д. Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентом с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий Врач*. 2016; 4: 117. [Mayevskaya E. A., Mayev I. V., Kucheryavy Yu. A., Cheremushkin S. V., Andreev D. N. Assessment of the effect of lactulose or dietary fiber on the dynamics of indicators lipid profile in patients with functional constipation and nonalcoholic steatohepatitis. *Lechaschi Vrach*. 2016. 2016; 4: 117. (In Russ.)]
- Fleming V., Wade W. E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8 (6): 514-550. DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0.
- Бакулин И. Г., Оганезова И. А., Бакулина Н. В. и др. *Амбулаторная Гастроэнтерология. Рук-во для врачей*. М.: УМИ, 2020. 300 с.

- [Bakulin I. G. Oganezova I. A., Bakulina N. V. and others. Ambulatornaya gastroenterologiya. A guide for doctors. Moscow: UMI, 2020. 300 p. (In Russ.)]
18. Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Голованова Е. В. и др. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 3 (175): 10-33. [Lazebnik L. B., Turkina S. V., Golovanova E. V. and others. Constipation in adults. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 3 (175): 10-33. (In Russ.)]
19. Шемеровский К. А., Селиверстов П. В. Синдром брадиэнтерии как индуктор полипрагмазии. В книге «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022». Всероссийский Конгресс с международным участием. Санкт-Петербург, 2022. С. 167-168. [Shemerovskiy K. A., Seliverstov P. V. Bradyenteria syndrome as an inducer of polypragmasia. In the book "Days of rheumatology in St. Petersburg – 2022". All-Russian Congress with international participation. St. Petersburg, 2022. Pp. 167-168. (In Russ.)]
20. Шемеровский К. А., Кантемирова Р. К., Селиверстов П. В. Депрессия и полипрагмазия при синдроме брадиэнтерии. В книге «Всероссийский Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023». С. 188-189. [Shemerovskiy K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V. Depression and polypragmasia in bradyenteria syndrome. In the book "All-Russian Congress with international participation Days of Rheumatology in St. Petersburg – 2023". Pp. 188-189. (In Russ.)]
21. Селиверстов П. В., Иванюк Е. С., Кантемирова Р. К., Шемеровский К. А. Частота встречаемости синдрома колоректальной брадиаритмии у пожилых пациентов. Медицинский алфавит. 2022; 18: 45-47. [The incidence of colorectal bradyarrhythmia syndrome in the elderly Patients. Meditsinskii alfavit. 2022; 18: 45-47. (In Russ.)]
22. Шемеровский К. А., Селиверстов П. В., Иванюк Е. С. Синдром колоректальной брадиаритмии как фактор риска констипации и колоректального рака. Медицинский алфавит. 2022; 28: 7-11. [Shemerovskii K. A., Seliverstov P. V., Ivanyuk E. S. Colorectal bradyarrhythmia syndrome as a risk factor for constipation and colorectal cancer. Meditsinskii alfavit. 2022; 28: 7-11. (In Russ.)]
23. Shemerovskii K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V. Bradyenteria Syndrome and Comorbidity. United European Gastroenterology Journal. 2022; 10: 1081.
24. Шемеровский К. А., Кантемирова Р. К., Селиверстов П. В. Синдром брадиэнтерии повышает риск ожирения и артериальной гипертензии. Терапия. 2022. Т. 8. № S7 (59). С. 102-103. [Shemerovskii K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V. Bradyenteria syndrome increases the risk of obesity and hypertension. Terapiya. 2022. Vol. 8. No. S7 (59). pp. 102-103. (In Russ.)]
25. Шемеровский К. А., Кантемирова Р. К., Селиверстов П. В., Васильев В. В. Немедикаментозное восстановление ритма стула у молодых и пожилых пациентов. Университетский терапевтический вестник. 2022; 5 (4): 127-128. [Shemerovskiy K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V., Vasiliev V. V. Non-drug restoration of stool rhythm in young and elderly patients. Universitskii terapevticheskii vestnik. 2022; 5 (4): 127-128. (In Russ.)]
26. Шемеровский К. А., Селиверстов П. В. Синдром брадиэнтерии в клинике внутренних болезней. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 12 (196): 53-61. [Shemerovskiy K. A., Seliverstov P. V. Bradyenteria syndrome in the clinic of internal diseases. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 12 (196): 53-61. (In Russ.)]
27. Shemerovskii K. A., Kantemirova R. K., Seliverstov P. V. Irregular bowel habit increases the risk of anxiety and depression. Journal of United European Gastroenterology. Volume 11, Issue S8, 31st United European Gastroenterology Week. 2023, PP1083, p. 1160-1161.
28. Шемеровский К. А., Селиверстов П. В., Бочкарёв М. В., Шайдуллина С. Р. Хронофизиологический механизм регулярности циркадианного ритма

эвакуаторной функции кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 5 (165). С. 150-153. [Shemerovskiy K. A., Seliverstov P. V., Bochkarev M. V., Shaidullina S. R. Chronophysiological mechanism of regularity of circadian rhythm of intestinal evacuation function. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019. No. 5 (165). p. 150-153. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; 195067, Россия, Санкт-Петербург, пр. Кондратьевский, 72, лит. А; constshem@yandex.ru

Кантемирова Раиса Кантемировна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9; заведующая терапевтическим отделением клиники, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г. А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; reabin@center-albreht.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; vmeda-na@mil.ru

Information about the authors:

Konstantin A. Shemerovskii, Dr. Of Sci. (Med.), Professor of the Private educational institution of higher education St. Petersburg Medical and Social Institute; 72 lit. A Kondratievsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia; constshem@yandex.ru

Raisa K. Kantemirova, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. Of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University; 7-9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia; Head of the therapeutic department of the clinic, Head of the Department of Therapy of the Institute of Training Specialists in Medical and Social Rehabilitation at the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G. A. Albrecht of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 50 Bestuzhevskaya str., St. Petersburg, 195067, Russia; reabin@center-albreht.ru

Pavel V. Seliverstov, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor 2nd Department (Department of Therapy for Advanced Training) at the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; vmeda-na@mil.ru

Поступила/Received 19.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 15.01.2024

Принята в печать/Accepted 18.01.2024

Особенности рациона питания у пациентов с IgA-нефропатией и целиакийскими антителами в крови

М. Е. Манцаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3787-1147>, MariyaMantsaeva@yandex.ru

А. Г. Борисов^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0001-7063-6563>, bag22@rambler.ru

С. В. Чернавский^{2, 4}, chernavskijsv@mail.ru

А. А. Стремоухов⁵, <https://orcid.org/0000-0002-4393-3543>, astremo@bk.ru

¹ Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром»; 117420, Россия, Москва, ул. Наметкина, 16

² 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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, 14

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

⁵ Некоммерческая организация Ассоциация врачей первичного звена СИРАНО; 117587, Россия, Москва, Варшавское шоссе, 125Ж, корп. 6

Резюме

Цель работы. Данная статья освещает наиболее важные вопросы питания пациентов с IgA-нефропатией, ассоциированной с высоким титром целиакийских антител в крови. Подчеркивается значимость лечебного питания, входящего в состав нефропротективной стратегии как неотъемлемой части терапии пациентов нефрологического профиля. Выход отдельных клинических практических рекомендаций KDOQI (2020 г.) еще раз подчеркнул большое значение немедикаментозного воздействия для эффективной терапии заболеваний почек различной этиологии.

Цель работы. Адаптация лечебного питания как компонента нефропротективной стратегии для больных IgA-нефропатией, ассоциированной с высоким титром целиакийских антител в крови.

Результаты. На основании убедительных данных мировой литературы, которые согласуются с результатами собственных исследований, подтверждающих ассоциацию вышеуказанных состояний (даже в отсутствие клинических проявлений энтеропатии), эффективности аглютеновой диеты в комплексном лечении IgA-нефропатии, — адаптирован лечебный рацион для данной категории больных по необходимому химическому составу и энергетической ценности.

Заключение. Модификация питания является важнейшим элементом комплексной терапии пациентов нефрологического профиля. Индивидуальный подход к подбору диетотерапии, в том числе элиминации глютена, позволит не только снизить иммунологическую активность основного гломерулярного заболевания, но и, возможно, замедлит скорость прогрессирования хронической болезни почек, отсрочив развитие терминальной почечной недостаточности и повысив резервные возможности почек.

Ключевые слова: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, болезнь Берже, глютен, безглютеновая диета, целиакия.

Для цитирования: Манцаева М. Е., Борисов А. Г., Чернавский С. В., Стремоухов А. А. Особенности рациона питания у пациентов с IgA-нефропатией и целиакийскими антителами в крови. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 43–47. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.008>

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

Features of the diet in patients with IgA nephropathy and celiac antibodies in the blood

Mariya E. Mantsaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3787-1147>, 79054341140@yandex.ru

Alexey G. Borisov^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0001-7063-6563>, bag22@rambler.ru

Sergey V. Chernavsky^{2, 4}, chernavskijsv@mail.ru

Anatoly A. Stremoukhov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-4393-3543>, astremo@bk.ru

¹ Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company; 16 Nametkina str., Moscow, 117420, Russia

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

³ State Budgetary Healthcare Institution City Polyclinic No. 11 of the Moscow Department of Health; 14 Kravchenko str., Moscow, 119331, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution The Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Hospital Square, Moscow, 105094, Russia

⁵ Non-profit organization Association of Primary Care Physicians SIRANO; 125ZH, bldg. 6 Varshavskoe shosse, Moscow, 117587, Russia

Abstract

Background. This article highlights the most important nutritional issues for patients with IgA nephropathy associated with a high titer of celiac antibodies in the blood. The importance of therapeutic nutrition, which is part of the nephroprotective strategy as an integral part of the therapy of nephrological patients, is emphasized. The release of certain clinical practical recommendations of KDOQI (2020) once again emphasized the great importance of non-drug exposure for effective therapy of kidney diseases of various etiologies.

Objective. To adapt therapeutic nutrition as a component of a nephroprotective strategy for patients with IgA nephropathy associated with a high titer of celiac antibodies in the blood.

Results. Based on convincing data from the world literature, which are consistent with the results of our own research confirming the association of the above conditions (even in the absence of clinical manifestations of enteropathy), the effectiveness of the gluten-free diet in the complex treatment of IgA nephropathy, the therapeutic diet for this category of patients has been adapted according to the necessary chemical composition and energy value.

Conclusion. Nutrition modification is an essential element of the complex therapy of nephrological patients. An individual approach to the selection of dietary therapy, including gluten elimination, will not only reduce the immunological activity of the main glomerular disease, but also, possibly, slow down the rate of progression of chronic kidney disease, delaying the development of terminal renal failure and increasing the reserve capacity of the kidneys.

Keywords: mesangioproliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy, Berger's disease, gluten, gluten-free diet, celiac disease.

For citation: Mantsaeva M. E., Borisov A. G., Chernavsky S. V., Stremoukhov A. A. Features of the diet in patients with IgA nephropathy and celiac antibodies in the blood. *Lechaschi Vrach.* 2024; 2 (27): 43-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.008>

Conflict of interests. Not declared.

Диета — неотъемлемая часть процесса профилактики и лечения хронических заболеваний, в том числе патологии нефрологического профиля. В вышедших отдельных клинических практических рекомендациях по питанию при хронической болезни почек (ХБП) KDOQI (2020 г.) подчеркивается большое значение немедикаментозного воздействия для эффективной терапии этого заболевания [1]. В зависимости от этиологии и клинических проявлений ХБП подходы, в том числе к немедикаментозной терапии, могут отличаться [2].

Хронические заболевания почек в зависимости от стадии ХБП требуют не только оптимального потребления пациентом белка, но и основных макро- и микронутриентов, избыток которых может влиять как на неиммунные, так

и на иммунные механизмы повреждения гломерулярного аппарата, приводя к прогрессированию основного почечного заболевания [3]. Кроме того, при составлении лечебного питания необходимо учитывать нутриционный статус, нарушения липидного, водно-электролитного и фосфорно-кальциевого обменов, которые могут наблюдаться у пациентов с ХБП [1].

В оптимизации пищевого рациона нуждаются пациенты с ХБП и некоторыми сопутствующими заболеваниями, где диетотерапия выступает как основной метод лечения. В такой ситуации особого внимания требуют больные с ХБП, обусловленной IgA-нефропатией (ИГАН) в сочетании с целиакией (ЦК) или изолированно высоким уровнем целиакийных антител (ЦАТ) в крови без явных признаков энтеропатии, когда элиминация

глютена положительно влияет в том числе на клиническое течение гломерулярного заболевания [4, 5]. Принимая во внимание тот факт, что ряд авторов [6-8] продолжает изучать возможную роль глютена не только в патогенезе ЦК, но и в развитии и/или усугублении течения ИГАН, целью настоящей работы стала попытка адаптировать рекомендации по питанию для данной категории пациентов.

IGA-НЕФРОПАТИЯ И ХБП. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ

Коррекция образа жизни и особенностей питания с целью воздействия на модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования ХБП являются значимыми направлениями профилактики и лечения [1]. Коррекции питания на стадиях ХБП С1-С2 практически не требуется, в то время как на стадиях

С3а-С5, напротив, необходимы определенные ограничения.

ПОТРЕБЛЕНИЕ БЕЛКА И ЭНЕРГИИ

В организме человека ежедневно метаболизируется примерно 250,0 г белка, что приводит к образованию продуктов белкового распада (мочевина, аммиак и др.), которые, как правило, выводятся из организма почками с мочой [9]. При снижении скорости клубочковой фильтрации потребляемый белок может создавать дополнительную нагрузку на почки, а ответная гиперфильтрация, связанная с его потреблением, — играть деструктивную роль в их функционировании [9]. Таким образом, в ситуации сокращения числа действующих нефронов уменьшение количества белка в рационе снижает гиперфильтрацию, защищает клубочки почек от ускоренного гиалиноза и уменьшает выраженность протеинурии [9]. Кроме того, адекватное потребление белка приводит к снижению уремии и улучшению почечной гемодинамики, что может уменьшить выраженность клинических симптомов и отсрочить необходимость начала заместительной почечной терапии [1].

Выделяют малобелковую диету, при которой количество потребляемого белка составляет 0,55–0,6 г на кг массы тела в сутки (г/кг/сут) и строгую малобелковую диету, когда количество потребляемого белка составляет 0,28–0,43 г/кг/сут [1]. Для обеспечения потребностей в белке 0,55–0,6 г/кг/сут малобелковую диету рекомендовано соблюдать в сочетании с применением кетоаналогов аминокислот [1]. Для адекватного контроля гликемии и стабильного нутриционного статуса пациентам с ХБП С3а-С5 и сахарным диабетом рекомендовано потребление белка в количестве 0,6–0,8 г/кг/сут [1].

Для профилактики белково-энергетической недостаточности необходимо потребление достаточного количества энергии. С учетом возраста, пола, уровня физической активности, целевой массы тела, стадии ХБП, сопутствующих заболеваний или наличия воспаления для поддержания адекватного нутриционного статуса и нейтрального азотистого баланса рекомендовано получать энергию из расчета 25–35 ккал/кг массы тела в день [10].

ПОТРЕБЛЕНИЕ КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Как правило, концентрация кальция в сыворотке крови сохраняется нормальной (2,1–2,55 ммоль/л) до поздних стадий ХБП [11]. Избыток каль-

ЗАПРЕЩЕНО:

Хлеб, хлебобулочные, кондитерские и макаронные изделия из муки (см. ниже)

Крупы: пшеничная/манная, ячневая/перловая, кус-кус, булгур, полба и др.

Замороженный картофель фри
С осторожностью — замороженные многокомпонентные овощные

С осторожностью — сухофрукты
(могут быть обработаны мучным клеем от плесени)

Творожная масса, сырные продукты, плавленые сырки, йогурты с фруктовыми наполнителями

Вареные колбасы, сосиски, мясные деликатесы, полуфабрикаты из измельченных мяса и рыбы

Мясные и рыбные консервы, в том числе в томатном соусе, имитация морепродуктов: крабовые палочки, «крабовое мясо»

Растительное масло из проростков пшеницы

Смеси приправ (могут содержать муку как антислеживающий агент)

Соевый соус и все соусы на его основе, майонез, бульонные кубики, картофельное пюре и супы быстрого приготовления

Быстрорастворимые кофе, чай, какао

Картофельные и кукурузные чипсы, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства

РАЗРЕШЕНО:

Хлеб, хлебобулочные, кондитерские и макаронные изделия из муки (см. ниже)

Крупы: рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, чумиза и др.

Фрукты и овощи в любом виде (сырые, тушеные, запеченные, жареные, приготовленные на гриле)

Все виды орехов: фундук, арахис, миндаль и др., и бобовых: фасоль, горох, чечевица и др.

Яйца, сыры, сливочное масло, все виды молочной и кисломолочной продукции

Мясо, птица, рыба, морепродукты в любом виде

Растительное масло: оливковое, кукурузное, подсолнечное и др.

Приправы: однокомпонентные — укроп, перец, петрушка, соль, сушеный лук и др.

Листовой чай, натуральный кофе (зерновой, молотый, гранулированный), какао, натуральные соки и морсы

Сладости с маркировкой «gluten free», варенье домашнего производства, выпечка из разрешенной муки

Рис. Аглютиновая диета. Список запрещенных и разрешенных продуктов [составлено авторами] / The gluten-free diet. List of prohibited and permitted products [compiled by the authors]

ция может способствовать внекостной кальцификации, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и, напротив, его дефицит при снижении всасывания кальция в кишечнике может приводить к развитию минерально-костных нарушений [12]. Таким образом, для поддержания нейтрального баланса кальция его суточное потребление, в том числе в составе продуктов питания и лекарственных препаратов, должно составлять 800–1000 мг/день [1].

Ограничения фосфора с пищей у пациентов с ХБП четко не установ-

лены. Для поддержания нормального уровня фосфора (0,81–1,45 ммоль/л) необходимо учитывать его биодоступность в различных источниках (животной и растительной пище, в составе биодобавок). Обычно количество допустимого фосфора составляет 800–1000 мг/день [1].

ПОТРЕБЛЕНИЕ КАЛИЯ И НАТРИЯ

Рабочая группа Национальной ассоциации нефрологов рекомендует на ранних стадиях ХБП ограничить потребление калия уровнем, свойствен-

ным здоровым лицам, — 4-5 г/сутки, с рекомендациями более жесткого контроля калия на поздних стадиях ХБП (2-3 г/сут) для предупреждения гиперкалиемии и редукции риска смерти [13]. Для улучшения волеического статуса, снижения артериального давления и протеинурии в сочетании с медикаментозной терапией пациентам с ХБП рекомендовано ограничить потребление натрия до уровня менее 100 ммоль/сут, или 2,3 г/сут [1].

ЦЕЛИАКИЯ. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ

В основе элиминационной диеты лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы [14]. Так, прием даже 100 мг глютена может спровоцировать атрофию ворсин кишечника, что может привести к рецидиву заболевания [15]. Международными организациями установлено предельно допустимое содержание глютена в безглютеновых продуктах — менее 20 ppm (20 мг/кг готового продукта) [16]. Аглютенная диета (АГД) является полноценной по основным макро- и микронутриентам, механически и химически щадящей, с повышенным содержанием белка, кальция и несколько увеличенной энергетической ценностью [17]. Способ приготовления зависит от функционального состояния кишечника. Так, в период неустойчивого стула пища измельчается или протирается, а при нормализации стула не требует специальной обработки [17]. Рекомендованный химический состав и энергоценность АГД: белки —

100-120 г, жиры — 100-110 г, углеводы — 400-450 г, калорийность — 2940-3270 ккал, поваренная соль — 6-7 г, свободная жидкость — 1,5 л [17]. Состав рациона зависит от возраста, тяжести и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент — за счет переносимых круп, бобовых, фруктов и овощей; белковый и жировой — за счет мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов, растительных и сливочного масел [17]. На рисунке приведен список разрешенных и запрещенных продуктов в составе АГД. Важным аспектом лечебного питания является полный отказ от продуктов, содержащих не только явный, но и скрытый глютен, который используют производители в качестве добавки [18]. Таким образом, при выборе продуктов необходимо тщательно изучать состав на упаковке. Как правило, продукты без глютена промаркированы «gluten free» (без глютена) или на этикетке размещен знак в виде перечеркнутого колоса с регистрационным номером. Перечень всех продуктов со значком российских производителей можно найти в свободном доступе в сети Интернет на сайте *перечеркнутыйколос.рф.*, а список продуктов зарубежных производителей — на сайте *aoecs.org* [14].

IGA-НЕФРОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С ЦЕЛИАКИЙНЫМИ АНТИТЕЛАМИ В КРОВИ. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ

В основе АГД лежит элиминация глютена из рациона, не требующая, как правило, ограничений по основным макро- и микронутриентам. Принимая

во внимание, что АГД является высокобелковой с повышенной энергоценностью, для данной категории больных количество белка и энергии необходимо учитывать исходя из стадии ХБП. Кроме того, по мере прогрессирования ИГАН необходима коррекция рациона с ограничением кальция, фосфора и калия (см. табл.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, модификация питания совместно с медикаментозным лечением является важнейшим элементом комплексной терапии пациентов нефрологического профиля. Индивидуальный подход к подбору диетотерапии, составленной согласно необходимому химическому составу, энергетической ценности и перечню разрешенных продуктов, позволит не только снизить иммунологическую активность основного гломерулярного заболевания, но и, возможно, замедлит скорость прогрессирования ХБП, отсрочив развитие терминальной почечной недостаточности и повысив резервные возможности почек. ЛВ

Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи. Authors' contribution. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Икизлер Т. А., Берроуз Д. Д., Байхем-Грей Л. Д. и др. Клинические практические рекомендации по питанию при ХБП KDOQI: в редакции 2020 г. Нефрология и диализ. 2022; 24 (2): 143-

Таблица. Рекомендуемое соотношение макро- и микронутриентов в рационе у пациентов с ИГАН и ЦАТ в зависимости от додиализных стадий ХБП [составлено авторами] / Recommended ratio of macro/micronutrients in the diet of patients with IGAN and CAB, depending on the predialysis stages of CKD [compiled by the authors]

Макро- и микронутриенты	Стадия ХБП				
	С1	С2	С3	С4	С5
Глютен	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Калораж (ккал/сут)	≤ 2450	≤ 2450	≤ 2100	≤ 2100	≤ 2100
Белок (г/кг/сут)	Б0*	Не более 1,0	0,55-0,60 или 0,28-0,43 в сочетании с приемом КА**	0,55-0,60 или 0,28-0,43 в сочетании с приемом КА**	0,55-0,60 или 0,28-0,43 в сочетании с приемом КА**
Жиры (г/кг/сут)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Углеводы (г/кг/сут)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Фосфор (г/сут)	Б0*	1,0-1,2	0,8-1,0	0,8	***
Кальций (г/сут)	1,0-1,2	1,0-1,2	0,8-1,0	0,8-1,0	***
Калий (г/сут)	4,0-5,0	4,0-5,0	2,0-3,0	2,0-3,0	<2,0
Натрий (г/сут)	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Жидкость (л/сут)	Б0*	Не более 2,0	Не более 2,0	Не более 1,5	Не более 1,5

Примечание. * Б0 – без ограничений; ** КА – кетоаналоги аминокислот; *** индивидуальные показатели с учетом получаемой терапии.

278. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278. [Ikizler T. A., Burroughs D. D., Bayhem-Gray L. D., et al. Clinical practical recommendations on nutrition in CKD KDOQI: as amended in 2020. *Nefrologiya i dializ.* 2022; 24 (2): 143-278. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278. (In Russ.)]
 2. *Боровик Т. Э.* и др. Диетотерапия при заболеваниях почек у детей. Вопросы питания. 2016; 85 (2): 67-83. [Borovik T. E., et al. Diet therapy for kidney diseases in children. *Voprosy pitaniya.* 2016; 85 (2): 67-83. (In Russ.)]
 3. *Халфина Т. Н., Нуруллина Г. И., Фахрутдинова О. Ю.* Особенности лечебного питания при гломерулонефритах (обзор литературы). Практическая медицина. 2021; 19 (4): 20-25. [Khalfina T. N., Nurullina G. I., Fakhrutdinova O. Yu. Features of therapeutic nutrition in glomerulonephritis (literature review). *Prakticheskaya medicina.* 2021; 19 (4): 20-25. (In Russ.)]
 4. *Манцаева М. Е., Борисов А. Г., Смирнова М. А., Стремoukhov А. А.* Эффективность безглютеновой диеты у пациентов с IgA-нефропатией. Лечащий Врач. 2023; 26 (3): 43-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.007. [Mantsaeva M. E., Borisov A. G., Smirnova M. A., Stremoukhov A. A. The effectiveness of a gluten-free diet in patients with IgA nephropathy. *Lechaschi Vrach.* 2023; 26 (3): 43-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.007. (In Russ.)]
 5. *Coppo R.* The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Seminars in Nephrology.* 2018; 38 (5): 504-512.
 6. *Papista C., et al.* Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney International.* 2015; 2 (88): 276-285. DOI: 10.1038/ki.2015.94.
 7. *Habura I., et al.* IgA nephropathy associated with celiac disease. *Central European Journal of Immunology.* 2019; 1 (44): 106-108. DOI: 10.5114/ceji.2019.84021.
 8. *Манцаева М. Е., Борисов А. Г., Стремoukhov А. А.* Клиническое наблюдение: в фокусе IgA-нефропатия, ассоциированная с нарушением обмена глютена. Лечащий Врач. 2021; 24 (5): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.20.012. [Mantsaeva M. E., Borisov A. G., Stremoukhov A. A. Clinical observation: IgA-nephropathy associated with impaired gluten metabolism is in focus. *Lechaschi Vrach.* 2021; 24 (5): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.20.012. (In Russ.)]
 9. *Kalantar-Zadeh D., Fouque K.* Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (18): 1765-1776. DOI: 10.1056/NEJMra1700312.
 10. *Fouque D., et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (2): 45-87.
 11. *Levin A., et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71 (1): 31-38.
 12. *Sigrist M. K., et al.* Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 (6): 1241-1248.
 13. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021; 25 (5): 10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology.* 2021; 25 (5): 10-82. (In Russ.)]
 14. *Рославцева Е. А., Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н.* и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 4 (188): 199-227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227. [Roslavtseva E. A., Dmitrieva Yu. A., Zakharova I. N., et al. Celiac disease in children: draft clinical recommendations. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021; 4 (188): 199-227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227. (In Russ.)]
 15. *Ревнова М. О.* Целиакия у детей — новый взгляд на старую проблему. РМЖ. 2008; 16 (18): 1209-1212. [Revnova M. O. Celiac disease in children — a new look at an old problem. *RMZh.* 2008; 16 (18): 1209-1212. (In Russ.)]
 16. Standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten https://www.wheatfree.org/documents/Gluten%20Codex%20Alimentarius%20CXS_118e_2015.pdf (Accessed: 15.09.2023)
 17. *Преображенская Э. Н.* Диета при целиакии. Практическая диетология. 2014; 11 (3). [Preobrazhenskaya E. N. Diet with celiac disease. *Prakticheskaya dietologiya.* 2014; 11 (3). (In Russ.)]
 18. *Парфенов А. И.* и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив. 2017; 89 (3): 94-107. DOI: 10.17116/terarkh201789394-107. [Parfenov A. I., et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89 (3): 94-107. DOI: 10.17116/terarkh201789394-107. (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
Манцаева Мария Евгеньевна, нефролог Отраслевого клинко-диагностического центра Публичного акционерного общества «Газпром»; 117420, Россия, Москва, ул. Наметкина, 16; 79054341140@yandex.ru
Борисов Алексей Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии 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 врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, 14; bag22@rambler.ru
Чернавский Сергей Вячеславович, д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; заведующий эндокринологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3; chernavskijsv@mail.ru
Стремoukhov Анатолий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор института профессионального образования Некоммерческой организации Ассоциация врачей первичного звена СИРАНО; 117587, Россия, Москва, Варшавское шоссе, 125Ж, корп. 6; astremo@bk.ru
- Information about the authors:**
Mariya E. Mantsaeva, nephrologist of the Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company; 16 Nametkina str., Moscow, 117420, Russia; 79054341140@yandex.ru
Alexey G. Borisov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b.1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution City Polyclinic No. 11 of the Moscow Department of Health; 14 Kravchenko str., Moscow, 119331, Russia; bag22@rambler.ru
Sergey V. Chernavsky, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b.1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Head of the Endocrinology Department at the Federal State Budgetary Institution The Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Hospital Square, Moscow, 105094, Russia; chernavskijsv@mail.ru
Anatoly A. Stremoukhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Professional Education at the Non-profit organization Association of Primary Care Physicians SIRANO; 125ZH, bldg. 6 Varshavskoe shosse, Moscow, 117587, Russia; astremo@bk.ru
- Поступила/Received 12.12.2023
Поступила после рецензирования/Revised 15.01.2024
Принята в печать/Accepted 19.01.2024

Состав тела и антропометрические показатели детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 38-40 недель постконцептуального возраста

Е. Л. Пинаева-Слыш¹, <https://orcid.org/0000-0001-5367-9625>, pinaevaslysh.e@gmail.com

В. А. Скворцова^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, skvortsova@nczd.ru

Т. Э. Боровик^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>, borovik@nczd.ru

М. А. Басаргина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>, basargina.ma@nczd.ru

Е. П. Зимина¹, <https://orcid.org/0000-0003-0019-4194>, zimina@nczd.ru

О. Л. Лукоянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5876-691X>, lukoyanova@nczd.ru

М. С. Илларионова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4158-8288>, illarionova.ms@nczd.ru

Н. А. Харитонов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6912-1471>, kharitonovan@nczd.ru

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Резюме

Введение. В комплексном лечении недоношенных детей важная роль принадлежит питанию, от адекватности которого в значительной степени зависят их рост и развитие.

Цель работы. Оценка антропометрических показателей и состава тела детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и в 38-40 недель постконцептуального возраста.

Материалы и методы. Нами проведено когортное амбиспективное рандомизированное исследование. В него включены 70 недоношенных детей (28 девочек и 42 мальчика), рожденных с массой тела менее 1000 г (1-я группа, n = 40) и от 1000 до 1500 г (2-я группа, n = 30). Антропометрические данные при рождении и на момент исследования оценивались с помощью международных стандартов роста INTERGROWTH-21st. Количество и соотношение жировой и безжировой массы тела определялись с помощью воздушной плетизмографии.

Результаты. При оценке нутритивного статуса недоношенных детей обеих групп на сроке доношенности (38-40 недель постконцептуального возраста) установлено значимое снижение показателей стандартизированной оценки z-scores — массы, длины тела и окружности головы к возрасту в 1-й группе, а также массы и окружности головы к возрасту во 2-й группе, более выраженное в 1-й группе. Недостаточность питания (z-score массы тела к возрасту менее 1 SD) выявлена у 77,5% детей 1-й группы и 23,3% — 2-й группы. Анализ показателей состава тела не выявил значимых различий в процентном содержании жировой и безжировой массы тела детей 1-й и 2-й групп, но безжировой массы тела было на 440 г меньше у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. В 1-й группе установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между z-score массы тела и безжировой массы тела, выраженной как в процентном отношении, так и в кг, а также значимая обратная корреляционная связь с жировой массой тела в процентах.

Заключение. Формирование постнатальной задержки роста у значительной части детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, диктует необходимость тщательного динамического контроля их нутритивного статуса для проведения своевременной коррекции.

Ключевые слова: недоношенные дети, нутритивный статус, жировая и безжировая масса тела, состав тела, коррекция питания, специализированные смеси.

Для цитирования: Пинаева-Слыш Е. Л., Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Басаргина М. А., Зимина Е. П., Лукоянова О. Л., Илларионова М. С., Харитонов Н. А. Состав тела и антропометрические показатели детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 38-40 недель постконцептуального возраста. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 48-54. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.009>

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

Body composition and anthropometric parameters of premature infants with very low and extremely low body weight at full-term age (38-40 weeks post-conceptual age)

Evgeniia L. Pinaeva-Slysh¹, <https://orcid.org/0000-0001-5367-9625>, pinaevaslysh.e@gmail.com

Vera A. Skvortsova^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, skvortsova@nczd.ru

Tatyana E. Borovik^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>, borovik@nczd.ru

Milana A. Basargina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>, basargina.ma@nczd.ru

Elena P. Zimina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0019-4194>, zimina@nczd.ru

Olga L. Lukyanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5876-691X>, lukyanova@nczd.ru

Maria S. Illarionova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4158-8288>, illarionova.ms@nczd.ru

Nataliya A. Kharitonova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6912-1471>, kharitonovan@nczd.ru

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

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

³ 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. In the complex treatment of premature infants, nutrition plays an important role, the adequacy of which largely determines their growth and development.

Objective. Assessment of anthropometric parameters and body composition of children with very low and extremely low body weight at birth and at 38-40 weeks of postconceptional age.

Materials and methods. We conducted a cohort ambispective randomized study. It included 70 premature babies (28 girls and 42 boys), born with a body weight of less than 1000 g (group 1, n = 40) and from 1000 to 1500 g (group 2, n = 30). Anthropometric data at birth and at the time of the study were assessed using international growth standards INTERGROWTH-21st. The amount and ratio of fat and lean body mass were determined using air plethysmography.

Results. When assessing the nutritional status of premature infants of both groups at term (38-40 weeks of postconceptual age), a significant decrease in standardized z-scores was found — weight, body length and head circumference for age in group 1, as well as weight and head circumference by age in the 2nd group, more pronounced in the 1st group. Malnutrition (z-score of body weight for age less than 1 SD) was detected in 77.5% of children in group 1 and 23.3% in group 2. Analysis of body composition indicators did not reveal significant differences in the percentage of fat and lean body mass in children of groups 1 and 2, but lean body mass was 440 g less in children with extremely low birth weight. In group 1, statistically significant direct correlations were established between the z-score of body weight and lean body mass, expressed both as a percentage and in kg, as well as a significant inverse correlation with body fat mass as a percentage.

Conclusion. The formation of postnatal growth retardation in a significant proportion of children born weighing less than 1500 g dictates the need for careful dynamic monitoring of their nutritional status for timely correction.

Keywords: premature infants, nutritional status, fat and fat-free body mass, body composition, nutrition correction, specialized formulas.

For citation: Pinaeva-Slysh E. L., Skvortsova V. A., Borovik T. E., Basargina M. A., Zimina E. P., Lukyanova O. L., Illarionova M. S., Kharitonova N. A. Body composition and anthropometric parameters of premature infants with very low and extremely low body weight at full-term age (38-40 weeks post-conceptual age). *Lechaschi Vrach.* 2024; 2 (27): 48-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.009>

Conflict of interests. Not declared.

В 2012 г. Россия полностью перешла на новые критерии регистрации рождения, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения: срок беременности — 22 недели и более, масса тела (МТ) при рождении — 500 г и более, длина тела (ДТ) — 25 см и более. В этой связи особую медико-социальную значимость приобрели проблемы отдаленного развития недоношенных детей с очень низкой — 1000-1500 г и особенно экстремально низкой — менее 1000 г МТ при рождении (ОНМТ и ЭНМТ соответственно). Пристальное внимание уделяется выхаживанию, реабилитации и улучшению исходов, поскольку такие дети составляют группу высокого риска по смертности, формированию тяжелых коморбидных заболеваний и инвалидности [1].

Питание является важной составляющей комплексного лечения недоношенных детей. От его адекватности зависит их физическое и нервно-психическое развитие, а также формирование патологических состояний как во время стационарного лечения, так и в дальнейшем. Особое значение нутритивная

поддержка приобретает в связи с концепцией программирования питанием. Как недостаточное, так и избыточное поступление макро- и микронутриентов негативно отражается на состоянии здоровья ребенка, родившегося преждевременно, приводят к стойким нарушениям метаболизма [2].

Важным критерием адекватного поступления пищевых веществ является физическое развитие ребенка. Достичь рекомендуемой скорости роста детей с ОНМТ и ЭНМТ крайне сложно. В соответствии с обновленными «Рекомендациями Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) по энтеральному питанию недоношенных детей», 2022 г., основной целью является предупреждение снижения МТ и окружности головы (ОГ) более чем на 1 стандартное отклонение (z-score) за время выхаживания в стационаре [3]. Однако у большинства детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, к моменту выписки отмечается ее дефицит, а у трети — недостаточная ДТ. Основными предпосылками формирования постнатального дефицита массо-ростовых показателей у недоношен-

ных детей служат отсутствие запаса макро- и микронутриентов, незрелость органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта, и высокая частота развития различных заболеваний [2].

Распространенность задержки постнатального развития к моменту выписки детей с ОНМТ находится в пределах 34-68% при оценке по шкале Fenton и около 24% — по шкале INTERGROWTH-21. К 40 неделям постконцептуального возраста (ПКВ) дефицит безжировой массы (БЖМ) у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении составляет около 500 г. Наиболее значимое снижение антропометрических показателей характерно для детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Около 50% из них отстают от своих сверстников в физическом развитии в течение двух и более лет [4-6].

У преждевременно родившихся детей с низкими массо-ростовыми показателями к сроку доношенности (40 недель ПКВ) отмечен более медленный догоняющий рост в течение первых 2-3 лет жизни по сравнению с недоношенными с адекватными показателями физического развития в 40 недель ПКВ [7]. Данное исследование подтверждает важность адекватного развития недоношенных детей в первые месяцы после рождения.

Антропометрические показатели являются ценными, но не единственными критериями оценки нутритивного статуса, поскольку они не отражают состав тела — жировую массу (ЖМ) и БЖМ. Наряду с массо-ростовыми параметрами крайне важно изучать качество роста недоношенных: количество ЖМ и БЖМ тела и их процентное соотношение, что является высокоприоритетной областью детской нутрициологии [8]. При этом особого внимания заслуживает БЖМ — тощая масса, которая отражает рост внутренних органов, в том числе мозга [9-11].

В ряде исследований S. E. Ramel и соавт. установили прямую связь между БЖМ тела недоношенных во время пребывания в стационаре и улучшением показателей когнитивного и моторного развития детей в 12 и 24 мес [9, 12].

В 2019-2021 гг. были получены новые данные о размерах мозга недоношенных, родившихся на 29-й неделе гестации, с использованием магнитно-резонансной томографии. Количество БЖМ у детей от момента рождения до 0 месяцев скорректированного возраста (СКВ) связано с размерами мозга. Каждые дополнительные 100 г БЖМ приводили к увеличению бифронтального и бипариетального диаметров, а также размеров мозжечка. В то же время взаимосвязи между размерами мозга и ЖМ тела не установлено [13, 14].

Поэтому крайне важной представляется оценка в динамике не только антропометрических параметров детей, родившихся преждевременно, но и состава их тела.

Целью настоящей работы была оценка антропометрических показателей и состава тела детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении и в 38-40 недель ПКВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное амбиспективное рандомизированное исследование для оценки состава тела и нутритивного статуса недоношенных при использовании современных подходов к их выхаживанию.

Исследование проводилось в различных структурных подразделениях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва): отделении патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией, отделении стационарозамещающих технологий, лаборатории питания здорового и больного ребенка. Продолжительность исследования — с ноября 2019 г. по декабрь 2023 г.

Оценка нутритивного статуса проведена у 70 недоношенных [42 мальчика (60%) и 28 девочек (40%)] в возрасте доно-

шенности. ПКВ не имел статистически значимых различий и был сопоставим ($p = 0,545$).

Критерии включения: недоношенные обоих полов с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Критерии невключения: врожденные пороки развития, генетическая патология (в том числе неуточненная).

В процессе работы была изучена медицинская документация, отражающая антропометрические показатели детей при рождении. Далее в возрасте доношенности проведены измерения МТ, ДТ, ОГ, а также состава тела.

Расчеты антропометрических показателей осуществлялись с использованием калькулятора INTERGROWTH-21st, что позволило получить следующие результаты: z-scores (индексы стандартного отклонения) МТ, ДТ и ОГ, а также перцентильные отклонения. ЗВУР на момент рождения устанавливалась при показателях МТ и ДТ к сроку гестации менее 10 перцентилей. Антропометрические данные участников исследования при рождении и в динамике оценивали с помощью международных стандартов постнатального роста недоношенных INTERGROWTH-21st, разработанных для детей с 27-й до 64-й недели постменструального возраста (скорректированный возраст 6 мес) и дифференцированных по полу. При анализе сигмальных отклонений (z-scores), полученных в динамике (на сроке доношенности), выделяли детей, чьи антропометрические показатели соответствовали ПКВ, и имевших постнатальную задержку роста.

Абсолютное количество, а также процентное соотношение ЖМ и БЖМ тела определялись методом воздушной плетизмографии на аппарате PEA POD (LMI, США).

В ретроспективной части исследования для получения данных не требовалось подписания родителями информированных согласий. Для проспективного исследования они были подписаны законными представителями (родителями). Исследование одобрено этическим комитетом.

Дети, родившиеся преждевременно, были разделены на группы в зависимости от МТ при рождении. В 1-ю группу вошли 40 детей с ЭНМТ, 2-ю группу составили 30 детей с ОНМТ. Медиана (Ме) ПКВ в обеих группах была сопоставима, в 1-й группе она составила 39,4 [37,9-40,7] недели, во 2-й — 38,4 [36,7-44,2] недели.

Ме МТ при рождении составила в 1-й группе 834 [665-965] г, во 2-й — 1255 [1150-1420] г. Гестационный возраст (ГВ) пациентов 1-й группы — 26,5 [25,4-27,6] недели, как и МТ, был значимо ниже ($p < 0,001$), чем во 2-й — 29,4 [28,0-31,0] недели.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение IBM® SPSS Statistics v.26.0 (IBM Corporation, США, 2019 г.).

С помощью критерия Шапиро — Уилка ($n = 40$ в 1-й и $n = 30$ — во 2-й группе) было установлено отсутствие нормальности распределения изучаемых показателей в обеих группах, в связи с чем в дальнейшем использовались непараметрические методы статистики, а переменные описывались с помощью Ме и интерквартильного размаха (Q1-Q3). При сравнении двух несвязанных между собой совокупностей по количественным признакам использовали U-критерий Манна — Уитни. Анализ номинальных переменных проводили с помощью критерия Хи-квадрата Пирсона, для сравнения процентных долей в двух группах (ОШ) использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент обследования детей, рожденных раньше срока, в обеих группах их ПКВ не имел статистически значимых раз-

Таблица 1. Гестационный возраст при рождении, ПКВ и ПНВ при обследовании детей 1-й и 2-й групп [таблица составлена авторами] / Gestational age at birth, postconceptual and postnatal age in the examination of children of the 1st and 2nd groups [table compiled by the authors]

Показатель	МТ при рождении, Ме [Q1-Q3]		Р
	< 1000 г (n = 40)	1000-1499 г (n = 30)	
ГВ (нед) при рождении	26,0 [25,4-27,6]	29,4 [28-31]	p < 0,001*
ПКВ (нед) при обследовании	39,4 [37,9-40,7]	38,5 [36,7-44,2]	p = 0,545
ПНВ (мес) при обследовании	2,97 [2,5-3,5]	2,32 [1,77-3,5]	p = 0,049*

Примечание. * — статистически значимые различия.

личий (p = 0,545), а уровень значимости различий постнатального возраста (ПНВ) был близок к критическому (p = 0,049), что позволило сопоставить полученные результаты (табл. 1).

При оценке массо-ростовых показателей недоношенных детей при рождении установлено, что в 1-й группе (ЭНМТ) они соответствовали норме у 15 детей (37,5%), во 2-й группе (ОНМТ) их имели 25 детей (83,3%). Остальные дети родились со ЗВУР.

Сравнение антропометрических индексов недоношенных на момент рождения выявило значимо более низкие показатели МТ (p = 0,011) и ОГ (p < 0,001) к сроку гестации у детей 1-й группы. Z-score ДТ к сроку гестации в данной группе также были ниже, чем во 2-й, однако различия не имели статистической значимости (табл. 2).

Анализ данных Z-scores к ГВ, полученных при рождении, и к ПКВ при обследовании выявил снижение исследуемых индексов у детей 1-й и 2-й групп (табл. 2).

Таблица 2. Антропометрические индексы и показатели состава тела детей 1-й и 2-й групп к ГВ при рождении и ПКВ при обследовании [таблица составлена авторами] / Anthropometric indices and body composition indicators of children of the 1st and 2nd groups to GA at the time of birth and PCA at the time of examination [table compiled by the authors]

Показатель	МТ при рождении, Ме [Q1-Q3]		Р
	Менее 1000 г (n = 40)	1000-1499 г (n = 30)	
Z-score МТ к ГВ	-0,58 [-1,49-0,12]	0,10 [-0,58-0,50]	p = 0,011*
Z-score ДТ к ГВ	-1,51 [-2,48-0,47]	-0,10 [-0,72-0,44]	p = 0,140
Z-score ОГ к ГВ	-0,40 [-1,24-0,37]	0,23 [-0,90-1,20]	p < 0,001*
Z-score МТ к ПКВ	-1,71 [-2,44--1,18]	-0,48 [-0,95-0,20]	p < 0,001*
Z-score ДТ к ПКВ	-2,40 [-3,69--1,10]	-0,52 [-0,86-0,17]	p < 0,001*
Z-score ОГ к ПКВ	-2,06 [-2,55-0,78]	-0,11 [-0,7-0,44]	p < 0,001*
ЖМ, %	17,0 [13,9-20,4]	18,0 [13,0-22,4]	p = 0,499
БЖМ, %	83,1 [79,6-86,1]	81,2 [77,4-86,6]	p = 0,25
ЖМ, кг	0,40 [0,30-0,51]	0,57 [0,30-0,92]	p = 0,019*
БЖМ, кг	1,94 [1,76-2,30]	2,38 [2,03-3,17]	p < 0,001*

Примечание. * — статистически значимые различия.

В 1-й группе отмечено статистически значимое снижение z-score МТ при рождении в динамике (p < 0,001). В целом данный показатель снизился у 82,5% недоношенных с ЭНМТ. Также значимым было снижение z-score ДТ (p < 0,001) и z-score ОГ (p < 0,001), причем более низкий z-score ДТ к сроку доношенности выявлен у 62,5% обследованных детей данной группы, а z-score ОГ — в 100% случаев.

При сравнении связанных между собой совокупностей во 2-й группе (z-scores МТ при рождении и при обследовании) показано статистически значимое снижение (p = 0,047), которое отмечено у 56,5% пациентов. Z-score ДТ был стабилен (p = 0,254). Однако z-score ОГ значимо снизился (p < 0,001) у 100% недоношенных с ОНМТ.

Z-scores менее минус 1 SD свидетельствуют о сниженном нутритивном статусе ребенка. В 1-й группе z-score МТ к ПКВ в пределах от -1 до -2 установлена у 17 детей (42,5%), во 2-й группе — у 7 детей (23,3%). У детей 1-й группы более низкие значения z-score МТ к ПКВ — от -2 до -3 выявлены в 9 случаях (22,5%) и менее -3 — в 5 случаях (12,5%). У пациентов 2-й группы столь выраженные нарушения нутритивного статуса не обнаружены, 76,7% детей имели адекватные параметры физического развития.

Далее был проведен анализ частоты встречаемости постнатальной задержки роста (антропометрических показателей) в зависимости от наличия или отсутствия ЗВУР. Установлено, что частота встречаемости индекса МТ к ПКВ > 1 SD среди детей 1-й группы со ЗВУР составила 72%, а без ЗВУР — 66,7%. При сравнении частоты встречаемости задержки постнатального роста в зависимости от наличия ЗВУР у детей из обеих исследуемых групп статистически значимых различий не получено. Шансы развития недостаточности питания увеличивались при наличии ЗВУР в 1,28 (95% ДИ 0,32-5,13) в 1-й группе и 1,30 раза — во 2-й группе (95% ДИ 0,12-15).

Данные по составу тела у детей в возрасте, приближающемся к сроку доношенности, представлены в табл. 2. Получены значимые различия между 1-й и 2-й группами по количеству как БЖМ (p < 0,001), так и ЖМ тела (p = 0,019). Но процентное соотношение ЖМ и БЖМ в составе тела у детей обеих групп было практически одинаковым.

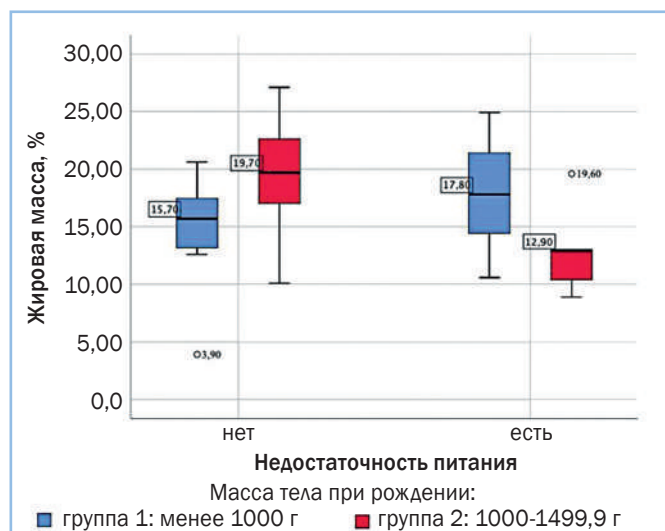


Рис. ЖМ (%) детей 1-й и 2-й групп в зависимости от наличия недостаточности питания [составлено авторами] / Fat mass (%) of children of groups 1 and 2, depending on the presence of malnutrition [compiled by the authors]

Анализ процентного содержания ЖМ у детей обеих групп в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности питания (z -score МТ менее -1 SD) показал, что у детей с ЭНМТ с недостаточностью питания ЖМ больше, чем у детей с ее отсутствием (рис.). Обратная ситуация выявлена у детей с ОНМТ: снижение ЖМ при недостаточности питания.

При проведении корреляционного анализа показателей всех включенных в исследование детей были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между z -score МТ и z -score ДТ при обследовании ($r_{xy} = 0,741$; $p < 0,001$), данные связи имели высокую тесноту по шкале Чеддока. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между z -score МТ и ЖМ в кг.

В связи с более выраженным снижением антропометрических индексов в 1-й группе особый интерес представлял анализ взаимосвязей показателей внутри данной группы. При проведении корреляционного анализа были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между z -score МТ при обследовании с БЖМ в процентах ($r_{xy} = 0,374$; $p = 0,017$), z -score ДТ ($r_{xy} = 0,359$; $p = 0,023$) и z -score МТ ($r_{xy} = 0,471$; $p = 0,002$) при рождении. Определена статистически значимая прямая корреляционная связь z -score МТ на момент обследования с z -score ДТ ($r_{xy} = 0,745$; $p < 0,001$), z -score ОГ ($r_{xy} = 0,595$; $p < 0,001$) и БЖМ в кг ($r_{xy} = 0,541$; $p < 0,001$), а также статистически значимая обратная корреляционная связь с ЖМ в процентах ($r_{xy} = -0,374$; $p = 0,017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отставание в росте — недостаточное постнатальное развитие или отсутствие догоняющего роста является актуальной проблемой, особенно у недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Часть детей к моменту рождения уже имеет ЗВУР. Полученные нами данные показали статистически значимое снижение всех изучаемых показателей z -scores: МТ, ДТ и ОГ к возрасту у детей с ЭНМТ при рождении, а также МТ и ОГ к возрасту у детей с ОНМТ к сроку доношенности. Более выраженное снижение показателей произошло в 1-й группе.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными в Швеции (2020), где было установлено, что недоношенные, чей средний ГВ составил 28,1 нед, в 4 мес скорректированного возраста имели более низкие показатели МТ и ДТ, а также абсолютный дефицит БЖМ [15].

Эксперты ESPGHAN в «Рекомендациях по энтеральному питанию недоношенных детей, 2022» не рекомендуют допускать снижение МТ и ОГ недоношенного более чем на 1 стандартное отклонение за время его пребывания в стационаре [3]. В нашем исследовании у детей 1-й группы показано уменьшение Me z -scores МТ и ОГ к возрасту более чем на 1 SD (1,13 и 1,66 соответственно). Во 2-й группе, несмотря на значимые отличия, Me данных показателей снижались менее чем на 1 SD (0,58 и 0,34 соответственно), что свидетельствует о более адекватном поступлении пищевых веществ.

При оценке процентного содержания ЖМ и БЖМ тела детей 1-й и 2-й групп каких-либо различий не получено, но количество БЖМ было на 440 г меньше у детей с ЭНМТ. В 1-й группе были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между z -score МТ и БЖМ, выраженной как в процентах, так и в кг, а также значимая обратная корреляционная связь с ЖМ в процентах, что соответствует результатам наших предыдущих исследований [16]. Таким образом, нутритивная недостаточность недоношенного ребенка с ЭНМТ при рождении сопровождается снижением БЖМ и повышением ЖМ тела. Эти результаты согласуются с концепцией программирования

питанием: формированием «экономного» фенотипа с отложением запасов жира при недостаточности питания.

У более зрелых детей 2-й группы на фоне развития недостаточности питания получены противоположные результаты — снижение ЖМ, что, видимо, обусловлено наличием лишь легкой недостаточности питания в пределах 1-2 SD и представляется вполне закономерным.

Важно отметить, что у детей, родившихся до 32-й недели гестации, увеличение потребления жира и энергии связано с более высокой МТ, тогда как большее потребление белка приводило к увеличению ДТ [17]. В исследовании А. А. Salas (2022), показано, что добавление обогатителя к грудному молоку при вскармливании недоношенных с ЭНМТ до 3 месяцев СКВ увеличило антропометрические показатели и количество БЖМ, не снижая процент ЖМ, и сделан вывод о целесообразности длительного обогащения рационов таких детей [18].

Таким образом, высокая частота отставания постнатального роста детей с ОНМТ и ЭНМТ (снижение к сроку доношенности не только z -score МТ, но z -scores ДТ и особенно ОГ с формированием дефицита БЖМ), установленная в наших и зарубежных исследованиях, подтверждает важность использования существующих рекомендаций по длительному, до 52 недель ПКВ, назначению обогащенного рациона [2, 19-21].

При этом на фоне грудного вскармливания используются обогатители грудного молока, а при искусственном — специализированные смеси post discharge (после выписки).

Однако для родившихся преждевременно и длительно находящихся в стационаре характерно формирование дисбиотических нарушений и синдрома вегетативной дисфункции. В таких ситуациях после выписки целесообразно продолжить использование специализированных смесей для недоношенных с высоким содержанием белка (2,2-2,6 г в 100 мл). ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России совместно с отечественными производителями разработал ряд специализированных продуктов, в том числе и для недоношенных детей. Смесь Нутрилак Пре с содержанием белка 2,2 г/100 мл хорошо себя зарекомендовала, в том числе и на амбулаторном этапе выхаживания в комбинации с кисломолочными адаптированными продуктами, антирефлюксными или смесями типа «Комфорт» в различных соотношениях, которые определяются степенью недостаточности питания и выраженностью симптомов вегетативной дисфункции [2, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на использование современных методов выхаживания недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, у значительной части детей формируется постнатальная задержка роста, сопровождающаяся снижением антропометрических показателей и БЖМ. Эти данные подтверждают необходимость тщательного динамического контроля нутритивного статуса таких детей, что позволяет своевременно проводить необходимую коррекцию. **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. Скворцова В. А., Белоусова Т. В., Андрияшина И. В. и др. Обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи недоношенным детям

- после выписки из стационара. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. 10 (3): 44-54.
- [Skvortsova V. A., Belousova T. V., Andrushina I. V., et al. Providing continuity in medical care for preterm infants after discharge from children's hospital. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2022; 10 (3): 44-54. (In Russ.)]
2. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 2019. С. 112.
[The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. Methodological recommendations of the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2019. (In Russ.)]
 3. Embleton N. D., Jennifer Moltu S., Lapillonne A., et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* Lippincott Williams and Wilkins. 2023; 76 (2): 248-268.
 4. Starc M., Giangreco M., Centomo G., et al. Extrauterine growth restriction in very low birth weight infants according to different growth charts: A retrospective 10 years observational study. *PLoS One*. 2023; 18 (4).
 5. Yazici A., Buyuktiryaki M., Sari F. N., et al. Comparison of different growth curves in the assessment of extrauterine growth restriction in very low birth weight preterm infants. *Arch. Pediatr.* 2023; 30 (1).
 6. Hu F., Tang Q., Wang Y., et al. Analysis of Nutrition Support in Very Low-Birth-Weight Infants With Extrauterine Growth Restriction. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34 (3).
 7. Rigo J., Boboli H., Franckart G., et al. Follow-up of the very low birth weight infants: Growth and nutrition. *Arch. Pediatr.* 1998; 5 (4).
 8. Cooke R. J., Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2009; 98 (8): 1269-1273.
 9. Ramel S. E., Gray H. L., Christiansen E., et al. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J. Pediatr.* Elsevier Inc. 2016; 173: 108-115.
 10. Raiten D. J., Steiber A. L., Carlson S. E., et al. Working group reports: Evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103 (2).
 11. Su B.H. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr. Neonatol.* Elsevier Taiwan LLC. 2014; 55 (1): 5-13.
 12. Ramel S. E., Haapala J., Super J., et al. Nutrition, Illness and Body Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Implications for Nutritional Management and Neurocognitive Outcomes. *Nutrients*. 2020; 12 (145): 1-10.
 13. Binder C., Buchmayer J., Thajer A., et al. Association between fat-free mass and brain size in extremely preterm infants. *Nutrients*. 2021; 13 (12).
 14. Bell K. A., Matthews L. G., Cherkerzian S., et al. Associations of Growth and Body Composition with Brain Size in Preterm Infants. *J. Pediatr.* Elsevier Inc. 2019; 214: 20-26.
 15. Chmielewska A., Farooqi A., Domellöf M., et al. Lean Tissue Deficit in Preterm Infants Persists up to 4 Months of Age: Results from a Swedish Longitudinal Study. *Neonatology*. 2020; 117 (1): 80-87.
 16. Скворцова В. А., Давыдова И. В., Фисенко А. П. и др. Особенности нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2021; 4 (100): 161-170.
[Skvortsova V. A., Davydova I. V., Fisenko A. P., et al. Features of the nutritive status of premature infants with bronchopulmonary dysplasia in the first half-year of life. *Pediatr. im. G. N. Speranskogo*. 2021; 4 (100): 161-170. (In Russ.)]
 17. Belfort M., Cherkerzian S., Bell K., et al. Macronutrient Intake from Human Milk, Infant Growth, and Body Composition at Term Equivalent Age: A Longitudinal Study of Hospitalized Very Preterm Infants. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 1-12.
 18. Salas A. A., Jerome M., Finck A., et al. Body composition of extremely preterm infants fed protein-enriched, fortified milk: a randomized trial. *Pediatr. Res.* Springer Nature. 2022; 91 (5): 1231-1237.
 19. Rigo J., De Curtis M., Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin. Neonatol.* 2001; 6 (5): 383-391.
 20. Ruys C. A., van de Lagemaat M., Rotteveel J., et al. Improving long-term health outcomes of preterm infants: how to implement the findings of nutritional

- intervention studies into daily clinical practice . European Journal of Pediatrics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2021; 180 (6): 1665-1673.
21. Софронова Л. Н., Федорова Л. А. Недоношенный ребенок. Справочник. Медиобюро Status Praesens, 2020. 312 с.
[Sofronova L. N., Fedorova L. A. A premature baby. Guide. StatusPraesens, 2020. 312 p. (In Russ.)]
22. Белоусова Т. В., Скворцова В. А., Андрюшина И. В. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке за детьми, родившимися недоношенными. Методическое пособие для врачей-педиатров. 2021. С. 25-30.
[Belousova T.V., Skvortsova V. A., Andryushina I. V. Dispensary supervision at the pediatric site for children born prematurely. A methodological guide for pediatricians. 2021: 25-30. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Пинаева-Слыш Евгения Леонидовна, педиатр, аспирант лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; pinaevaslysh.e@gmail.com

Скворцова Вера Алексеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, 61/2; skvortsova@nczd.ru

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; borovik@nczd.ru

Басаргина Милана Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, заведующая отделением патологии и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; basargina.ma@nczd.ru;

Зимина Елена Павловна, к.м.н., неонатолог, педиатр, заведующая отделением стационарозамещающих технологий Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; zimina@nczd.ru

Лукоянова Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; lu koyanova@nczd.ru

Илларионова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского воз-

раста Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; illarionova.ms@nczd.ru

Харитоновна Наталия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; kharitonovan@nczd.ru

Information about the authors:

Evgeniia L. Pinaeva-Slysh, pediatrician, PhD student of the Laboratory of nutrition for healthy and sick children at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; pinaevaslysh.e@gmail.com

Vera A. Skvortsova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, chief researcher of the Laboratory of nutrition for healthy and sick children at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; skvortsova@nczd.ru

Tatyana E. Borovik, Dr. of Sci. (Med.), Professor of 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; chief researcher of the Laboratory of nutrition for healthy and sick children at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; borovik@nczd.ru

Milana A. Basargina, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of neonatology and early childhood health problems, Head of the Department of pathology and early childhood with somatic rehabilitation at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; basargina.ma@nczd.ru

Elena P. Zimina, Cand. of Sci. (Med.), neonatologist, pediatrician, Head of the Department of hospital-replacement technologies at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; zimina@nczd.ru

Olga L. Lukoyanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, chief researcher of the Laboratory of nutrition for healthy and sick children at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; lu koyanova@nczd.ru

Maria S. Illarionova, junior researcher of the Laboratory of neonatology and early childhood health problems at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; illarionova.ms@nczd.ru

Nataliya A. Kharitonova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Laboratory of neonatology and early childhood health problems at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; kharitonovan@nczd.ru

Поступила/Received 26.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 22.01.2024

Принята в печать/Accepted 24.01.2024

Актуальные вопросы диагностики и выбора эффективной антибактериальной терапии острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей

Е. И. Краснова, <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>, krasnova-inf@rambler.ru

В. В. Проворова, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>, provorova.ydif@mail.ru

Т. А. Колпакова, <https://orcid.org/0000-0001-9718-2020>, t.a.Kolpakova@yandex.ru

А. В. Васюнин, aleksandr.vasyunin1949@mail.ru

В. Г. Кузнецова, <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>, ver477@mail.ru

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

Резюме

Введение. Наиболее частыми формами инфекций нижних дыхательных путей в практике врача являются острый бронхит и внебольничная пневмония. Врачу приходится принимать решение о тактике ведения таких пациентов с учетом клинической картины и результатов обследования. Внебольничная пневмония является распространенным и потенциально угрожающим жизни заболеванием органов дыхания. Острота проблемы состоит в том, что в периоды эпидемий гриппа или других респираторных вирусных инфекций активизируется и *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к росту заболеваемости внебольничной пневмонией. В последние годы этиология пневмонии значительно расширилась, и среди ее причин важное место, помимо бактерий, стали занимать пневмотропные вирусы (новый коронавирус SARS-CoV-2, MERS, вирусы гриппа А, в т. ч. пандемический H1N1, птичьего гриппа, бокавирусы, метапневмовирусы и др.). Ассоциация вирусов и бактерий утяжеляет течение болезни. Рассмотрены подходы к диагностике и терапии бронхита и внебольничной пневмонии. Лечебные мероприятия больным с острым бронхитом включают раннее начало терапии. Антибактериальная терапия острого бронхита назначается при доказанном бактериальном генезе заболевания, гипертермии более 3 дней, выраженных симптомах интоксикации и др. Общепринятым методом этиологической расшифровки пневмонии является микробиологическое исследование мокроты, а также исследование крови на предмет bacteremia. Промежуточное место занимает метод бактериоскопии; окраска мокроты по Граму позволяет врачу ориентироваться в выборе эмпирической антибактериальной терапии. В последние годы используются метод полимеразной цепной реакции и исследование пневмококкового антигена в моче; иммунохроматографически определяется полисахарид С пневмококка. Критерием качества оказания помощи пациентам с пневмонией является начало стартовой терапии антибактериальными препаратами.

Результаты. В статье оценена клиническая эффективность лечения, включающего прием амоксициллина, результаты позволяют рекомендовать амоксициллин к использованию в амбулаторной практике.

Ключевые слова: амоксициллин, клавулановая кислота, антибактериальная терапия, бронхопневмология, вакцинопрофилактика, внебольничная пневмония, диагностика, инфекции, острый бронхит, таблетки диспергируемые, терапия.

Для цитирования: Краснова Е. И., Проворова В. В., Колпакова Т. А., Васюнин А. В., Кузнецова В. Г. Актуальные вопросы диагностики и выбора эффективной антибактериальной терапии острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 55-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.010>

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

Current issues in diagnosis and selection of effective antibacterial therapy for acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children

Elena I. Krasnova, <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>, krasnova-inf@rambler.ru

Veronika V. Provorova, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>, provorova.ydif@mail.ru

Tatiana A. Kolpakova, <https://orcid.org/0000-0001-9718-2020>, t.a.Kolpakova@yandex.ru

Aleksandr V. Vasyunin, aleksandr.vasyunin1949@mail.ru

Vera G. Kuznetsova, <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>, ver477@mail.ru

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

Abstract

Background. The most common forms of lower respiratory tract infections in a doctor's practice are acute bronchitis and community-acquired pneumonia. The doctor has to decide on the management tactics of such patients, taking into account the clinical picture and examination results. Community-acquired pneumonia is a common and potentially life-threatening respiratory disease. The severity of the problem is that during periods of influenza epidemics or other respiratory viral infections *Streptococcus pneumoniae* is also activated, which leads to an increase in the incidence of community-acquired pneumonia. In recent years, the etiology of pneumonia has expanded significantly, and among the causes of community-acquired pneumonia, in addition to bacteria, pneumotropic viruses (new coronavirus SARS-CoV-2, MERS, influenza A viruses, including pandemic H1N1, avian influenza, bocaviruses) began to occupy an important place, metapneumoviruses, etc.). The association of viruses and bacteria aggravates the course of the disease. Approaches to the diagnosis and treatment of bronchitis and community-acquired pneumonia are considered. Therapeutic measures for patients with acute bronchitis include early initiation of therapy. Antibacterial therapy for acute bronchitis is prescribed for proven bacterial origin of the disease, hyperthermia for more than 3 days, severe symptoms of intoxication, etc. The generally accepted method of etiological deciphering of pneumonia is a microbiological examination of sputum, as well as a blood test for bacteremia. The bacterioscopy method occupies an intermediate place; Gram staining of sputum allows the doctor to guide the choice of empirical antibacterial therapy. In recent years, the polymerase chain reaction method and the study of pneumococcal antigen in urine have been used; Polysaccharide C of pneumococcus is determined immunochromatographically. The criterion for the quality of care for patients with pneumonia is the initiation of initial therapy with antibacterial drugs.

Results. The article evaluates the clinical effectiveness of treatment including amoxicillin was assessed; the results allow us to recommend amoxicillin for use in outpatient practice.

Keywords: amoxicillin, clavulanic acid, antibacterial therapy, bronchopulmonary, vaccinal prevention, community-acquired pneumonia, diagnostics, infection, acute bronchitis, dispersible tablets, therapy.

For citation: Krasnova E. I., Provorova V. V., Kolpakova T. A., Vasyunin A. V., Kuznetsova V. G. Current issues in diagnosis and selection of effective antibacterial therapy for acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children. *Lechaschi Vrach*. 2024; 2 (27): 55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.010>

Conflict of interests. Not declared.

Болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции среди всех заболеваний. Такая же тенденция отмечается и в педиатрической практике, где их удельный вес составляет более 60% [1, 2]. Формами инфекции нижних дыхательных путей, обуславливающими обращение за врачебной помощью, главным образом являются острый бронхит (ОБ) и внебольничная пневмония (ВП). В амбулаторной практике европейских стран доля больных ОБ и ВП составляет 70% и 10% соответственно [3].

Среди причин смерти у детей бронхолегочные заболевания находятся на третьем месте после внешних факторов (отравления, травмы) и врожденных пороков развития, при этом наибольший удельный вес занимает пневмония [2]. В амбулаторной практике врачу приходится принимать решение о тактике ведения данной категории пациентов на основании клинической картины и результатов дополнительного обследования.

ОБ имеет клинические особенности в разных детских возрастных категориях. У детей раннего возраста бронхиту, как правило, предшествует воспалительный процесс в верхних дыхательных путях, который часто сопровождается лихорадкой. Кашель за счет воспаления в гортани и трахее (при ларинготрахеите) поначалу носит малопродуктивный характер, но

с вовлечением в процесс крупных бронхов становится влажным. У детей старше 3 лет при возникновении ларинготрахеита сухой, грубый, даже лающий кашель, иногда чрезвычайно болезненный, сохраняется продолжительное время. Далее воспалительный процесс может спускаться в бронхи, формируя клиническую картину ОБ. Его особенностью в детском возрасте является течение на фоне измененной иммунологической реактивности: преобладание гуморального звена иммунного ответа у детей раннего возраста препятствует адекватной противовирусной защите, почему нередки рецидивы и повторные эпизоды (реинфекции) острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Часто возникает респираторный аллергоз за счет сенсибилизации дыхательных путей, поэтому кашель при бронхите может принимать судорожный характер, учащаться в ночное время и напоминать коклюшный, может развиться синдром длительного кашля, что требует дифференциальной диагностики с коклюшем, паракоклюшем, микоплазменной и хламидийной инфекциями. Рентгенологически в боковой проекции удается выявить увеличение лимфатических узлов, достигающее иногда значительной степени (неспецифический бронхоаденит), чем объясняется астматический характер кашля при бронхите у детей этой группы [4].

Кашель — защитный механизм, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако защитную функцию он выполняет при определенных реологических свойствах мокроты. Образование секрета трахеобронхиального дерева бронхиальными железами, бокаловидными клетками, секреторными клетками Кларка, эпителием бронхиол и альвеол и его продвижение от альвеол к крупным бронхам — важнейший физиологический процесс в организме ребенка. Бронхиальный секрет состоит из поверхностного, более плотного и вязкого слоя — геля (образуется при смешивании секрета бокаловидных и серомукоидных клеток с золей), касающегося только верхушек ресничек, и лежащего под ним более жидкого слоя — золя (продуцируется клетками бронхиол и альвеол), в котором движутся реснички мерцательного эпителия. Структура геля и вязкоэластические свойства мокроты зависят от наличия внутри- и межмолекулярных дисульфидных мостиков, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости (на этом основан механизм действия истинных муколитических препаратов) [5].

Возбудители ОРВИ, размножаясь в цилиндрическом эпителии трахеи и бронхов, приводят к возникновению трахеобронхита, вызывают цитолиз и некроз эпителиоцитов, нарушают реологические свойства мокроты, вызы-

вают гиперпродукцию вязкого секрета и снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса). Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов (в т. ч. вирусов, бактерий, грибов). Заболевание прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, развивается оксидативный стресс.

Кашель является основным симптомом бронхита, его характеристика важна для предположения о причине заболевания. Для вирусного бронхита типичен малопродуктивный кашель, доставляющий больному дискомфорт в связи с его навязчивостью. Бронхит бактериальной природы, встречающийся реже вирусного, отличается продуктивным кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. При наличии бактериального агента более выражены симптомы интоксикации, связанные с выделением микроорганизмами токсинов, стимулирующих пирогенные реакции.

При развитии бронхообструктивного синдрома целесообразно выделять клинический тип бронхиальной обструкции — бронхоспастический или гиперкинетический [6]. Симптоматика бронхоспастического типа характеризуется наличием малопродуктивного навязчивого кашля, экспираторной одышкой с участием вспомогательной мускулатуры, вздутием (эмфизематозностью) легких, сухими, свистящими и немногочисленными влажными хрипами. Бронхиту гиперкинетического типа, который чаще развивается при бактериальном инфицировании, присуще шумное дыхание, длительный влажный кашель с трудно отходящей мокротой, одышка смешанного характера с превалированием экспираторного компонента, диффузные влажные разнокалиберные хрипы.

Лечебные мероприятия больным ОБ включают раннее начало терапии с учетом предполагаемой или известной этиологии, формы, тяжести патологического процесса. Доминирующими этиологическими факторами ОБ являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус, реже бактериальные возбудители — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (наиболее часто — *Mycoplasma pneumoniae*) [7].

Применение антибактериальных препаратов при ОБ в настоящее время является краеугольным камнем практической медицины [8]. На протяжении более 10 лет в кокреновских систематических обзорах, ведущих научно-медицинских журналах, таких как *Journal of the American Medical Association*, *British*

Medical Journal, и ряде других обращается внимание врачей на незначительное влияние антибиотиков на продолжительность кашля при ОБ в сравнении с плацебо [7]. Общепринятые показания к антибактериальной терапии (АБТ) ОБ: доказанный бактериальный генез заболевания, гипертермия более 3 дней, выраженные симптомы интоксикации, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ и др [9].

Препаратами первого ряда являются пенициллины, в частности амоксициллин, и макролиды; альтернативными антибиотиками — защищенные пенициллины + клавулановая кислота, цефалоспорины III поколения [7]. При лечении ОБ амоксициллином или амоксициллином + клавулановой кислоты у детей необходимо соблюдение дозировки по амоксициклину — 250 мг 3 раза в сутки 5–7 дней детям в возрасте 5–10 лет, 125 мг 3 раза в день детям 2–5 лет, 20 мг/кг массы тела (на 3 приема) — детям младше 2 лет.

ВП является распространенным и потенциально угрожающим жизни заболеванием органов дыхания. Ежегодно в мире пневмонией болеют 5–8 человек на 1 тыс. взрослого населения, в Европе — 2–15 на то же количество. В России случаи ВП у взрослых превышают 1,5 млн в год [10]. Заболеваемость ВП в 2022 г. среди детского населения продемонстрировала снижение на 13% по сравнению с предыдущим годом (показатель заболеваемости в 2021 г. — 511,06 на 100 тыс.) и составила 444,68 на 100 тыс. Максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался в возрастной группе детей 1–2 года (1227,4 на 100 тыс.) [11].

Острота проблемы состоит в том, что в периоды эпидемий гриппа или других респираторных вирусных инфекций активируется и *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к росту заболеваемости ВП. Однако последние годы показали, что этиология пневмонии значительно расширилась: среди причин ВП важное место помимо бактерий стали занимать пневмотропные вирусы (новый коронавирус SARS-CoV-2, MERS, вирусы гриппа А, в т. ч. пандемический H1N1, птичьего гриппа, бокавирусы, метапневмовирусы и др.). Ассоциация бактерий и вирусов утяжеляет течение болезни [12]. В 2022 г. в России удельный вес ВП составил 15,32% от общего количества, бактериальной пневмонии — 12,30% [11].

Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее вне стационара, или диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения более 14 суток, проявляющееся симпто-

мами системного воспаления (лихорадка, одышка, тахикардия, лейкоцитоз), нарушением самочувствия (отказ от еды, сонливость, неадекватность поведения), признаками инфекционного поражения нижних отделов дыхательных путей (кашель, выделение мокроты, боль в грудной клетке на высоте вдоха) и рентгенологическими признаками свежих очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [4, 13].

Пневмония является инфекционным заболеванием, связанным с проникновением микроорганизмов в респираторную систему. Возникающая при этом воспалительная реакция в паренхиме легких зависит от количества и вирулентности микроорганизма, состояния защитных механизмов дыхательных путей и организма в целом. Основным путем проникновения микроорганизма в легочную ткань — аэрогенный. Возбудитель заболевания вначале должен пройти через трахеобронхиальное дерево, и его попадание в альвеолы определяется состоянием мукоцилиарной защиты. Мукоцилиарный клиренс способен повредить возбудители острых респираторных инфекций (ОРИ) и неблагоприятные факторы внешней среды, которые могут нарушить работу реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Микроорганизм, преодолев защитные барьеры дыхательных путей, может попасть непосредственно в альвеолы и там интенсивно размножаться. На данном этапе риск развития воспаления будет велик в случаях дефекта системы сурфактанта (чем младше ребенок, тем более незрелой является данная система) и при нарушении бронхиальной проходимости. В альвеолах возникает адгезия возбудителя к клеточной стенке, и начинается типовой патологический процесс. Образуются провоспалительные цитокины, нарушается проницаемость капилляров, появляется слой жидкости между стенкой капилляра и стенкой альвеолы. За счет отека стенки альвеолы будет снижаться воздушность легочной паренхимы, а значит, и эффективность вентиляции и оксигенации крови. При тяжелом течении болезни отечная жидкость, содержащая большое количество бактерий, распространяется через альвеолярные поры на всю долю легкого, нередко вовлекая в воспалительный процесс плевру. Экссудат из серозного быстро превращается в фибринозный, пораженная часть легкого становится плотной. Нарушения проходимости бронхов, расстройства микроциркуляции, воспалительная инфильтрация, интерстициальный

отек легочной паренхимы и снижение ее воздушности приводят к нарушению перфузии газов и гипоксемии; последняя сопровождается респираторным ацидозом, гиперкапнией, компенсаторной одышкой и появлением клинических признаков дыхательной недостаточности (ДН) [13].

В соответствии с «Международной классификацией болезней десятого пересмотра» (МКБ-10) и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная [13].

По морфологическим формам выделяют очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лобарную и интерстициальную пневмонии. При очаговой форме возникает один или несколько очагов пневмонической инфильтрации размером 1-2 см.

- Очагово-сливная (псевдолобарная инфильтрат) — неоднородная массивная пневмоническая инфильтрация, состоящая из нескольких очагов. Может осложняться деструктивными процессами и экссудативным плевритом.

- Сегментарная — пневмония, границы которой повторяют анатомические границы одного сегмента.

- Полисегментарная — пневмония, границы которой повторяют анатомические границы нескольких сегментов. Часто протекает с уменьшением размеров пораженного участка легкого (ателектатический компонент).

- Лобарная (долевая) пневмония — воспалительный процесс охватывает всю долю легкого. Вариантом течения долевой пневмонии является крупозная пневмония.

- Интерстициальная — наряду с негомогенными инфильтратами в легочной паренхиме имеются выраженные, иногда преобладающие изменения в интерстиции легких. Редкая форма пневмонии, которая развивается у больных с иммунодефицитными состояниями.

По течению выделяют острую (до 6 недель) и затяжную (более 6 недель) ВП. Хронический вариант течения пневмонии в настоящее время не рассматривается и не включен в «Классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [13].

По тяжести различают ВП средней тяжести и тяжелую. Тяжесть ВП определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений.

- Нетяжелая пневмония — нет ДН или же имеется ДН I степени. Неосложненное течение пневмонии.

- Тяжелая пневмония — кашель или одышка, которые дополняются хотя бы одним из следующих симптомов: центральный цианоз или сатурация (SpO_2) < 90% (по данным пульсоксиметрии); ДН II и более степеней; системные опасные признаки (неспособность сосать грудное молоко или пить; нарушение микроциркуляции; нарушения сознания; судороги). Наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит и пр.).

Выделяют следующие осложнения ВП: плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцессы), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок [13].

ВП — острое заболевание, относящееся к управляемой патологии, однако по летальности она занимает шестое место в структуре всех причин смерти, достигая 15-30% при развитии тяжелой формы [12]. Основными факторами, определяющими риск развития и прогноз ВП, являются детский и пожилой возраст, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, атипичные нейролептики, ингибиторы протонной помпы и др.), а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, острая и хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий [14]. Ожирение как фактор риска тяжелой пневмонии связано с иммуносупрессией Т- и В-лимфоцитов, потому и предполагается повышенная восприимчивость таких пациентов к ОРИ; при лечении этой категории больных чаще применяется искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [5].

Смертность от пневмонии в России особенно высока среди детей первого года жизни (37 случаев на 100 тыс. населения), а также среди лиц старше 55 лет (48,2 на 100 тыс.) и пожилых людей ($\leq 78,5$ на 100 тыс.) [15].

Фоновые факторы риска летального исхода пневмонии у детей [15]:

- возраст до 5 лет и мужской пол;
- врожденные и хронические заболевания;
- позднее обращение за медицинской помощью;
- позднее поступление в стационар;
- гестационный возраст при рождении менее 28 недель.

К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей пневмонии относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* (табл. 1). У некото-

рых категорий пациентов существенно возросла актуальность *Pseudomonas aeruginosa*. Этиологическая структура пневмонии у детей весьма разнообразна и зависит от возраста ребенка (табл. 1). Данные об этиологии ВП у детей сильно разнятся, что можно объяснить различными эпидемическими условиями, в которых проводились исследования, а также их методологией. Наиболее часто возбудителями ВП у детей являются различные бактерии и вирусы, однако в большинстве случаев этиология ВП остается неустановленной.

В проспективном многоцентровом исследовании 154 госпитализированных детей с ВП, у которых проведен этиологический поиск, патоген выявлен в 79% случаев. Бактериальная этиология ВП установлена в 60% случаев, из которых в 73% выделен *Streptococcus pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* обнаружены в 14% и 9% случаев соответственно. Вирусы идентифицированы у 45% детей [13].

Новая коронавирусная инфекция у детей нередко осложняется ОБ и ВП. Отмечены особенности клиники в зависимости от возраста. У детей до 1 года, кроме симптомов интоксикации, диагностировано воспаление верхних дыхательных путей (ринофарингит). В группе детей дошкольного возраста болезнь протекала с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей (ларинготрахеит и трахеобронхит — у 33,3%, пневмония — у 38,9%). У детей младшего школьного возраста преобладали бронхит и трахеобронхит (33,3%); а также пневмония (53,3%). У детей старшего школьного возраста в клинике доминировали трахеобронхит (16,1%) и пневмония (77,4%) [16].

Кроме того, при ВП возможна коинфекция более чем двумя возбудителями (в 23% случаев), которая может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами, при этом отмечают большую тяжесть и худший прогноз [13]. Рост числа полирезистентных к воздействию антибактериальных препаратов штаммов микроорганизмов диктует необходимость поиска новых подходов к терапии и реабилитации пациентов с ОБ и ВП.

Важна адекватность первичного осмотра пациентов, от которого во многом зависит корректная диагностическая концепция, оптимальный алгоритм лабораторно-инструментального обследования и рациональная программа лечения, в первую очередь инициальной терапии, имеющей первостепенное значение для последующего прогноза течения и исходов пневмонии.

Таблица 1. Основные бактерии, вызывающие ВП у детей в различном возрасте [13] / The main bacteria that cause CAP in children of different ages [13]

Бактерии	Возрастная группа			
	Новорожденные	1-3 мес	4 мес – 4 года	5-18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	—	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	—	—
<i>Escherichia coli</i>	++	+	—	—
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	—	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	—	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	—	—
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

Примечание. ++++ – очень часто, +++ – часто, ++ – относительно нечасто, + – редко, ± – очень редко, — – нет

Диагностика ВП на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями. Диагноз пневмонии необходимо выставить у постели больного, но он считается достоверным только при выявлении на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличии не менее двух из нижеследующих критериев [12]:

- 1) лихорадка выше 38 °С в течение трех и более суток;
- 2) кашель с мокротой;
- 3) физические симптомы пневмонии (локальное ослабление дыхания и мелкопузырчатые влажные хрипы);
- 4) лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или число палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$.

У всех пациентов с подозрением на ВП необходима оценка сатурации уже на дому, в поликлинике или в условиях приемного покоя [13]. Наряду с более адекватной оценкой выраженности ДН пульсоксиметрия позволит объективизировать показания к кислородотерапии, подключению к аппарату ИВЛ (запоздалое подключение малоэффективно) и отлучению от него, а вместе с адекватной оценкой тяжести состояния — к своевременному переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии [13].

Одним из самых точных методов верификации ВП является рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РИ ОГК) [13]. РИ ОГК в прямой и боковой проекциях должно выполняться всем пациентам с подозрением на ВП независимо от возраста, клинической картины, физического статуса и результатов лабораторной диагностики [14]. РИ сопряжено с лучевой нагрузкой, что особенно неблагоприятно для организма ребенка. В настоящее время перспектив-

ным и безопасным методом диагностики патологии легких как у взрослых, так и у детей является ультразвуковое исследование (УЗИ). По данным Ю. П. Васильевой (2023), УЗИ легких имеет лучшую информативность для обнаружения плеврального выпота по сравнению с РИ ОГК. По данным УЗИ легких, выпот присутствовал у 31,6% пациентов, в то время как по РИ ОГК — только у 2,9%. УЗИ наиболее информативно для оценки 1-го, 2-го, 9-го сегментов, а также субплевральных отделов; наименее — для прикорневых отделов. Чувствительность УЗИ составила 89,3%, специфичность — 63,6% [17].

С целью повышения качества рентгенологической верификации ВП в качестве дополнительных критериев предлагаются компьютерная томография (КТ) ОГК и определение в сыворотке крови биомаркеров воспаления [13]. КТ ОГК рекомендуется пациентам с подозрением/верифицированным диагнозом ВП при наличии следующих показаний [18]:

- отсутствие изменений в легких при рентгенографии ОГК у пациента с вероятным диагнозом пневмонии;
- нетипичные для ВП изменения на рентгенограмме;
- рецидивирующая или медленно разрешающаяся/неразрешающаяся пневмония.

Биологические маркеры как индикаторы патологических процессов внедрены в алгоритмы обследования с начала 1990-х гг. В качестве биологических маркеров при пневмонии используются прокальцитонин, пресепсин (ПСП), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), уровень лейкоцитов в крови [19].

Одним из лабораторных критериев синдрома системного воспалительного

ответа является лейкоцитоз в периферической крови более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ или выявление в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 20, что указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции. Лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и гематокрит менее 30% являются прогностически неблагоприятными признаками при ВП [18]. Особую актуальность в последнее время приобретает использование в диагностическом алгоритме количественного определения сывороточных маркеров воспаления — СРБ и прокальцитонина. Показано повышение концентрации данных биомаркеров в крови при бактериальной инфекции, в том числе при ВП. У большинства больных при развитии ВП СРБ превышает уровень 10 мг/л (13,6–242), а прокальцитонин — 0,05 нг/мл (0,05–3,55) [20–23]. Наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у больных с неопределенным диагнозом ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации); при уровне СРБ более 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при значениях СРБ менее 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. Прокальцитонин — информативный биомаркер воспаления, его концентрация в крови повышается при развитии бактериальных инфекций, в том числе ВП. Уровень прокальцитонина сыворотки крови коррелирует с тяжестью течения заболевания [21, 23]. Практическая значимость прокальцитонина обусловлена возможностью оценки показаний к назначению системной АБТ и оптимизации сроков ее проведения. При использовании прокальцитонинового алгоритма ведения пациентов данной категории, основанного на регистрации уровня сывороточного прокальцитонина (первично, в динамике течения заболевания и после выздоровления), ограничивается необоснованное назначение антибактериальных препаратов (АБП), сокращается продолжительность необходимых курсов системной АБТ [23]. ПСП — новый биомаркер бактериальных и грибковых системных инфекций [19]. Чем выше уровень ПСП, тем тяжелее пневмония. По данным Е. А. Титовой и соавт. (2017), ПСП у больных тяжелой пневмонией составил $642,00 \pm 140,59$ пг/мл, у больных нетяжелой пневмонией — $231,30 \pm 54,26$ пг/мл ($p < 0,05$); сохранение высокого уровня ПСП на фоне про-

водимой ранее АБТ и других лечебных мероприятий является свидетельством их недостаточной эффективности [19].

Общепринятым методом этиологической расшифровки пневмонии является микробиологическое исследование мокроты (чувствительность метода не превышает 50%), а также исследование крови на предмет бактериемии (чувствительность — 30%). Промежуточное место занимает метод бактериоскопии; окраска мокроты по Граму позволяет врачу ориентироваться в выборе эмпирической АБТ. В последние годы активно внедряется метод полимеразной цепной реакции и исследование пневмококкового антигена в моче; иммунохроматографически определяется полисахарид С пневмококка [5].

Критерием качества оказания помощи пациентам с пневмонией является начало стартовой терапии АБП. АБТ должна быть назначена в течение ближайших 4 часов после установления диагноза. Стартовая терапия всегда носит эмпирический характер; повышение ее эффективности связано с ранней диагностикой этиологического фактора пневмонии [5].

Наиболее частыми этиологическими агентами ВП в детской практике являются пневмококки [24–27]. По данным исследований, проведенных в странах Западной Европы, в метаанализе более 3 тыс. статей показано, что доля пневмококковой пневмонии составляет 5–60% [5].

Результаты исследования ПеГАС за период с 1999 по 2017 г. продемонстрировали достаточно стабильную ситуацию с антибиотикорезистентностью (АБР) пневмококков, выделенных в РФ. За указанный период в различных городах Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского,

Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России собрано 2419 штаммов *S. pneumoniae*. Отмечалась высокая активность β-лактамов антибиотиков: устойчивость пневмококков к пенициллину, амоксициллину, цефтриаксону/цефотаксиму не превышала 11%, 0,4% и 1% соответственно. Резистентность к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была относительно стабильной и составляла не более 8,25%, 8,2% и 6,3% соответственно. Частота выделения изолятов, нечувствительных к клиндамицину, варьировала от 2,9% в 1999–2003 гг. до 4,5% в 2006–2009 гг. Все изученные штаммы были чувствительны к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину). Высокие цифры устойчивости пневмококков отмечены к тетрациклину (более 25% нечувствительных штаммов) и ко-тримоксазолу (> 30% резистентных изолятов) [28–30].

При анализе данных «Карты антибиотикорезистентности России» за 2013–2018 гг. отмечены существенные изменения в АБР пневмококков по сравнению с более ранними периодами. Частота АБР к макролидам в среднем по РФ превысила 25%, при этом более 60% штаммов, устойчивых к макролидам, также нечувствительны к линкозамидам; общий уровень резистентности к клиндамицину составляет около 15% (рис.) [28].

В исследовании CERBERUS (2008–2012 гг.) протестировано 954 штамма изолята *S. pneumoniae*. Пенициллин, амоксициллин, цефтриаксон сохраняли высокую активность против пневмококков: к ним были чувствительны более 95% штаммов. Впервые отмечены тревожные тенденции, связанные с АБР

S. pneumoniae в РФ: частота устойчивости к макролидам (эритромицину) в среднем по России превысила 15%, а к линкозамидам (клиндамицину) составила 9% [31].

По данным опубликованного в 2018 г. международного исследования АБР SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в ходе которого протестированы 279 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске в 2014–2016 гг., уровень нечувствительности к бензилпенициллину составил 33%, к макролидам — 31,2% штаммов. Большинство выделенных штаммов пневмококка (95%) чувствительны к амоксициллину + клавулановой кислоте [32].

В исследовании SOAR (2014–2016 гг.) тестировались 279 штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов в РФ [32]. Нечувствительными к амоксициллину были 19% изолятов, продукция β-лактамаз обнаружена у 15,4% штаммов. Чувствительными к амоксициллину + клавулановой кислоте оказались ≥ 97,5% изолятов гемофильной палочки [32].

Правила выбора АБП у пациентов детского возраста в целом те же, что и у взрослых пациентов. В то же время при проведении АБТ у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей:

1. Многие антимикробные препараты имеют возрастные ограничения к применению. Это может быть связано с высоким риском нежелательных реакций, специфичных для определенного возраста, и/или отсутствием клинических исследований у детей. В частности, тетрациклины противопоказаны к применению у детей до 8 лет в связи с нежелательным влиянием на костную ткань и зубную эмаль. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань (установлено для неполовозрелых особей некоторых видов животных). Однако в ряде стран отдельные фторхинолоны разрешены к использованию у детей по определенным показаниям (в России разрешено применение ципрофлоксацина у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы). По мнению экспертов, фторхинолоны допустимо применять при жизнеугрожающих инфекциях у детей, если нет более безопасной альтернативы. В этих же ситуациях рассматривается возможность применения других АБП, противопоказанных или не рекомендованных к применению у детей (дорипенем, даптомицин и др.) [33].

2. У многих антимикробных препаратов имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы

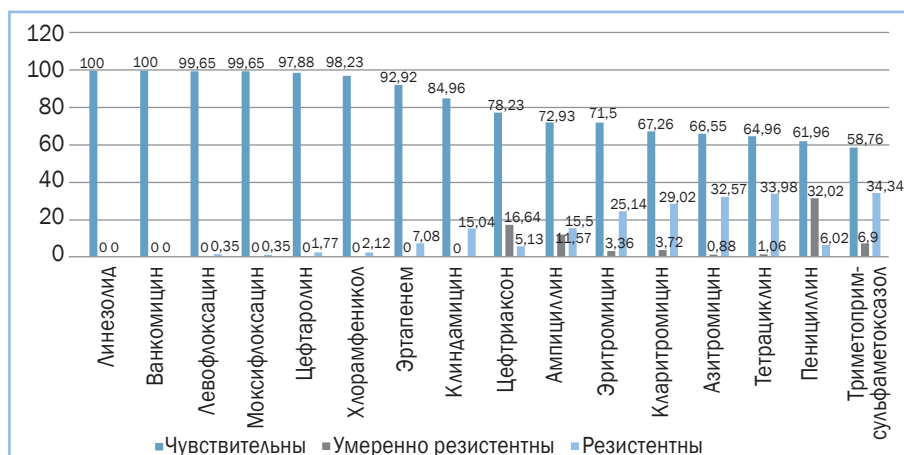


Рис. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* (n = 565), выделенных при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов в РФ в 2013–2018 гг. [28] / Antibiotic sensitivity of *S. pneumoniae* strains (n = 565) isolated from infections of the respiratory tract and ENT organs in the Russian Federation in 2013–2018 [28]

жизни, в особенности у недоношенных. Это может приводить к увеличению риска развития обычных или появлению специфических нежелательных реакций, что требует использования у детей в определенном возрасте особой дозировки и/или особого режима применения антимикробных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском увеличения билирубинемии и развития ядерной желтухи в связи с высоким сродством препаратов к альбумину, что приводит к вытеснению билирубина из связи с белками плазмы [34].

3. Доза антимикробных препаратов у детей (за редким исключением) рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных антимикробных препаратов у детей предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное болезненно и сопряжено с риском инъекционных осложнений. Для перорального приема антибиотиков у детей должны использоваться специальные пероральные формы — суспензии, диспергированные таблетки, которые могут быть легко проглочены ребенком. Доза антимикробного препарата у детей, как и у взрослых, определяется тяжестью инфекционного заболевания, в отдельных случаях — видом и свойствами возбудителя (в частности, при риске или выявлении пенициллинорезистентного *S. pneumoniae* дозу амоксициллина рекомендуется увеличить в 2 раза) [33]. Принцип выбора АБТ в зависимости от возбудителя ВП представлен в табл. 2.

В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) начала кампанию с призывом к правительствам использовать разработанную классификацию антибиотиков «Access, Watch, Reserve (AWaRe)», направленную на снижение устойчивости к противомикробным препаратам [27, 35].

По классификации ВОЗ амоксициллин и амоксициллин + клавулановая кислота отнесены к категории «доступные» (Access), т. е. антибиотики, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых патогенов и одновременно — низким потенциалом резистентности, рекомендуемые в качестве стартовой терапии в том числе при ОБ и ВП.

Следовательно, пациентам с ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями рекомендуется в качестве АБП амоксициллин, альтернатива — макролиды. Несмотря на то, что аминопенициллины *in vitro* не перекрывают весь спектр потенциальных

возбудителей ВП (в частности, не действуют на *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*), в клинических исследованиях они не уступали по эффективности респираторным хинолонам [18].

Амоксициллин — стартовый препарат для лечения пневмонии у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазообразующими возбудителями (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*). В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России при назначении амоксициллина учитываются следующие факторы:

- возраст — для детей старше 2 лет;
- не посещающих детское дошкольное учреждение (ДДУ);
- не имеющих контакт с детьми, посещающими ДДУ;
- не получавших АБТ в предшествующие 3 месяца.

Однако, в соответствии с инструкцией к применению, амоксициллин может назначаться при ВП с первых дней жизни

ребенка в дозе 45–90 мг/кг/сутки: разделить на 2–3 приема. Для детей старше 12 лет или с массой тела свыше 40 кг — 1,5–3 г/сутки, разделить на 2–3 приема.

Амоксициллин + клавулановая кислота — стартовый препарат у пациентов с факторами риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазообразующими возбудителями (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*). Дозирование 45–60 мг/кг/сутки (по амоксициллину) приемлемо у следующих групп пациентов:

- прием АБП в течение предшествующих 3 месяцев;
- посещение ДДУ;
- контакт с детьми, посещающими ДДУ;
- госпитализация в предшествующие 3 месяца;
- СД;
- недавние путешествия;
- выделение при бактериологическом исследовании устойчивых к бензилпенициллину штаммов *H. influenzae*.

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у детей старше 3 месяцев [13] / Empirical antibacterial therapy for CAP in children older than 3 months [13]

Условия оказания помощи	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Амбулаторное лечение, дети младше 5 лет	Амоксициллин внутрь, или амоксициллин + клавулановая кислота внутрь, или другой препарат из группы «комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз» внутрь	При аллергии на бета-лактамы АБП: цефалоспорины (не первого поколения) — цефуроксим внутрь. При подозрении на атипичную этиологию: азитромицин внутрь, или кларитромицин внутрь, либо другие макролиды с соответствующими показаниями в инструкции
Амбулаторное лечение, дети до 5 лет включительно	Амоксициллин внутрь, или амоксициллин + клавулановая кислота внутрь, или другой препарат из группы «комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз» внутрь	При аллергии на бета-лактамы АБП: цефалоспорины (не первого поколения) — цефуроксим, Цефдиторен внутрь (с 12 лет)
	При предполагаемой или подтвержденной атипичной этиологии ВП:	
	Азитромицин внутрь или кларитромицин внутрь	Доксициклин (для детей до 8 лет) внутрь
Стационарное лечение — любой возраст	Амоксициллин + клавулановая кислота в/в, или ампициллин в/в или в/м, или другой препарат из группы «комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами» в/в или в/м, или цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в/в или в/м	При аллергии на бета-лактамы АБП — линезолид в/в, ванкомицин в/в
	При тяжелом течении ВП, наличии сопутствующих заболеваний: цефтаролина фосамил в/в, эртапенем в/в, имипенем + циластатин в/в, меропенем в/в	
	Рассмотреть назначение дополнительно к бета-лактамам АБП макролидов, если подозревается атипичная этиология ВП или при тяжелом течении ВП	
	Азитромицин внутрь, или кларитромицин внутрь, либо другие макролиды с соответствующими показаниями в инструкции	При аллергии на макролиды — доксициклин (для детей от 8 лет) внутрь

Примечание. При выделении высокорезистентных к бензилпенициллину и/или цефтриаксону штаммов *S. pneumoniae* рекомендуется рассмотреть назначение цефтаролина фосамила или линезолида в/в.

Дозирование амоксициллина + клавулановой кислоты 90 мг/кг/сутки (по амоксициллину) целесообразно в следующих случаях:

- проживание в интернатах, детских домах, учреждениях круглосуточного пребывания;
- иммунодепрессивные заболевания/состояния;
- применение глюкокортикоидов/иммунодепрессантов;
- отказ от вакцинации против пневмококковой инфекции или неполный курс иммунизации;
- хронические заболевания органов дыхания;
- выделение при бактериологическом исследовании устойчивых к бензилпенициллину штаммов *S. pneumoniae*.

Амоксициллин выпускается в разных формах: таблетки, суспензии, порошки для приготовления суспензий или парентерального введения и др. В последнее время на рынке стали появляться новые формы, более удобные к применению. Одной из них являются диспергируемые таблетки, состоящие из молекул антибиотика и наполнителя. Два компонента образуют структуру, которая при взаимодействии с жидкостью распадается на составляющие менее чем за 3 минуты и равномерно в ней распределяется. Образовавшаяся суспензия обеспечивает быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, сокращая время его воздействия на слизистую оболочку и микрофлору кишечника. За счет большей площади контактной поверхности происходит более быстрое и полное всасывание препарата в кровоток. Многие фармакологические фирмы разрабатывают известные лекарственные препараты в такой форме.

Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток представлен российским лекарственным препаратом Амоксициллин Экспресс. Препарат выпускается в рамках линейки антибиотиков «Экспресс», которая включает в себя также препараты Азитромицин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Доксидиклин Экспресс и Цефиксим Экспресс.

Амоксициллин Экспресс нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в период деления и роста и вызывает их лизис. Выпускается в форме таблеток (125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг), которые можно проглотить, запив водой, или растворить в воде (не менее чем в 50 мл). Полученную смесь, имеющую легкий фруктовый вкус, необходимо принять сразу после приго-

товления. Препарат удобен в применении: снижен риск ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями, так как диспергируемая таблетка — это одна доза суспензии, заключенная в таблетку [36].

Амоксициллин Экспресс и Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс полностью диссоциируют в водном растворе при физиологическом значении pH, быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. При этом концентрация обоих препаратов через 1–2 часа после приема достигает максимума в плазме, мокроте, бронхиальном секрете, плевральной жидкости. Терапевтические концентрации амоксициллина поддерживаются в плазме в течение 8 часов после перорального приема. Клавулановая кислота защищает амоксициллин от бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Биодоступность обоих антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток при нетяжелых формах заболевания сопоставима с биодоступностью внутримышечных препаратов [37]. Кроме того, антимикробные препараты в форме диспергируемых таблеток оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника и обеспечивают хорошую переносимость лечения [38].

Форма однодозовых диспергируемых таблеток облегчает процесс приготовления раствора для приема и значительно расширяет возможности использования препарата у детей: удобна в применении (не требуется хранить приготовленную суспензию в холодильнике), лучше усваивается, позволяет подобрать оптимальную дозу в зависимости от массы тела и обладает приятным фруктовым вкусом. Форма удобна для людей с затрудненным глотанием и лежачих пациентов.

Оптимальная продолжительность применения АБП при ВП до настоящего времени не определена и зависит от различных факторов — возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ и др.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с нетяжелой ВП и относительно коротким (< 7 дней) и более длительным (> 7 дней) курсом АБТ, не выявил существенных различий между группами [39].

При решении вопроса об отмене АБП при ВП рекомендуется руководствоваться критериями достаточности АБТ (должны присутствовать все нижеперечисленные) [18]:

- стойкое снижение температуры тела < 37,2 °C в течение не менее 48 часов;

- отсутствие интоксикационного синдрома;

- частота дыхания < 20/мин (у пациентов без хронической ДН);

- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);

- количество лейкоцитов в крови < 10 × 10⁹/л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%.

Выявленные тенденции потребовали изменения подходов к терапии. Вследствие высокой частоты встречаемости резистентности возбудителей к макролидам этот класс антибиотиков в настоящее время не может рассматриваться в качестве стартовой эмпирической терапии, амоксициллин можно назначать только пациентам без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазопродуцирующими возбудителями, а при наличии таких факторов в качестве стартового препарата обычно используется амоксициллин/амоксициллин + клавулановая кислота]. При серьезных инфекциях или неэффективности стартовой терапии используются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон), а у взрослых пациентов — респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [28].

Таким образом, Амоксициллин Экспресс и Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, таблетки диспергируемые, — это новая удобная форма выпуска амоксициллина, клинически эффективная при медикаментозной терапии острого бактериального бронхита и ВП у детей и взрослых, что позволяет рекомендовать Амоксициллин Экспресс и Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс для использования в амбулаторной практике в качестве препарата выбора при бронхолегочной патологии бактериального генеза. **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. Красилова Е. В., Башкина О. А., Мацакова Д. В. и др. Заболевания органов дыхания у детей. Астраханский медицинский журнал. 2022; 17 (3): 13–22.
[Krasilova E. V., Bashkina O. A., Macakova D. V., et al. Respiratory diseases in children. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2022; 17 (3): 13–22. (In Russ.)]
2. Ромашко Е. А., Дагаева А. М., Синельникова С. А. Течение внебольничных

- пневмоний и острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. Молодой ученый. 2020; 1 (291): 68-70.
- [Romashko, E. A., Dagaeva A. M., Sinel'nikova S. A. The course of community-acquired pneumonia and acute obstructive bronchitis in young children. Molodoy uchenyj. 2020; 1 (291): 68-70. (In Russ.)]
3. *Raherison C., Peray P., Poirier R.*, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. Eur. Respir. J. 2002; 19: 314-319.
 4. *Лебеде́нко А. А., Семерник О. Е., Демьяненко А. В.* и др. Современные аспекты изучения бронхолегочной патологии у детей. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2020. 107 с. [Lebedenko A. A., Semernik O. E., Dem'yanenko A. V., et al. Modern aspects of the study of bronchopulmonary pathology in children. Rostov-na-Donu: Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2020. 107 p. (In Russ.)]
 5. *Краснова Е. И., Проворова В. В., Гайнц О. В.* и др. Кашель у детей с острой респираторной инфекцией: когда назначать муколитики? Лечащий Врач. 2015; (9): 42. [Krasnova E. I., Provorova V. V., Gajnc O. V., et al. Cough at children with an acute respiratory infection: when to appoint Mucolytics? Lechaschi Vrach. 2015; (9): 42. (In Russ.)]
 6. *Краснова Е. И., Чемоданов В. В.* Диагностика и принципы лечения острых бронхитов на фоне дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. Лечащий Врач. 2018; (10): 32. [Krasnova E. I., Chemodanov V. V. Diagnostics and the principles of treatment of acute bronchitis against the background of a dysplasia of connecting fabric at children of early age. Lechaschi Vrach. 2018; (10): 32. (In Russ.)]
 7. *Игнатова Г. Л., Белевский А. С.* Важные особенности лечения острого бронхита. Практическая пульмонология. 2016; 2: 80-84. [Ignatova G. L., Belevskij A. S. Important features of the treatment of acute bronchitis. Prakticheskaya pul'monologiya. 2016; 2: 80-84. (In Russ.)]
 8. *Зайцев А. А., Будорагин И. Е., Исаева Е. И.* и др. Фармакотерапия острого бронхита: расставляем приоритеты. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 1-2: 44-49. [Zajcev A. A., Budoragin I. E., Isaeva E. I., et al. Pharmacotherapy of acute bronchitis: setting priorities. Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 1-2: 44-49. (In Russ.)]
 9. *Баранов А. А.* Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 592. [Baranov A. A. Guide to Outpatient Pediatrics. Moskva: GEOTAR-Media, 2009: 592. (In Russ.)]
 10. *Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С.* и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО Изд. Дом «М.Вести», 2006. 462 с. [Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Strachunskij L. S., et al. Community-acquired pneumonia at adults: recommendations about diagnostics, treatment and prevention. M.: ООО Изд. Дом М.Вести, 2006: 462. (In Russ.)]
 11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023: 368. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka; 2023: 368. (In Russ.)]
 12. *Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И.* и др. Диагностика острого бронхита и внебольничной пневмонии и тактика антибактериальной терапии с применением амоксициллина. Лечащий Врач. 2021; 11: 30-36. [Krasnova E. I., Provorova V. V., Hohlova N. I., et al. Diagnosis of acute bronchitis and community-acquired pneumonia and tactics of antibacterial therapy using amoxicillin. Lechaschi Vrach. 2021; 11: 30-36. (In Russ.)]
 13. Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2022. 82 с. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moskva: Original-maket, 2022. 82 p. (In Russ.)]
 14. *Чучалин А. Г.* Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР Медиа, 2005. 240 с. [Chuchalin A. G. Clinical recommendations. Pul'monology. M.: GEOTAR Media, 2005. 240 p. (In Russ.)]
 15. *Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С.* и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: РРО, МАКМАХ; 2014; (4): 13-48. [Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Kozlov R. S., et al. Clinical recommendations about diagnostics, treatment and prevention of heavy community-acquired pneumonia at adults. M.: RRO, MAKMAH; 2014; (4): 13-48. (In Russ.)]
 16. *Петров О. И., Павелкина В. Ф., Ширманкина М. В.* и др. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Современные проблемы науки и образования. 2022; 3: 114. [Petrov O. I., Pavelkina V. F., Shirmankina M. V., et al. Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection COVID-19 in children. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2022; 3: 114. (In Russ.)]
 17. *Васильева Ю. П., Скрипченко Н. В., Бабаченко И. В.* и др. Ультразвуковое исследование легких в диагностике острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей. Практическая медицина. 2023; 21 (5): 50-57. [Vasil'eva Yu. P., Skripchenko N. V., Babachenko I. V., et al. Ultrasound examination of the lungs in the diagnosis of acute respiratory infections of the lower respiratory tract in children. Prakticheskaya medicina. 2023; 21 (5): 50-57. (In Russ.)]
 18. Клинические рекомендации Внебольничная пневмония у взрослых Министерство здравоохранения РФ. 2019. 97 с. [Clinical recommendations Community-acquired pneumonia at adults. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 97 p. (In Russ.)]
 19. *Тумова Е. А., Реуцкая Е. М., Эйрих А. Р.* Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии. Пульмонология. 2017; 27 (3): 366-370. [Titova E. A., Reuckaya E. M., Ejrih A. R. Presepsin – a marker of sepsis and heavy pneumonia. Pul'monologiya. 2017; 27 (3): 366-370. (In Russ.)]
 20. *Coelho L. M., Salluh J. I., Soares M.*, et al. Patterns of C reactive protein RATIO response in severe communityacquired pneumonia: a cohort study. Crit. Care. 2012; 16 (2): R53.
 21. *Lacoma A., Rodríguez N., Prat C.*, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community acquired pneumonia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012; 31 (5): 825-833.
 22. *Menéndez R., Sahuquillo Arce J. M., Reyes S.*, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community acquired pneumonia. Chest. 2012; 141 (6): 1537-1545.
 23. *Berg P., Lindhardt B. O.* The role of procalcitonin in adult patients with community acquired pneumonia – a systematic review. Dan. Med. J. 2012; 59 (3): A4357.
 24. *Матвеева М. А., Малюгина Т. Н., Сердюков А. Ю.* и др. Есть ли смысл вакцинировать против пневмококковой инфекции в период новой коронавирусной инфекции? Российский педиатрический журнал. 2022; 3 (1): 195. [Matveeva M. A., Malyugina T. N., Serdyukov A. Yu., et al. Does it make sense to get vaccinated against pneumococcal infection during the period of a new coronavirus infection? Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2022; 3 (1): 195. (In Russ.)]
 25. *Аранович Т. И., Клешина Е. Д., Камышонкова М. А.* Вакцинация детей против пневмококковой инфекции. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (6): 390. [Aranovich T. I., Kleshnina E. D., Kamyshonkova M. A. Vaccination of children against pneumococcal infection. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2020; 23 (6): 390. (In Russ.)]
 26. *Спишак Т. В.* Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках. Медицинский совет. 2019; 11: 172-178. [Spichak T. V. Treatment of community-acquired pneumonia in an outpatient setting: learning from mistakes. Medicinskij sovet. 2019; 11: 172-178. (In Russ.)]

27. Sharland M., Cappello B., Ombajo L. A., et al. The WHO AwaRe Antibiotic Book: providing guidance on optimal use and informing policy. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22: 1528-1530.
 28. Стецюк О. У., Андреева И. В., Егорова О. А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (9 (II)): 78-83. [Stetsuk O. U., Andreeva I. V., Egorova O. A. Antibiotic resistance of the main pathogens of ENT diseases. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 2019; 3 (9 (II)): 78-83. (In Russ.)]
 29. Азовскова О. В., Иванчик Н. В., Дехнич А. В. и др. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999-2009 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (4): 309-321. [Azovskova O. V., Ivanchik N. V., Dehnic A. V., et al. Dynamics of antibiotic resistance of respiratory strains of *Streptococcus pyogenes* in Russia for the period 1999-2009. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 14 (4): 309-321. (In Russ.)]
 30. Иванчик Н. В., Чагарян А. Н., Сухорукова М. В. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «PeGAS 2014-2017». КМАХ. 2019; 3: 230-237. [Ivanchik N. V., Chagaryan A. N., Suhorukova M. V., et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* in Russia: results of the multicenter epidemiological study "PeGAS 2014-2017". *KMAN.* 2019; 3: 230-237. (In Russ.)]
 31. Козлов Р. С., Сухорукова М. В., Сидоренко С. В. и др. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; 17 (3): 217-226. [Kozlov R. S., Sukhorukova M. V., Sidorenko S. V. and others. The sensitivity of the main causative agents of bacterial infections to ceftaroline in the Russian Federation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17 (3): 217-226 (In Russ.)]
 32. Torunkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73.
 33. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Издательство «Перо», 2018. 156 с. [The AMS (Antimicrobial Therapy Control Strategy) program for the provision of inpatient medical care: Rossijskie klinicheskie rekomendacii. M.: Izdatel'stvo "Pero", 2018. 156 p. (In Russ.)]
 34. Таточенко В. К. Внебольничные пневмонии у детей, проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (1): 9-21. [Tatochenko V. K. Community-acquired pneumonia in children, problems and solutions. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66 (1): 9-21. (In Russ.)]
 35. Sulis G., Adam P., Nafade V., Gore G., Daniels B., Daftary A., Das J., Gandra S., Pai M. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (6): e1003139. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003139. PMID: 32544153; PMCID: PMC7297306.
 36. UNICEF. Amoxicillin Dispersible Tablets (DT): Product Profile, Availability and Guidance. Update — May 2018. https://www.unicef.org/supply/index_69800.html.
 37. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Антибиотики и Химиотерапия. 2019; 64 (3-4): 81-91. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020. [Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A. Use of new dosage forms of antibiotics as a way to increase the effectiveness and safety of antibiotic therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2019; 64 (3-4): 81-91. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020.]
 38. Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014; 6. [Yakovlev S. V., Dovgan' Ye. V. Aspects of the effectiveness of antibiotics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2014; 6.]
 39. Dimopoulos G., Matthaiou D. K., Karageorgopoulos D. E., et al. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs.* 2008; 68 (13): 1841-1854.
- Сведения об авторах:**
Краснова Елена Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@rambler.ru
Проворова Вероника Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; provorova.ydif@mail.ru
Колпакова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; t.a.kolpakova@yandex.ru
Васюнин Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; aleksandr.vasyunin1949@mail.ru
Кузнецова Вера Гавриловна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; ver477@mail.ru
- Information about the authors:**
Elena I. Krasnova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@rambler.ru
Veronika V. Provorova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; provorova.ydif@mail.ru
Tatiana A. Kolpakova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; t.a.kolpakova@yandex.ru
Aleksandr V. Vasyunin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; aleksandr.vasyunin1949@mail.ru
Vera G. Kuznetsova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ver477@mail.ru

Поступила/Received 08.01.2024

Поступила после рецензирования/Revised 29.01.2024

Принята в печать/Accepted 31.01.2024