

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 5 2024



ГИНЕКОЛОГИЯ



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

• Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика • Воспалительные заболевания органов малого таза: современные алгоритмы диагностики и лечения

• Полиморбидность в дерматологической практике • Асбестовидный лишай
• Роль витамина D в развитии и лечении иммуноопосредованных кожных заболеваний • Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом

Страничка педиатра

• Введение прикорма недоношенным детям • Первичная инвалидность детей Астраханской области

Актуальная тема

• Роль кишечной микробиоты в патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени • Оценка эффективности лечения пациентов с остеоартритом структурно-модифицирующим препаратом группы SYSADOA • Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D • Особенности слизистых ороназофарингеальной области пациентов с постковидным синдромом • Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний (часть 2)

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 № 5 2024

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремouхов,

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

© Оригинал-макет. 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 — 08.05.2024 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.

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

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации

правомерной и корректной рекламы.

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 № 5 2024

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrlikova

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 The original layout. 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 — 08.05.2024

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, Krasnozvezdnaya, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials

within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate

and correct advertising.

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, acad. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- V. V. Smirnov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toroptsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. N. Shatikhin**, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Scheplyagina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- V. Z. Jalalova**, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)
- Ch. R. Ragimov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
- A. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- N. Fatkulina**, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)
- V. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

Лечащий Врач

ТОМ 27 № 5 2024

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

Новости

News

Гинекология

Gynecology



Дерматовенерология

Dermatovenereology



6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

7 Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика/ Т. В. Клинышкова, М. С. Буйан

7 Recurrence of cervical precancer after excisional treatment: risks and prevention/ T. V. Klinyshkova, M. S. Buyan

12 Воспалительные заболевания органов малого таза: современные алгоритмы диагностики и лечения/ А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, З. А. Агаева, Т. Н. Савченко, Ю. И. Лобачева

12 Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern standards of diagnosis and treatment/ A. Z. Khashukoeva, M. I. Agaeva, Z. A. Agaeva, T. N. Savchenko, Yu. I. Lobacheva

18 Полиморбидность в дерматологической практике: симбиоз аутоиммунных заболеваний/ М. М. Тлиш, Ж. Ю. Наатыж, Т. Г. Кузнецова, В. И. Ткаченко

18 Polymorbidity in dermatological practice: symbiosis of autoimmune diseases/ M. M. Tlish, Zh. Yu. Naatyzh, T. G. Kuznetsova, V. I. Tkachenko

24 Асбестовидный лишай/ Е. К. Мураховская, Т. А. Сысоева, Ю. Ю. Ларионова

24 Pityriasis amiantacea/ E. K. Murakhovskaya, T. A. Sysoeva, Yu. Yu. Larionova

29 Роль витамина D и других витаминов в развитии и лечении иммуноопосредованных кожных заболеваний/ Ф. И. Руснак

29 The role of vitamin D and other vitamins in the development and treatment of immune-mediated skin disease/ F. I. Rusnak

32 Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом: клинический случай и обзор литературы/ Р. В. Саранюк, Т. А. Гостева

32 Experience with the successful use of topical beta-adrenoblockers in the treatment of infantile hemangiomas: a clinical case and review of the literature/ P. V. Saranyuk, T. A. Gosteva

Страничка педиатра

Pediatrician's page

36 Введение прикорма недоношенным детям/ А. Ф. Киосов,
А. Ю. Пищальников

36 Introduction of complementary foods in premature infants/ A. F. Kiosov,
A. Yu. Pischalnikov

42 Первичная инвалидность детей Астраханской области: анализ
статистических данных за 2018-2022 гг./ А. А. Антонова,
Е. Б. Стародубова, А. А. Светличкина, С. И. Степанова, Е. О. Бобырь

42 Primary disability of children in the Astrakhan region: analysis
of statistical data for 2018-2022/ A. A. Antonova, E. B. Starodubova,
A. A. Svetlichkina, S. I. Stepanova, E. O. Bobyr

Актуальная тема

Topical theme

48 О роли кишечной микробиоты в патогенезе и лечении неалкогольной
жировой болезни печени/ Д. М. Халилова, Г. М. Сахаутдинова

48 About the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment
of nonalcoholic fatty liver disease/ D. M. Khalilova, G. M. Sahautdinova

57 Оценка эффективности и приверженность лечению пациентов
с остеоартритом структурно-модифицирующим препаратом группы
SYSADOA/ И. Г. Золкормяев

57 Evaluation of efficacy and adherence to treatment of patients
with osteoarthritis with structure-modifying drug of SYSADOA group/
I. G. Zolkornyaev

62 Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D/
В. М. Коденцова, Д. В. Рисник

62 Factors affecting the effectiveness of vitamin D supplementation/
V. M. Kodentsova, D. V. Risnik

71 Иммунологические и микробиологические особенности слизистых
ороназофарингеальной области пациентов с постковидным
синдромом/ А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, М. Ю. Маржохова,
З. А. Шомахова

71 Immunological and microbiological features of the mucous membranes
of the oronasopharyngeal region of patients with postcovid syndrome/
A. R. Marzhokhova, Z. F. Kharaeva, M. Yu. Marzhokhova, Z. A. Shomakhova

77 Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы
иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал
антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 2/
Н. Г. Астафьева, И. Э. Михайлова, Е. О. Гайсина, И. А. Перфилова,
Е. Н. Удовиченко

77 Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases
and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist
(montelukast). Part 2/ N. G. Astafieva, I. E. Mikhailova, E. O. Gaisina,
I. A. Perfilova, E. N. Udovichenko

Alma-mater

88 Последипломное образование

88 Postgraduate education

НОВОСТИ
ПОРТАЛА

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



О немедикаментозных методах терапии

Может ли свет в определенном спектре влиять на уровень глюкозы крови? Ранее было показано, что красный и инфракрасный спектры могут способствовать продукции АТФ и снижению уровня глюкозы крови. По новым данным, 15-минутный сеанс облучения светом с длиной волны 670 нм действительно приводит к более низким уровням глюкозы. Результаты исследования также заставляют задуматься о потенциальных долгосрочных последствиях для здоровья в виде дисрегуляции уровня глюкозы на фоне постоянной экспозиции противоположного спектра света — синего. В отличие от сбалансированного по спектру солнечного света, в распространенном освещении LED-источниками значительно преобладает синий спектр, что может представлять глобальную проблему.

В некоторых странах растет популярность использования щелочной воды (насыщенной минералами, электролитами и ионами с более высоким уровнем pH на уровне 8-10). В журнале Американской урологической ассоциации опубликованы неутешительные результаты анализа их пользы — исследованные образцы воды не содержали органических анионов, которые могут метаболизироваться в щелочные соединения в организме (в отличие от классической таблетированной формы цитрата калия). Это означает, что они не могут быть использованы как средство профилактики развития мочевых конкрементов.

Существует множество различных диет и вариантов питания, которые рассматриваются в качестве способа снижения веса и улучшения здоровья. Одним из наиболее популярных является интервальное голодание, которое может стимулировать метаболизм глюкозы, улучшать клеточную стрессоустойчивость, уменьшать воспаление и корректировать процессы аутофагии. В исследовании из журнала *Nature Communications* ученые отметили, что интервальное голодание не влияет на основные биологические ритмы организма. В работе из журнала *JAMA* продемонстриро-

вали отсутствие статистически достоверной разницы между двумя группами в общей потере веса, изменении жировой массы, уровне инсулина и глюкозы натощак, а также уровня HbA_{1c}. В исследовании из того же издательства *JAMA* результаты обзора подтвердили пользу интервального голодания в коррекции антропометрических и кардиометаболических показателей, но без учета долгосрочных перспектив. По наиболее актуальным данным, были представлены результаты анализа безопасности интервального голодания именно с позиции длительного наблюдения: среди участников, которые ограничивали прием пищи в течение 8-часового временного окна, наблюдалась более высокая сердечно-сосудистая смертность — на 91% выше, чем при обычном режиме питания. Эти данные говорят о необходимости дальнейшего изучения интервального голодания.



Про факторы риска

Головная боль — самая распространенная медицинская проблема. Один из вариантов ее решения — медикаментозная терапия, но она направлена на следствие проблемы, а не на ее причину. Авторы исследования из журнала *Neurology* считают, что более разумный подход должен включать изменения в образе жизни (или по меньшей мере попытки таких изменений). Среди основных модифицируемых факторов риска частых головных болей были выделены нерегулярный прием пищи, тревожные расстройства и проблемы с настроением, а также вредные привычки (алкоголь и курение).

Горение является одним из основных источников вредных поллютантов как в домашних условиях (газовые плиты), так и на улице. Результаты исследования нанокластерных аэрозолей, которые могут быть молекулярным субстратом этого явления, опубликованы в журнале *PNAS Nexus*. Согласно полученным данным, сжигание на газовой плите около 1 кг газа (пропана) сопровождается выделением около 10 квадрантионов нанокластерных аэрозолей — этот показатель оказался выше, чем при сгорании аналогичного количества топлива у автомобильных двигателей внутреннего сгорания. Использование вытяжных систем, вероятно, может перенаправлять существенную часть потока этих наночастиц, однако это предстоит проверить в рамках экспериментальной части исследования.



О молодых ученых

В конце апреля Российская академия наук провела серьезное мероприятие — форум молодых ученых, посвященный 300-летию РАН и 80-летию

образования Академии медицинских наук СССР. Организатором Форума стала группа профессоров РАН, курирующая в Академии молодежное крыло. Рабочую группу возглавил член-корреспондент РАН К. А. Зыков. После большой работы по определению списка конкурсантов для финального очного отбора в Москве были сформированы 14 медицинских секций и секция биохимии. 18 апреля в 15 ведущих институтах страны и крупнейших лечебных учреждениях прошел конкурсный отбор. Работы были не просто оценены, но и подробно комментировались. С восемью площадок велись прямые трансляции с помощью информационного партнера, Ассоциации врачей первичного звена СИРАНО, которые можно и сейчас посмотреть в архиве сайта Ассоциации. 175 молодых ученых были отмечены специальными наградами РАН. Двадцать из них получили первые премии. Поздравляем!



О статистике

По данным ежегодного исследования «Индекс женского здоровья «Гедон Рихтер» состоянием своего репродуктивного здоровья не удовлетворен каждый пятый россиянин, но чаще это женщины (24% против 16% мужчин). Участники исследования назвали самые распространенные проблемы: эмоциональные и психологические трудности, ухудшение состояния здоровья, снижение физической активности, нарушение сна и сложности в отношениях с партнером. При возникновении проблем женщины чаще, чем мужчины, прибегают к профессиональной помощи медицинских специалистов (49% против 23%). При этом мужчины активно используют другой способ преодоления проблем с репродуктивным здоровьем — корректируют свой образ жизни. Они переходят на здоровое питание, отказываются от вредных привычек, добавляют физические упражнения. Однако почти четверть опрошенных не смогли вспомнить, когда были последний раз у врача для диагностики состояния репродуктивного здоровья. Среди факторов, способствующих сохранению репродуктивного здоровья, большинство мужчин и женщин отметили соблюдение правил гигиены (88% и 93% соответственно) и лишь 66% мужчин и 72% женщин назвали применение методов контрацепции.

Подготовил Илья Левашов

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

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика

Т. В. Клинышкова¹

М. С. Буян²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, klin_tatyana@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-0544-8184>

² Гинекологическая больница, Омск, Россия, mam_agata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-3809>

Резюме

Введение. Генитальная папилломавирусная инфекция имеет широкое распространение в популяции, инициируя развитие предрака и рака гениталий. Подавляющее большинство (83,0%) случаев рака в мире, связанных с вирусом папилломы человека, приходится на рак шейки матки. В обзорной статье представлен современный подход к ведению пациенток после эксцизионного лечения по поводу цервикального предрака. Рецидивирование цервикального предрака после хирургического лечения встречается в 8,1-14,4% случаев, что повышает риск развития рака шейки матки. Несмотря на высокую эффективность локального хирургического лечения пациенток с цервикальным предраком доказан повышенный риск поздней диагностики рака шейки матки в сравнении с риском в общей популяции. Представлены данные о факторах, повышающих потенциальный риск рецидивирования предрака шейки матки: возраст женщин старше 50 лет; результаты динамического наблюдения, подтверждающие наличие вируса папилломы человека высокого риска и высокой вирусной нагрузки, а также коинфекции вируса папилломы человека и аномальной цитологии; положительный край резекции в результате эксцизионного лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Персистенция вируса папилломы человека рассматривается как один из ведущих предикторов рецидива CIN2+, независимо от вида эксцизионного лечения. Сочетание персистенции вируса папилломы человека высокого риска и положительного секционного края значительно повышает риск персистенции/рецидива CIN2+. Подчеркивается значимость положительного эндоцервикального края как предиктора рецидива. Негативный ко-тест (цитологическое исследование в сочетании с тестом на вирус папилломы человека) после конизации в динамике наблюдения способствует благоприятному прогнозу. Установлено, что у пациенток с негативным тестом на вирус папилломы человека и негативным результатом цитологического исследования развитие цервикального предрака наблюдалось лишь в 0,2% случаев в течение последующих 42 месяцев после конизации, что было ниже, чем частота цервикального предрака среди пациенток, участвующих в популяционном цервикальном скрининге. К противорецидивным мерам зарубежные авторы относят профилактическую вакцинацию против вируса папилломы человека бивалентной вакциной (против 16-го и 18-го типов) или квадριвалентной вакциной (против 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов), снижающую риск рецидива CIN2+, ассоциированной с вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов, в сравнении с невакцинированными. Обсуждаются вопросы постэксцизионной вакцинации по результатам ряда метаанализов. Несмотря на позитивный эффект вакцинации против вируса папилломы человека, не определено, следует ли рекомендовать вакцинацию против вируса папилломы человека после лечения всем женщинам, проходящим эксцизионное лечение по поводу интраэпителиальной неоплазии. Требуется уточнения оценка эффективности профилактической вакцины для пациенток, имеющих исходно положительный тест на вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов. Признается, что развитие данного перспективного направления нуждается в продолжении исследований для уточнения времени введения вакцинной дозы относительно эксцизии.

Заключение. Комплексный подход, включающий выявление цервикальной инфекции вируса папилломы человека после эксцизионного лечения интраэпителиальной неоплазии и последующее активное наблюдение, позволяет избежать возникновения рецидивов и прогрессирования предрака шейки матки. Постэксцизионная вакцинация против вируса папилломы человека признается перспективным подходом к вторичной профилактике цервикального предрака.

Ключевые слова: интраэпителиальная неоплазия, цервикальный предрак, *Human papillomavirus*, конизация, рецидив, постлекарственное наблюдение.

Для цитирования: Клинышкова Т. В., Буян М. С. Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 7-11. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.001>

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

Recurrence of cervical precancer after excisional treatment: risks and prevention

Tatyana V. Klinyshkova¹Maria S. Buyan²¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, klin_tatyana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0544-8184>² Gynecological Hospital, Omsk, Russia, mam_agata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-3809>

Abstract

Background. Genital papillomavirus infection is widespread in the population, initiating the development of precancer and genital cancer. The vast majority (83.0%) of human papillomavirus-related cancer cases worldwide are cervical cancer. The review article presents a modern approach to the management of patients after excisional treatment for cervical precancer. Recurrence of cervical precancer after surgical treatment occurs in 8.1-14.4% of cases, which increases the risk of developing cervical cancer. Despite the high effectiveness of local surgical treatment of patients with cervical precancer, an increased risk of late diagnosis of cervical cancer has been proven in comparison with the risk in the general population. Data are presented on factors that increase the potential risk of recurrence of cervical precancer: age of women over 50 years; follow-up results confirming the presence of high-risk human papillomavirus and high viral load, as well as HPV co-infection and abnormal cytology; positive resection margin resulting from excisional treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Human papillomavirus persistence is considered one of the leading predictors of relapse of CIN2+, regardless of the type of excision treatment. The combination of persistent high-risk human papillomavirus and a positive sectional margin significantly increases the risk of persistent/recurrent CIN2+. The importance of a positive endocervical margin as a predictor of relapse is emphasized. A negative co-test (cytological examination in combination with an human papillomavirus test) after conization in the dynamics of observation contributes to a favorable prognosis. It was found that in patients with a negative human papillomavirus test and a negative result of a cytological study, the development of cervical precancer was observed in only 0.2% of cases over the next 42 months after conization, which was lower than the incidence of cervical precancer among patients participating in a population-based cervical cancer study screening. Foreign authors include preventive vaccination against human papillomavirus as anti-relapse measures with a bivalent vaccine (against types 16 and 18) or a quadrivalent vaccine (against types 6, 11, 16 and 18), which reduces the risk of relapse of CIN2+ associated with human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18, compared with unvaccinated people. The issues of post-excision vaccination based on the results of a number of meta-analyses are discussed. Despite the positive effects of human papillomavirus vaccination, it has not been determined whether post-treatment human papillomavirus vaccination should be recommended for all women undergoing excisional treatment for intraepithelial neoplasia. The assessment of the effectiveness of the preventive vaccine for patients with an initially positive test for human papillomavirus types 16 and 18 requires clarification. It is recognized that the development of this promising area requires continued research to clarify the time of administration of the vaccine dose relative to excision.

Conclusion. An integrated approach, including detection of cervical human papillomavirus infection after excisional treatment of intraepithelial neoplasia and subsequent active surveillance, avoids relapses and progression of cervical precancer. Post-excision vaccination against human papillomavirus is recognized as a promising approach for secondary prevention of cervical precancer.

Keywords: intraepithelial neoplasia, cervical precancer, *Human papillomavirus*, conization, recurrence, posttreatment surveillance.

For citation: Klinyshkova T. V., Buyan M. S. Recurrence of cervical precancer after excisional treatment: risks and prevention. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 7-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.001>

Conflict of interests. Not declared.

Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) имеет широкое распространение в популяции, инициируя развитие предрака и рака гениталий у представителей обоих полов. Подавляющее большинство (83,0%) случаев рака в мире, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), приходится на рак шейки матки [1, 2]. Наряду с рисками ВПЧ-ассоциированного рака у мужчин и женщин, значимость ПВИ определяется ее высокой распространенностью в популяции: до 31% мужчин инфицированы генитальными типами ВПЧ; среди женщин, не имеющих патологии шейки матки по данным цитологического обследования, показатель распространенности ПВИ в мире составляет в среднем 11,7%, потенциально угрожая развитием предрака шейки матки [1, 3].

Особенностью последних лет является рост случаев коинфекции ВПЧ как у мужчин, так и женщин. На основании изучения результатов цервикального скрининга установлен рост случаев коинфекции ВПЧ до 22,5% с одновременным выявлением от 2 до 5 различных генотипов [4]. При этом наиболее распространенным генотипом коинфекции явля-

ется ВПЧ 16-го типа в сочетании с 31-м, 68-м и 58-м типами. По данным систематического обзора 65 исследований из 35 стран (2023) показано, что каждый пятый мужчина инфицирован одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) с доминированием ВПЧ 16-го типа [3].

Распространенность ПВИ и повышение частоты встречаемости коинфекции ВПЧ приводят к росту случаев предрака и рака шейки матки (РШМ). В большинстве стран заболеваемость и смертность от РШМ остаются намного выше порога, установленного инициативой Всемирной организации здравоохранения по ликвидации РШМ [5]. Заболеваемость РШМ варьирует от 2,2 в Ираке до 84,6 на 100 тыс. в Эсватини. В РФ она составила 19,7 на 100 тыс. женщин в 2021 г. [6].

Развитие и прогрессирование предрака шейки матки, или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), зависят от варианта течения ПВИ, в частности от персистенции ВПЧ. Установлено, что риск CIN3 у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией примерно в 6 раз выше, чем при отсутствии персистенции вируса [7]. CIN (SIL — сквамозное интраэпителиальное поражение) объединяют поражения низкой

(LSIL/CIN 1) и высокой (HSIL/CIN2, CIN3) степени, обладающие различной способностью к регрессии, персистенции и прогрессированию [8, 9]. Интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) относится к облигатному предраку шейки матки.

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями обследование на ВПЧ является необходимым требованием как в диагностике CIN, так и мониторинге ВПЧ после лечения для раннего выявления рецидива. Современная стратегия цервикального скрининга предусматривает обследование на ВПЧ на основании первичного ВПЧ-теста или ко-теста (цитологическое исследование в сочетании с ВПЧ-тестом) [10–14]. В Российской Федерации цервикальный скрининг проводится в объеме ко-теста с 30-летнего возраста, с кратностью обследования 5 лет у ВПЧ-негативных женщин и ежегодно у ВПЧ-позитивных до 65-летнего возраста. После хирургического лечения HSIL (CIN2, CIN3) первый ко-тест рекомендуется через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев в течение двух лет и далее ежегодно в течение 20 лет.

Рецидивирование HSIL после хирургического лечения встречается в 8,1–14,4% случаев, что повышает риск развития цервикального рака [15–18]. Несмотря на высокую эффективность локального хирургического лечения пациенток с HSIL, у них повышен риск поздней диагностики РШМ по сравнению с общей популяцией [19]. На основании данных систематического обзора и метаанализа I. Kalliala и соавт. (2020) показали, что повышение риска характерно для пациенток старше 50 лет и на протяжении как минимум 20 лет после лечения.

Признается, что определение факторов риска позволит снизить показатель рецидивирования HSIL. Факторы, повышающие потенциальный риск рецидивирования, включают: возраст женщин старше 50 лет; результаты динамического наблюдения, подтверждающие наличие ВПЧ ВР (ВПЧ 16-го типа) и высокой вирусной нагрузки, коинфекции, аномальной цитологии; положительный край резекции в результате эксцизионного лечения CIN (LEEP/LLETZ) с учетом наблюдения после лечения [17, 20–22].

ВПЧ-персистенция рассматривается как один из ведущих предикторов рецидива CIN2+, независимо от вида эксцизионного лечения [23]. Наиболее важным фактором риска развития рецидива является персистенция ВПЧ 16-го типа [22, 24, 25]. По результатам метаанализа M. Arbyn и соавт., чувствительность и специфичность положительного теста на ВПЧ ВР в возникновении рецидива CIN2+ составили 91,0% и 83,8% соответственно [26]. В сравнительном исследовании P. Garutti и соавт. показано, что среди ВПЧ-позитивных женщин после конизации (в отличие от ВПЧ-негативных) рецидив CIN2+ возникал в 12,3% случаев через 6–24 месяца [16].

Негативный ВПЧ-тест после лечения ассоциирован с низким риском развития CIN2+. Так, оценка частоты негативного ВПЧ-теста в динамике наблюдения после конизации составила 79,6% через 8 месяцев, 80,8% и 87,8% — через 12 и 24 месяца соответственно, по другим данным — 81,8% через 6 месяцев, 85,7% и 90,9% — через 12 и 24 месяца соответственно, а рецидив в среднем возникает через 14 месяцев после конизации [22, 27]. Это говорит о том, что полной элиминации ВПЧ ВР не происходит даже через 2 года после лечения, что создает потенциальный риск прогрессирования процесса. Следует учитывать, что однократный отрицательный ВПЧ-тест не означает отсутствие риска, поскольку у одной трети женщин с рецидивом CIN первый ВПЧ-тест был нега-

тивным в отличие от последующих. Это объясняет необходимость оценки последующих результатов тестирования на ВПЧ [18, 21, 27].

Положительный край резекции в результате эксцизионного лечения CIN (LEEP/LLETZ) по данным гистологического исследования также необходимо учитывать для профилактики рецидива. Признается, что сочетание ВПЧ ВР с положительным краем резекции значительно повышает риск рецидива по сравнению с пациентками, имеющими положительный ВПЧ ВР-тест, но с негативным краем. В частности, исходом конизации по поводу HSIL с положительным краем и персистенцией ВПЧ явилось развитие рецидива CIN2+ в 10,4% случаев [28]. Подчеркивается значимость положительного эндоцервикального, а не эктоцервикального края как предиктора рецидива (HR: 4,56).

С другой стороны, среди пациенток с негативным краем резекции персистенция/рецидив CIN был отмечен в 8,2% случаев. Риск CIN у них был установлен при наличии ВПЧ-инфекции после конизации, положительным результате на ВПЧ через 18 месяцев и аномальных цитологических мазках при последующем наблюдении [18]. Негативный ко-тест после конизации в динамике наблюдения помогает прогнозировать отсутствие рецидива. Так, результаты крупномасштабного шведского исследования (2023) показывают, что у пациенток с негативным ВПЧ-тестом и NILM развитие HSIL наблюдалось лишь в 0,2% в течение последующих 42 месяцев после конизации, что было ниже, чем частота HSIL среди пациенток, участвующих в популяционном цервикальном скрининге [27].

Вопросы вторичной профилактики CIN активно обсуждаются на протяжении последних лет [29–36]. В качестве метода современной профилактики рецидивирования HSIL рассматривается вакцинация против ВПЧ. В последние годы идет активное изучение влияния профилактической вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения CIN на развитие рецидива в разных странах, демонстрирующее обнадеживающие результаты в отношении профилактики CIN2+. Поэтому вакцинацию против ВПЧ предлагают рассматривать в качестве адъювантного лечения у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу CIN2+. Доказано значительное снижение риска рецидива CIN после эксцизии и вакцинации (би-, квадριвалентной вакциной) (RR 0,41) по сравнению с хирургическим лечением без вакцинации [34].

По данным метаанализа K. S. Kechagias и соавт., показано снижение риска CIN2+ у вакцинированных по сравнению с невакцинированными женщинами (RR 0,43) [31]. Риск рецидива CIN2+, ассоциированной с ВПЧ 16-го и 18-го типа, был значительно ниже по сравнению с CIN независимо от типа ВПЧ (RR 0,26). Метаанализ K. Lichter и соавт. также демонстрирует снижение частоты рецидивов CIN2+ у вакцинированных через 6–48 месяцев после лечения (1,9%) по сравнению с невакцинированными (5,9%) (RR 0,36) [37]. По данным испанского исследования VENUS (2022) вакцинация би-, квадριвалентной вакциной приводила к редукции на 57% персистенции/рецидива HSIL после лечения [35]. В этих исследованиях подчеркивается позитивный эффект в отношении рецидивов, которые ассоциированы с ВПЧ 16-го и 18-го типов. Трехдозовую вакцинацию рассматривают как экономически выгодную стратегию при существующем на сегодняшний день высоком показателе рецидивирования HSIL, поскольку она снижает затраты на последующее обследование и повторные процедуры эксцизионного лечения [38].

В то же время, по результатам метаанализа 1561 наблюдательного исследования и РКИ, D. O. Eriksen и соавт. был сделан вывод о необходимости крупных, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, чтобы определить, следует ли рекомендовать вакцинацию против ВПЧ после лечения всем женщинам, проходящим эксцизионную терапию по поводу CIN [31]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, отличается ли эффективность вакцинации после лечения в зависимости от генотипа ВПЧ и времени введения первой дозы вакцины. При инфицировании пациентки наиболее распространенными ВПЧ 16-го и 18-го типов оценка эффективности профилактической вакцины против них после эксцизионного лечения нуждается в уточнении. Продолжительность наблюдения после вакцинации на данный момент не превышает пяти лет.

Результаты метаанализа и метарегрессии M. Petráš и соавт. убедительно показали положительный эффект постэксцизионной ВПЧ-вакцинации в отношении предупреждения рецидива CIN2+ [33]. В то же время, по мнению авторов, опубликованные на сегодняшний день исследования не смогли определить, будет ли вакцинация, завершенная или начатая до конизации, связана с более благоприятными результатами. Признается, что развитие данного перспективного направления нуждается в продолжении исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистенция ВПЧ ВР имеет прогностическое значение для развития рецидива CIN2+ после эксцизионного лечения, что объясняет необходимость ВПЧ-тестирования в динамике последующего наблюдения. Сочетание вирусной персистенции с подтверждением положительного края резекции значительно повышает риск персистенции/рецидива CIN и требует активного индивидуального подхода для исключения прогрессирования предрака шейки матки в зависимости от вовлечения эндоцервикального или экзоцервикального края. Комплекс противорецидивных мер включает постэксцизионную вакцинацию против ВПЧ, снижающую риск рецидива CIN2+, ассоциированной с ВПЧ 16-го и 18-го типов, и требует продолжения поиска оптимизации проведения вакцинации. **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

- Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47: 14-26. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249. <http://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Bruni L., Albero G., Rowley J., et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2023; 11 (9): e1345-e1362. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4).
- Pisani T., Cenci M. Prevalence of Multiple High Risk Human Papilloma Virus (HR-HPV) Infections in Cervical Cancer Screening in Lazio Region,

- Italy. *Cancer Diagn Progn.* 2024; 4 (1): 42-45. <http://doi.org/10.21873/cdp.10283>. eCollection 2024 Jan-Feb.
- Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023; 11 (2): e197-e206. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0).
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
- Gilham C., Sargent A., Kitchener H. C., Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess.* 2019; 23 (28): 1-44. <http://doi.org/10.3310/hta23280>.
- Loopik D. L., Bentley H. A., Eijgenraam M. N., et al. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021; 25: 221-31. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>.
- Tainio K., Athanasiou A., Tikkinen K. A. O., et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018; 360: k499. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k499>.
- Liang L. A., Einzmann T., Franzen A., et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30 (3): 474-484. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>.
- Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A., et al. Eurogin 2017 Roadmap: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer.* 2018; 143 (4): 735-745. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.31261>.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix". 2020. (In Russ.)
- Клинышкова Т. В. Стратегии цервикального скрининга: современный взгляд. *Росс вестник акушера-гинеколога.* 2023; 23 (4): 20-26. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20232304120>.
Klinyshkova T. V. Cervical screening strategies: a modern perspective. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023; 23 (4): 20-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304120>
- Simms K. T., Keane A., Nguyen D. T. N., et al. Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population. *Nat Med.* 2023; 29 (12): 3050-3058. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02600-4>.
- Bittencourt D. D., Zanine R. M., Sebastião A. P. M., Ribas C. M. Risk Factors for Persistence or Recurrence of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Rev Col Bras Cir.* 2023; 50: e20233537. <https://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20233537-en>.
- Garutti P., Borghi C., Bedoni C., et al. HPV-based strategy in follow-up of patients treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: 5-year results in a public health surveillance setting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210: 236-241. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.018>.
- Ikeda M., Mikami M., Yasaka M., et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical

- conization for CIN 3: a retrospective study of 8,856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Gynecol Oncol*. 2021; 32 (5): e68. <https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e68>.
18. Fan A., Wang C., Han C., Wang Y., et al. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins. *J Med Virol*. 2018; 90 (9): 1541-1548. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25208>.
 19. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A. A., et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol*. 2020; 31 (2): 213-227. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.004>.
 20. Zang L., Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 304 (6): 1409-1416. <http://doi.org/10.1007/s00404-021-06217-1>.
 21. Andersson S., Megyesi D., Belkić K., et al. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett*. 2021; 22 (3): 684. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2021.12945>.
 22. Lu J., Han S., Li Y., et al. A study on the correlation between the prognosis of HPV infection and lesion recurrence after cervical conization. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1266254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1266254>.
 23. Bogani G., Di Donato V., Sopracordevole F., et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study *Gynecol Oncol*. 2020; 159 (3): 636-641. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.025>.
 24. Zhang Y., Ni Z., Wei T., Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia—a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023; 23 (1): 216. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-023-02360-w>.
 25. Byun J. M., Jeong D. H., Kim Y., et al. N Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13606. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013606>.
 26. Arbyn M., Redman C. W. E., Verdoodt F., et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (12): 1665-1679. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30700-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30700-3).
 27. Sundqvist A., Nicklasson J., Olausson P., Borgfeldt C. Post-conization surveillance in an organized cervical screening program with more than 23,000 years of follow-up. *Infect Agent Cancer*. 2023; 18 (1): 81. <https://dx.doi.org/10.1186/s13027-023-00545-4>.
 28. Giannini A., Di Donato V., Sopracordevole F., et al. Outcomes of high-grade cervical dysplasia with positive margins and HPV persistence after cervical conization. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11 (3): 698. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines11030698>.
 29. Прилепская В. Н., Юрова М. В. Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту). *Гинекология*. 2023; 25 (2): 245-250.
Prilepskaya V. N., Yurova M. V. Modern trends in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases (to help the clinician). *Ginekologiya/Gynecology*. 2023; 25 (2): 245-250. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202193>.
 30. Chen M., Li C., Cui Q., et al. The efficacy of human papillomavirus prophylactic vaccination after conization in preventing cervical intraepithelial neoplasia recurrence: A prospective observational study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 286: 10-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.04.014>.
 31. Kechagias K. S., Kalliala I., Bowden S. J., et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 378: e070135. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070135>.
 32. Eriksen D. O., Jensen P. T., Schroll J. B., Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022; 101 (6): 597-607. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14359>.
 33. Petráš M., Dvořák V., Lomozová D., et al. Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2+ recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression. *Sex Transm Infect*. 2023; 99 (8): 561-570. <https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2023-055793>.
 34. Jentschke M., Kampers J., Becker J., et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020; 38 (41): 6402-6409. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>.
 35. Casajua-Pérez A., Ramírez-Mena M., Ruipérez-Pacheco E., et al. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10 (2): 288. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020288>.
 36. Di Donato V., Caruso G., Petrillo M., et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (5): 410. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050410>.
 37. Lichter K., Krause D., Xu J., et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020 May; 135 (5): 1070-1083. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003833>.
 38. Chaiken S. R., Bruegl A. S., Caughey A. B., et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination After Excisional Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol*. 2023; 141 (4): 756-763. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005106>.

Сведения об авторах:

Клинышкова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Федеральное государственное бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; klin_tatyana@mail.ru
Буян Мария Сергеевна, к.м.н., акушер-гинеколог, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Гинекологическая больница»; Россия, 644052; Омск, ул. 22 Партезезда, 4; mam_agata@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Klynyshkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; klin_tatyana@mail.ru
Maria S. Buyan, Cand. Of Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, Budgetary healthcare institution of the Omsk region Gynecological Hospital; 4 22 Partsezda str., Omsk, 644052, Russia; mam_agata@mail.ru

Поступила/Received 05.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.04.2024

Принята в печать/Accepted 03.04.2024

Воспалительные заболевания органов малого таза: современные алгоритмы диагностики и лечения

А. З. Хашукоева¹

М. И. Агаева²

З. А. Агаева³

Т. Н. Савченко⁴

Ю. И. Лобачева⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, azk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, madlen1690@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5138-8357>

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Москва, Россия, zoza466@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2205-0880>

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, 12111944i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, mitu.10@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9652-3568>

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания тазовых органов занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний, дебют которых у женщин приходится в большинстве случаев на молодой возраст, увеличивая риск нарушений репродуктивной функции, снижения фертильности и качества жизни. К основным симптомам воспалительных заболеваний органов малого таза относятся периодические боли внизу живота, усиливающиеся в начале или конце менструаций (часто интенсивность боли не соответствует изменениям в репродуктивных органах); зуд в области промежности; изменения либидо, аноргазмия, вагинизм, диспареуния; бели (слизисто-гнойные, слизистые); резь при мочеиспускании и нарушение дефекации (следствие дисфункции прямой кишки). В настоящее время клиническая картина воспалительных заболеваний характеризуется подострым началом, «стертостью» симптомов, различной тяжестью течения, что затрудняет их своевременную диагностику и терапию. При этом отмечается расхождение в тяжести клинического течения и степени выраженности воспалительного процесса в органах и тканях. Поздняя диагностика и неадекватная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов существенно увеличивают частоту неблагоприятных исходов и риск репродуктивных потерь среди женщин.

Заключение. Вопрос терапии воспалительных заболеваний органов малого таза требует комплексного подхода. Важным компонентом лечения является антибактериальная терапия. С учетом современных стандартов антибактериальной терапии воспалительных заболеваний тазовых органов большого внимания заслуживают препараты доксициклин и азитромицин в диспергируемой форме, характеризующиеся улучшенными фармакокинетическими свойствами, высокой эффективностью и комплаентностью.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, цервицит, сальпингоофорит, антибиотики широкого спектра действия, доксициклин, азитромицин.

Для цитирования: Хашукоева А. З., Агаева М. И., Агаева З. А., Савченко Т. Н., Лобачева Ю. И. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные алгоритмы диагностики и лечения. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 12-17. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.002>

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

Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern standards of diagnosis and treatment

Asiyat Z. Khashukoeva¹

Madina I. Agaeva²

Zoya A. Agaeva³

Tatyana N. Savchenko⁴

Yulia I. Lobacheva⁵

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, azk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, madlen1690@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-5138-8357>

³ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, zoya466@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-2205-0880>

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 12111944t@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, mitu.10@mail.ru,

<https://orcid.org/0009-0007-9652-3568>

Abstract

Background. Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy first place in the structure of gynecological diseases; the debut of inflammatory diseases in women occurs in most cases at a young age, increasing the risk of reproductive dysfunction, decreased fertility and decreased quality of life. The main symptoms of pelvic inflammatory diseases include periodic lower abdominal pain, increasing at the beginning or end of menstruation (often the intensity of pain does not correspond to changes in the reproductive organs); itching in the perineum; changes in libido, anorgasmia, vaginismus, dyspareunia; bleeding (mucous-purulent, mucous); urinary frequency and defecation disorders (a consequence of rectal dysfunction). Currently, the clinical picture of inflammatory diseases is characterized by a subacute onset, "erased" symptoms, varying severity of the course, which complicates their timely diagnosis and therapy. At the same time, there are discrepancies in the severity of the clinical course and the severity of the inflammatory process in organs and tissues. Late diagnosis and inadequate treatment of inflammatory diseases of the female genital organs significantly increases the frequency of adverse outcomes and the risk of reproductive losses among women.

Conclusion. The problem of therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs requires a comprehensive approach. An important component of treatment is antibacterial therapy. Taking into account modern standards of antibacterial therapy for inflammatory diseases of the pelvic organs, the following drugs deserve great attention: doxycycline and azithromycin in a dispersible form, which have improved pharmacokinetic properties, high efficiency and compliance.

Keywords: pelvic inflammatory diseases, cervicitis, salpingoophoritis, broad-spectrum antibiotics, doxycycline, azithromycin.

For citation: Khashukoeva A. Z., Agaeva M. I., Agaeva Z. A., Savchenko T. N., Lobacheva Yu. I. Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern standards of diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2024; 5 (27): 12-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.002>

Conflict of interests. Not declared.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) характеризуются глобальной распространенностью и тенденцией к ежегодному увеличению количества случаев, занимая первое место в структуре гинекологических нозологий [1]. В большинстве случаев ВЗОМТ возникают в молодом возрасте, что создает высокий риск развития нарушений репродуктивной функции, а также изменяет функциональную деятельность других органов и систем [2]. Группа ВЗОМТ объединяет следующие патологии: эндометрит, сальпингит, оофорит, параметрит, tubo-овариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания [2]. В большинстве случаев ведущим этиологическим фактором ВЗОМТ являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). В 60-70% случаев ВЗОМТ вызываются сочетанием гонококков и хламидий [3, 4]. Кроме того, частой причиной воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы становятся ассоциации грамотрицательных неспорообразующих (бактероиды, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки, клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная

палочка, протеи, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры [4]. Чаще всего ВЗОМТ — следствие восходящей инфекции, однако возможна диссеминация инфекционных возбудителей из очагов первичной инфекции лимфогенным, гематогенным и контактными путями [2].

В современных условиях изменилась клиника течения воспалительных заболеваний: острое начало и яркая клиническая симптоматика сменяются субклиническим течением с постепенным переходом в хроническую форму, что значительно осложняет своевременную диагностику данных нозологий [5]. При этом несвоевременная диагностика и лечение способствуют распространению воспалительного процесса и формированию состояний, угрожающих репродуктивному здоровью женщин.

К основным симптомам ВЗОМТ относятся периодические боли внизу живота, усиливающиеся в начале или конце менструаций (часто интенсивность боли не соответствует изменениям в репродуктивных органах); зуд в области промежности; изменения либидо, аноргазмия, вагинизм, диспареуния;

Таблица 1. Критерии диагностики ВЗОМТ [3] / Diagnostic criteria for PID [3]

Предположительные критерии	Дополнительные критерии	Специфические критерии
<ul style="list-style-type: none">Болезненность при пальпации в нижней части животаБолезненность в области придатковБолезненные тракции шейки матки	<ul style="list-style-type: none">Повышение температуры тела > 38 °СЛейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влевоУвеличение скорости оседания эритроцитовПовышение уровня С-реактивного белкаОбнаружение ДНК возбудителей ИППП в отделяемом из цервикального канала	<ul style="list-style-type: none">Биопсия эндометрия с гистологической верификацией признаков эндометритаВыявление утолщенных, заполненных жидкостью маточных труб, осумкованное образование в области яичников в сочетании со свободной жидкостью в малом тазу по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и лапароскопии

бели (слизисто-гнойные, слизистые); резь при мочеиспускании и нарушение дефекации (следствие дисфункции прямой кишки) [5, 6]. Вышеперечисленные симптомы не обладают выраженной специфичностью, что существенно затрудняет клиническую диагностику ВЗОМТ и увеличивает частоту неблагоприятных исходов. Учитывая вышеизложенные факторы, для ранней диагностики воспалительных заболеваний верхнего отдела генитального тракта используются предположительные, дополнительные и специфические критерии (табл. 1) [3].

В дополнение к перечисленным диагностическим критериям применяют бактериоскопический и бактериологический методы исследования, диагностическая значимость которых ограничена в связи с полиэтиологичностью ВЗОМТ и различной тяжестью их течения [3]. Следует отметить, что в большинстве случаев выраженность дополнительных критериев диагностики может варьировать, а лабораторные маркеры системного воспаления определяются лишь при тяжелом течении заболевания. Так, изолированное выявление возбудителей ИППП методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) не может свидетельствовать о воспалительном процессе, так как ассоциации условно-патогенных микроорганизмов вносят большой вклад в этиологию воспалительных заболеваний у лиц с нарушением иммунологической реактивности [7]. Таким образом диагноз ВЗОМТ может быть установлен по результатам комплексного обследования, включающего жалобы, анамнестические данные, результаты физикального и дополнительного обследования [3].

Вопрос терапии ВЗОМТ требует комплексного подхода и вызывает много дискуссий. Важным компонентом противовоспалительного лечения является антибактериальная терапия (АБТ). Схемы АБТ воспалительных заболеваний многообразны, но необходимо отметить, что контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности различных схем, недостаточно. В наиболее авторитетных и широко используемых в международной практике американских рекомендациях, разработанных Центром по контролю заболеваемости США (CDC), в качестве терапии первой линии на амбулаторном этапе предложена следующая схема: цефокситин (2 г) или цефтриаксон (250 мг) однократно в сочетании с доксициклином по 100 мг дважды в день на протяжении 14 суток, с возможным добавлением метронидазола по 500 мг 2 раза в день в течение 10-14 суток [6]. Однако не все препараты, рекомендуемые, например, в США (цефотетан, цефокситин), доступны или широко распространены в России и других странах. Поэтому рекомендации по режимам АБТ ВЗОМТ варьируют в зависимости от страны. Отечественные схемы терапии ВЗОМТ

Таблица 2. Рекомендуемые схемы антибактериальной терапии ВЗОМТ на амбулаторном этапе [3] / Recommended regimens of antibiotic therapy for PID at the outpatient stage [3]

№	Препараты	Режим дозирования
Схема 1	Цефтриаксон	250 мг внутримышечно однократно +
	Доксициклин	100 мг перорально 2 раза в день, 14 дней С/или/БЕЗ
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день, 14 дней
Схема 2	Цефтриаксон	500 мг внутримышечно однократно +
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 часов +
	Метронидазол	500 мг перорально каждые 12 часов, 14 дней
Схема 3	Офлоксацин	400 мг перорально каждые 12 часов +
	Метронидазол	500 мг перорально каждые 12 часов, 14 дней
Схема 4	Левифлоксацин	500 мг перорально каждые 24 часа, 14 дней
	Метронидазол	500 мг перорально каждые 12 часов, 14 дней

также рекомендуют в качестве препаратов первой линии на амбулаторном этапе использовать сочетание цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон) с тетрациклинами (доксициклин) с возможным включением в терапию препаратов группы 5-нитромидазолов, например, метронидазола (табл. 2) [3].

При всем многообразии схем основные принципы выбора АБТ одинаковы: учитывая полимикробную этиологию ВЗОМТ, антибактериальные препараты (АБП) должны обладать широким спектром действия (гонококки, хламидии, аэробная и анаэробная микрофлора и др.), чаще применяется комбинированная терапия; АБП должны быть безопасны в применении, с минимальными побочными эффектами; разрешены для приема в период беременности и лактации; предпочтительны препараты с меньшей кратностью приема, а также возможностью монотерапии; препараты должны создавать высокие концентрации в тканях репродуктивных органов; желательно выбирать имеющие как парентеральную, так и пероральную формы выпуска (для осуществления ступенчатой терапии); эффективность препаратов должна быть подтверждена в контролируемых исследованиях [3, 8].

Большинство отечественных и зарубежных схем терапии ВЗОМТ предполагают использование доксициклина в сочетании с АБП других групп [9]. Выбор данного препарата обоснован его широким спектром действия, высокой биодоступностью и эффективностью. Доксициклин противопоказан в период беременности и лактации, при выявлении индивидуальной непереносимости, при тяжелых формах печеночной и почечной недостаточности может применяться в сниженной дозировке. В сравнении с другими антибиотиками тетрациклинового ряда доксициклин в меньшей степени угнетает микрофлору кишечника и высокоактивен в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Одним из препаратов доксициклина в виде диспергируемой таблетки, производимых на территории РФ, является Доксициклин Экспресс, обладающий улучшенными фармакокинетическими свойствами, в результате чего уменьшаются нежелательные реакции со стороны органов желудочно-кишечного тракта, что обеспечивает хорошую переносимость лечения и высокую комплаентность у пациенток [10]. Благодаря быстрому высвобождению и оптимальному распределению действующего вещества равномерно нарастает и достигается более высокий уровень концентрации препарата в крови. Кроме того, диспергируемая таблетка создает высокие концентрации в очаге инфекции, способствуя преодолению антибиотикорезистентности [11].

Дополнительным преимуществом препарата Доксициклин Экспресс является действующее вещество в виде соли доксициклина моногидрат, что уменьшает вероятность развития эзофагита и язвы пищевода по сравнению с другими пероральными формами [7]. Доксициклин является препаратом выбора в терапии урогенитального хламидиоза, обладающего большой значимостью в этиологической структуре ВЗОМТ [1, 9, 10]. Режим дозирования, действующее вещество, лекарственная форма препарата Доксициклин Экспресс аналогичны оригинальному препарату доксициклина по данным исследования биоэквивалентности [12].

Таблица 3. Альтернативные схемы антибактериальной терапии ВЗОМТ на амбулаторном этапе [3] / Alternative regimens of antibiotic therapy for PID at the outpatient stage [3]

№	Препараты	Режим дозирования
Схема 1	Левифлоксацин	500 мг 1 раз в день С/или/БЕЗ
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день, 14 дней
Схема 2	Офлоксацин	200–400 мг перорально 2 раза в день С/или/БЕЗ
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день, 14 дней
Схема 3	Цефтриаксон	250 или 500 мг внутримышечно однократно +
	Азитромицин	разовая доза — 1 г перорально с последующей второй пероральной дозой 1 г через неделю
Схема 4	Моксифлоксацин	400 мг перорально каждые 24 часа, 14 дней



При невозможности лечения ВЗОМТ с использованием основных схем применяют альтернативные схемы АБТ (табл. 3) [3]. Большого внимания заслуживает препарат азитромицин, обладающий чувствительностью к значительному числу возбудителей ВЗОМТ, высокой биодоступностью и хорошей переносимостью. Азитромицин отнесен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) к категории безопасности «В» и является препаратом выбора в терапии урогенитального хламидиоза в период беременности [9, 13]. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам азитромицин создает высокие концентрации в очаге воспаления и обладает дополнительным противовоспалительным эффектом [14].

Согласно клиническим рекомендациям, пероральный прием азитромицина в дозе 1 г следует сочетать с парентеральным введением цефтриаксона в разовой дозе 250 или 500 мг, вторая доза азитромицина (1 г) вводится через неделю. Такая терапия является эффективной и комфортной, что способствует высокой приверженности к лечению [3]. Для уменьшения нежелательных реакций при проведении АБТ обосновано включение препарата Азитромицин Экспресс в альтернативные схемы амбулаторного лечения ВЗОМТ. Азитромицин Экспресс — антибиотик группы макролидов, обладающий бактериостатическим, а в высоких концентрациях и бактерицидным действием, выпускаемый в форме диспергируемых таблеток с улучшенными фармакокинетическими свойствами [15, 16]. Азитромицин Экспресс признан взаимозаменяемым оригинальному препарату Сумамед в диспергируемых таблетках на основании данных исследования биоэквивалентности [16, 17].

АБТ ВЗОМТ назначается эмпирически с учетом всех возможных возбудителей, при отсутствии положительной дина-

мики в течение 48-72 часов от начала лечения проводится смена АБП. Наиболее трудоемкой является диагностика легкого и среднетяжелого течения ВЗОМТ из-за стертой клинической картины и отсутствия четких патогномоничных критериев. Воспалительные заболевания, протекающие в легкой и среднетяжелой форме, не требуют госпитализации. Пациентки, получившие адекватную и своевременную терапию с полной эрадикацией возбудителя, не нуждаются в последующей реабилитации.

Учитывая трудности диагностики ВЗОМТ, высокую значимость последствий воспалительных заболеваний и многообразие схем терапии, необходимо придерживаться единого алгоритма ведения пациенток с данной патологией (рис.), что существенно увеличит скорость диагностики и лечения и позволит сократить частоту неблагоприятных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические симптомы ВЗОМТ неспецифичны и могут варьировать от бессимптомного течения до интенсивных болей в животе, лихорадки, рвоты, диспареунии и меноррагии. Для своевременной постановки диагноза требуется проведение всестороннего обследования, включающего клинико-лабораторные данные, бактериологическое исследование и проведение УЗИ органов малого таза. Комплексный подход к лечению ВЗОМТ обусловлен спектром основных возбудителей, степенью тяжести заболевания и риском развития осложнений. В лечении ВЗОМТ легкой и средней тяжести препаратом выбора в составе схем терапии является Доксицилин (например, Доксициклин Экспресс) благодаря улучшенным фармакокинетическим свойствам и благоприятному профилю безопасности. В альтернативной схеме, при невозможности использования доксициклина и у беременных показано применение препарата Азитромицин (например, Азитромицин Экспресс). Оба препарата выпускаются в виде диспергируемых таблеток, обладающих преимуществами перед другими пероральными формами. **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. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2017). *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (2): 108-114.
2. The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Pelvic inflammatory disease. Guideline. 2019.
3. Воспалительные заболевания женских половых органов: клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. *Inflammatory diseases of the female genital organs: clinical recommendations*, 2021. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)
4. Савченко Т. Н., Хашукоева А. З., Ильина И. Ю., Агаева М. И., Нариманова М. Р., Дергачева И. А. Воспалительные заболевания органов:

влияние на репродуктивное здоровье женщин, перспективы лечения. *Лечащий Врач*. 2014; 12: 8.

5. Savchenko T. N., Khashukoeva A. Z., Ilyina I. Y., Agaeva M. I., Narimanova M. R., Dergacheva I. A. Inflammatory organ diseases: impact on women's reproductive health, treatment prospects. *Lechachaschiy Vrach*. 2014; 12: 8. (In Russ.)
5. Хашукоева А. З., Ильина И. Ю., Агаева М. И., Агаева З. А., Хлынова С. А. Особенности коррекции иммунного статуса в терапии инфекционно-воспалительных органов репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 188-193.
- Khashukoeva A. Z., Ilyina I. Y., Agaeva M. I., Agaeva Z. A., Khlynova S. A. Features of immune status correction in therapy of infectious-inflammatory organs of the reproductive system. *Akusherstvo i gynecologiya*. 2019; 10: 188-193. (In Russ.)
6. CDC. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae-2014. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. Centersfor Disease Control. 2014; 63 (RR-02): 1-19.
7. Белоусов Ю. Б., Данилов А. Н., Зырянов С. К., Рачина С. А. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. *Consilium medicum*. 2012; 4 (14): 57-63.
- Belousov Yu. B., Danilov A. N., Zyryanov S. K., Rachina S. K., Rachina S. A. Doxycycline-associated drug-induced esophagitis: modern pharmacologic possibilities of solving the clinical problem. *Consilium medicum*. 2012; 4 (14): 57-63. (In Russ.)
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Доксициклин ЭКСПРЕСС. Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия. *Instructions for medical use of Doxycycline EXPRESS. Pharmstandard-Leksredstva OJSC, Russia*.
9. Kohlhoff C. A., Hammerschlag M. R. Treatment of chlamydial infections: 2014 update (review). *Expert Opin. Pharmacother*. 2015; 16 (2): 205-212.
10. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: <https://www.cr/vinzdrav.gov.ru>. *Chlamydia infection: clinical recommendations*, 2021. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://www.cr/vinzdrav.gov.ru>. (In Russ.)
11. 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. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020. *Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3-4):81-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
12. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Доксициклин ЭКСПРЕСС, таблетки диспергируемые, 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и Юнидокс Солютаб®, таблетки диспергируемые, 100 мг (Астеллас Фарма

Юроп Б. В., Нидерланды) у здоровых добровольцев.

A prospective open randomized crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Doxycycline EXPRESS, dispersible tablets, 100 mg (Pharmstandard-Leksredstva OJSC, Russia) and Unidox Solutab®, dispersible tablets, 100 mg (Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands) in healthy volunteers. (In Russ.)

13. Хашукова А. З., Агаева М. И., Агаева З. А., Бурденко М. В.

Воспалительные заболевания органов малого таза: алгоритм диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. Приложение. 2024; 13: 4-6.

Khashukoeva A. Z., Agaeva M. I., Agaeva Z. A., Burdenko M. B. Inflammatory diseases of pelvic organs: algorithm of diagnostics and treatment.

Akusherstvo i gynecologia. Appendix. 2024; 13: 4-6. (In Russ.)

14. Physicians Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004, 2684.

15. Веселов А. В., Козлов Р. С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. Клин микробиолантимикробхимиотер. 2006; 8 (1): 18-32.

Veselov A. V., Kozlov R. S. Azithromycin: modern aspects of clinical application. Klin. microbiol. antimikrob. khimioter. 2006; 8 (1): 18-32. (In Russ.)

16. Инструкция по медицинскому применению препарата Азитромицин ЭКСПРЕСС. Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия.

Product label of Azithromycin EXPRESS. Pharmstandard-Leksredstva OJSC, Russia. (In Russ.)

17. Перечень взаимозаменяемых препаратов, 2022. Информация Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2022 г. Об обновленном (дополненном) перечне взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

List of Interchangeable Drugs, 2022. Information of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 7, 2022 On the updated (supplemented) list of interchangeable medicines. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Хашукова Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; azk@mail.ru

Агаева Мадина Ильясовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; madlen1690@mail.ru

Агаева Зоя Абуевна, д.м.н., профессор, старший преподаватель отдела ультразвуковых и функциональных методов исследований, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи

имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 129090, Москва, Б. Сухаревская площадь, 3; zoya466@mail.ru

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; 12111944t@mail.ru

Лобачева Юлия Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; mitu.10@mail.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; azk@mail.ru

Madina I. Agaeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; madlen1690@mail.ru

Zoya A. Agaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Lecturer in the Department of Ultrasound and Functional Research Methods, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow N. V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of the City of Moscow; 3 B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; zoya466@mail.ru

Tatyana N. Savchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; 12111944t@mail.ru

Yulia I. Lobacheva, assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; mitu.10@mail.ru

Поступила/Received 25.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 22.04.2024

Принята в печать/Accepted 24.04.2024

Полиморбидность в дерматологической практике: симбиоз аутоиммунных заболеваний

М. М. Тлиш¹

Ж. Ю. Наатыж²

Т. Г. Кузнецова³

В. И. Ткаченко⁴

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, tlish_mm@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, nzhannau@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, taya1504@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, vallall@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0004-1326-7430>

Резюме

Введение. В современной практике дерматолога все чаще встречаются случаи сочетанной дерматологической патологии, что осложняет дифференциально-диагностический поиск, ведет к задержке начала лечения и прогрессированию заболеваний. Изучение сочетанных дерматозов с точки зрения этиологических и патофизиологических механизмов их возникновения, взаимного влияния на течение друг друга, диагностических маркеров и воздействия комплексной терапии на каждое заболевание имеет особую значимость для дальнейшего прогноза у пациентов с хроническими дерматозами.

Цель работы. В статье представлены два клинических наблюдения пациентов с сочетанной дерматологической патологией: системной красной волчанкой и псориазом.

Материалы и методы. Продемонстрированы трудности постановки окончательного клинического диагноза. Отражена важность тщательного дифференциально-диагностического поиска, пристального внимания к больным с длительно существующими высыпаниями, междисциплинарного взаимодействия специалистов.

Результаты. Повышенная осведомленность как дерматологов, так и врачей смежных специальностей будет способствовать клинической настороженности, что позволит улучшить качество жизни данной группы пациентов.

Заключение. Выявление коморбидной патологии еще на ранних стадиях развития хронических заболеваний будет способствовать уже на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи повышению качества жизни и вероятности благоприятного исхода. Раннее выявление показателей системности процесса и своевременно начатая терапия позволят повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с полиморбидной патологией. В связи с этим в данной статье приводятся собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: полиморбидность, псориаз, системная красная волчанка.

Для цитирования: Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Кузнецова Т. Г., Ткаченко В. И. Полиморбидность в дерматологической практике: симбиоз аутоиммунных заболеваний. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 18-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.003>

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

Polymorbidity in dermatological practice: symbiosis of autoimmune diseases

Marina M. Tlish¹

Zhanna Yu. Naatyzh²

Taisiya G. Kuznetsova³

Victoria I. Tkachenko⁴

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, tlish_mm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, nzhannau@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, taya1504@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, vallall@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-1326-7430>

Abstract

Background. In modern dermatologist practice, cases of combined dermatological pathology are increasingly encountered, which complicates the differential diagnostic search, leads to a delay in the start of treatment and disease progression. The study of combined dermatoses from the point of view of etiological and pathophysiological mechanisms of occurrence, their mutual influence on each other, diagnostic markers and the impact of complex therapy on each disease is of particular importance for further prognosis in patients with chronic dermatoses.

Objective. The article presents two clinical observations of patients with combined dermatological pathology: systemic lupus erythematosus and psoriasis.

Materials and methods. The difficulties of making a final clinical diagnosis are demonstrated. The importance of a thorough differential diagnostic search, close attention to patients with long-existing rashes, and interdisciplinary interaction of specialists is reflected.

Results. Increased awareness among both dermatologists and allied physicians will promote clinical vigilance, which will improve the quality of life in this group of patients.

Conclusion. Identification of comorbid pathology in the early stages of the development of chronic diseases will contribute to improving the quality of life and the likelihood of a favorable outcome even at the outpatient stage of medical care. Early identification of indicators of the systemic nature of the process and timely initiation of therapy will improve the quality of medical care for patients with multimorbid pathology. In this regard, this article presents our own clinical observations.

Keywords: multimorbidity, psoriasis, systemic lupus erythematosus.

For citation: Tlish M. M., Naatzyh Zh. Yu., Kuznetsova T. G., Tkachenko V. I. Polymorbidity in dermatological practice: symbiosis of autoimmune diseases. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.003>

Conflict of interests. Not declared.

Полиморбидность представляет собой состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связаны патогенетически, так и возникать независимо друг от друга [1]. Часто сочетанные заболевания имеют общие патогенетические механизмы и возникают у людей с высокой восприимчивостью сразу к нескольким заболеваниям. Имеются указания на риск повышения полиморбидности с возрастом: с 10% у больных младше 19 лет и до 80% у пациентов 80 лет и старше [3]. Почти половина больных псориазом старше 65 лет имеют три сочетанных заболевания, а две трети — два и более [4].

Так, псориаз часто возникает у пациентов с другими иммунозависимыми патологиями — сахарным диабетом, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. В силу схожести этиологических факторов, способствующих возникновению заболевания, псориаз часто сочетается с другими аутоиммунными патологиями, в развитии которых важную роль играют нарушения клеточного и гуморального иммунитета: генерализованной миастенией, герпетиформным дерматитом Дюринга, витилиго [5, 6]. Также имеются данные о сочетании псориаза с диффузными заболеваниями соединительной ткани — склеродермией и системной красной волчанкой (СКВ) [7].

Ввиду того, что ведущими в патогенезе псориаза и СКВ являются иммуноопосредованные нарушения, приводящие к воспалению, встречающи-

еся в литературе сочетания указанных нозологий у одного пациента вызывают особый интерес и требуют дальнейшего изучения.

Результаты крупного ретроспективного исследования E. Bonilla и соавт. свидетельствуют о том, что у 445 больных с диагнозом СКВ частота сопутствующего псориаза составила 5,1%, при этом у 87% больных псориазом имелось поражение опорно-двигательного аппарата, удовлетворяющее достоверному диагнозу псориатического артрита [8].

В классификации СКВ выделяют форму, известную как подострая форма Сонтгеймера (переходная форма), для которой характерны псориазиформные элементы на коже, что вызывает сложности при установлении окончательного клинического диагноза.

Постановка диагноза у пациентов с полиморбидными заболеваниями часто сопровождается диагностическими ошибками, поскольку клинические проявления двух и более различных дерматозов принимаются за симптомы одного заболевания и, как следствие, не учитывается потребность пациента в комплексной терапии, что ведет к прогрессированию заболевания и ухудшению прогноза.

В связи с этим приводим собственные клинические наблюдения как пример диагностического поиска.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Ш., 1955 года рождения, считает себя больным в течение последних 15 лет, когда впервые появились высыпания на коже туловища. Появление

высыпаний ни с чем не связывает, в медицинские учреждения не обращался. В 2012 г. в связи с распространенностью кожного патологического процесса и появлением новых очагов на лице обратился к дерматологу в поликлинику по месту жительства, установлен диагноз «псориаз». Лечился самостоятельно топическими глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами, отмечал временное улучшение.

В феврале 2022 г. находился на стационарном лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клинический кожно-венерический диспансер Краснодар» (ГБУЗ ККВД) с диагнозом «псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма». Получал цитостатическую и наружную терапию. После выписки самостоятельно применял метотрексат (15 мг) внутримышечно 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

В марте 2023 г. в связи с обострением кожного патологического процесса после перенесенного стресса, появлении новых высыпаний на лице, периодическим повышением температуры тела до 37,5 °C и появлением ноющих болей в мелких суставах обратился к дерматологу поликлиники ГБУЗ ККВД, где получил направление на госпитализацию в стационарное отделение. Был проконсультирован на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России), где был установлен диагноз: «Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, СКВ?». Пациенту было рекомендовано гистоморфологическое исследование для верификации клинического диагноза.

Объективно: кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Пятна, папулы, чешуйки, корки располагаются на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей.

На щеках, носу и подбородке визуализируются эритематозные очаги неправильной формы с нечеткими границами, местами покрытые скудными чешуйками; определяется положительный симптом Бенье — Мещерского, отмечаются множественные телеангиэктазии (рис. 1).

В теменной и затылочной областях визуализируются милиарные, лентикулярные папулы розовато-красного цвета, правильно округлой формы с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, с выраженной инфильтрацией при пальпации (симптом Картамышева) и мелкопластинчатым шелушением. В теменной области визуализируется эритематозный очаг неправильной формы, с четкими гра-



Рис. 1. На обеих щеках, носу и подбородке видны эритематозные очаги и множественные телеангиэктазии [предоставлено авторами] / In the area of the right and left cheek, nose, chin there are erythematous lesions, multiple telangiectasias [provided by the authors]

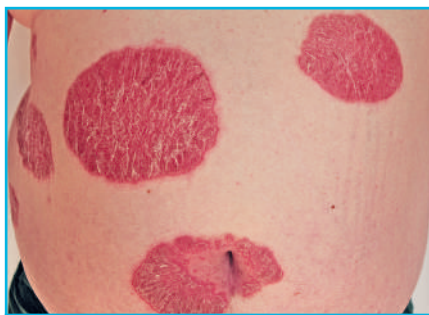


Рис. 2. На животе видны очаги инфильтрации розово-красного цвета, с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, с мелкопластинчатым шелушением [предоставлено авторами] / On the skin in the abdominal area, foci of infiltration are pink-red in color, with clear boundaries, rising above the surface of the skin, covered with fine-scale peeling [provided by the authors]

ницами, до 3 см в диаметре, розового цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Волосы в очаге отсутствуют, в центре очага признаки атрофии.

На груди, животе и спине располагаются очаги инфильтрации розовато-красного цвета, диаметром 10 × 8 и 11 × 14 см с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, с мелкопластинчатым шелушением (рис. 2).

На коже плеч и разгибательной поверхности предплечий, наружной поверхности бедер, передней и задней поверхности голени визуализируются милиарные папулы розовато-красного цвета, округлой формы с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, с мелкопластинчатым шелушением; бляшки розовато-красного цвета диаметром 10 × 13 и 12 × 15 см с четкими границами, выражено инфильтрированные, с серебристо-белыми чешуйками. Псориазическая триада определяется в полном объеме.

Пациент был направлен на гистоморфологическое исследование кожи.

Результаты гистоморфологического исследования кожи из патологического очага на лице: фолликулярный гиперкератоз, устья волосяных фолликулов расширены. Эпидермис со склонностью к атрофии. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя эпидермиса. В дерме обнаруживаются очаговые и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов. Вокруг

сально-волосяных фолликулов — густой лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов, тучных клеток и фибробластов. В дерме — участки мукоидного набухания коллагеновых волокон.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать красной волчанке.

Данные общеклинических исследований (общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи) — в пределах нормы.

Учитывая длительность течения кожного патологического процесса и его распространенность, были проведены иммунологические исследования.

1) Антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии HEp-2 (титр) — 1:320 (норма — менее 1:80), гомогенный тип свечения.

2) Антинуклеарные антитела к двухцепочечной ДНК (a-dsDNA) — 89 МЕ/мл (норма — менее 25 МЕ/мл).

3) Анализ крови на антитела класса IgG к фосфолипидам (АФЛ) — 14,33 МЕ/мл (референсные значения — до 10 МЕ/мл).

4) Анализ крови на АФЛ класса IgM — 13,61 МЕ/мл (референсные значения — до 10 МЕ/мл).

Окончательный диагноз: «Хроническая кожная красная волчанка, дискоидная форма. Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма».

Пациент был направлен на консультацию к ревматологу в краевую клиническую больницу № 2 Краснодара, где был подтвержден диагноз: «СКВ, хроническое течение, 1-я степень активности, с поражением кожи (дискоидные высыпания), иммунологическими нарушениями (положительные АНФ на HEp-2-клетках, a-dsDNA, АФЛ класса IgG и IgM)». Больному даны рекомендации, его перевели в ревматологическое отделение для дальнейшего лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Н., 34 года, считает себя больной около 5 лет, когда впервые появились высыпания на коже лица и туловища. Обращалась к дерматологу по месту жительства, был выставлен диагноз «псориаз», назначены топические ингибиторы кальциневрина с временным улучшением. В марте 2021 г. отмечала обострение кожного патологического процесса, в связи с чем проходила лечение в стационарном отделении ГБУЗ «ККВД» Краснодара. Получала цитостатическую терапию, отмечала улучшение.

В апреле 2023 г. после перенесенного стресса в связи с обострением кожного патологического процесса и появлением новых высыпаний на лице обратилась на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, где был установлен диагноз: «Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, красная волчанка (?)». Пациентке было рекомендовано гистоморфологическое исследование для установления окончательного клинического диагноза.

Объективно: кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер. Располагается на коже лица, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен папулами, чешуйками, корками, атрофией.

На щеках и носу визуализируются эритематозные очаги неправильной формы, с четкими границами, розово-красного цвета, около 1-2 см в диаметре, несколько инфильтрированные, покрытые желто-белыми чешуйками. На спинке носа с переходом на правую боковую поверхность имеется участок рубцовой атрофии округлой формы размером 2 × 2,5 см. При снятии чешуек появляется болезненность (положительный симптом Бенье — Мешерского), на их нижней поверхности отчетливо видны роговые шипики — положительный симптом дамского каблучка (рис. 3а и б).

На коже волосистой части головы (в теменной области) визуализируются милиарные, лентикулярные папулы

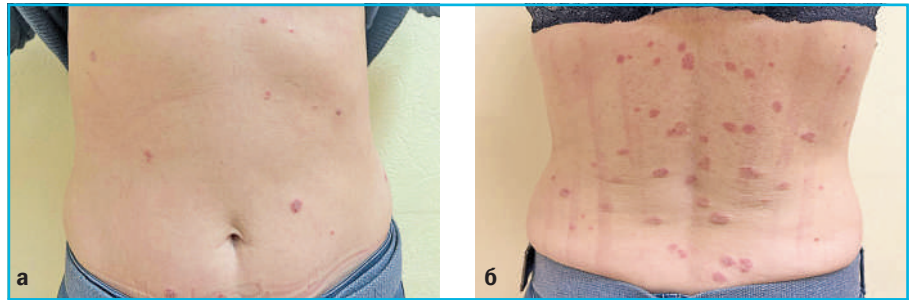


Рис. 4а, б. На животе и спине располагаются милиарные, лентикулярные и нумулярные папулы розовато-красного цвета, с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, покрытые мелкопластинчатым шелушением [предоставлено авторами] / On the skin in the abdomen and back, miliary, lenticular and numular papules are pinkish-red in color, with clear boundaries, rising above the surface of the skin, covered with fine-plate peeling [provided by the authors]

розовато-красного цвета, правильной округлой формы с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи и покрытые мелкопластинчатым шелушением.

На животе и спине располагаются милиарные, лентикулярные, нумулярные папулы розовато-красного цвета диаметром 2 × 1 и 2 × 3 см с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью кожи, покрытые мелкопластинчатым шелушением. Псориаз определяется в полном объеме (рис. 4а и б).

На коже плеч и разгибательной поверхности предплечий визуализируются бляшки розовато-красного цвета диаметром 4 × 3 и 4 × 4 см с четкими границами, выражено инфильтриро-

ванные, покрытые серебристо-белыми чешуйками. На коже наружной поверхности бедер и передней поверхности голени располагаются инфильтрированные бляшки красного цвета диаметром 5 × 6 и 7 × 6 см с четкими границами, покрытые серебристо-белыми чешуйками.

Пациентка была направлена на гистоморфологическое исследование кожи.

Результаты гистоморфологического исследования кожи из патологического очага на лице: фолликулярный гиперкератоз, устья волосяных фолликулов расширены. Эпидермис со склонностью к атрофии. Подэпидермальные щели. В сосочковом слое — отек, просветы сосудов расширены. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя эпидермиса. В дерме — очаговые и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов. Вокруг сально-волосяных фолликулов густой лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов, тучных клеток и фибробластов. В дерме — участки мукоидного набухания коллагеновых волокон.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать красной волчанке.

Данные общеклинических исследований (общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи) — в пределах нормы.

Учитывая длительность течения кожного патологического процесса и его распространенность, были проведены иммунологические исследования.

1) АНФ на Нер-2-клетках — 1:320 титр (норма — менее 1:80), гомогенный тип свечения.



Рис. 3а, б. На коже носа, правой и левой щеки видны эритематозные очаги розово-красного цвета, инфильтрированные, покрытые желто-белыми чешуйками, на правой боковой поверхности носа — участок рубцовой атрофии [предоставлено авторами] / On the skin of the nose, right and left cheek there are erythematous foci of pink-red color, infiltrated, covered with yellow-white scales, on the right lateral surface of the nose there is an area of cicatricial atrophy [provided by the authors]

2) a-dsDNA — 89 МЕ/мл (норма — менее 25 МЕ/мл).

3) Анализ крови на АФЛ класса IgG — 16,76 МЕ/мл (референсные значения — до 10 МЕ/мл).

4) Анализ крови на АФЛ класса IgM — 15,82 МЕ/мл (референсные значения — до 10 МЕ/мл).

Окончательный диагноз: хроническая кожная красная волчанка, дискоидная форма; псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма.

Пациентка была направлена на консультацию к ревматологу в Краевую клиническую больницу № 2 Краснодар, где был подтвержден диагноз: «СКВ, хроническое течение, умеренной степени активности, с поражением кожи (эритема по типу бабочки), иммунологическими нарушениями (положительными Нер-2-клетках, a-dsDNA, АФЛ класса IgG, IgM)». Больной даны рекомендации, переведена в ревматологическое отделение для дальнейшего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной медицине особую актуальность приобретает проблема полиморбидности, связанная с трудностями ранней диагностики, высокой распространенностью сочетанных патологий, несвоевременным назначением таргетной терапии и отсутствием конструктивного взаимодействия между смежными специалистами. Ввиду многообразия клинических проявлений СКВ, схожести некоторых форм с другими нозологиями, часто кожные симптомы СКВ могут расцениваться как признаки другого заболевания, что подчеркивает особую важность грамотной дифференциальной диагностики.

В представленных клинических наблюдениях показано, что коморбидные пациенты длительное время получали лечение только по поводу псориаза. Результаты иммунологического и патоморфологического исследований позволили установить окончательный диагноз. Значительные трудности в установлении правильного диагноза при сочетанной дерматологической патологии вызваны тем, что появление нового заболевания может расцениваться врачом как обострение и распространение ранее установленного заболевания.

Полиморбидность ведет к задержке необходимой терапии, затрудняет лечение и увеличивает вероятность неблагоприятного прогноза. Все это свидетельствует о необходимости тщательного дифференциально-диагностического

поиска, междисциплинарного взаимодействия с другими специалистами, что позволит избежать диагностических ошибок и повысить качество оказания медицинской помощи у пациентов с полиморбидной патологией. **ЛВ**

Вклад авторов:

М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова, Ж. Ю. Наатыж, В. И. Ткаченко — разработка концепции и дизайна исследования и сбор данных; М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова — анализ и интерпретация результатов; Т. Г. Кузнецова, Ж. Ю. Наатыж, В. И. Ткаченко — обзор литературы; М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова, Ж. Ю. Наатыж — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью выполнения любой части работы.

Authors contribution:

М. М. Tlish, T. G. Kuznetsova, Zh. Yu. Naatyzh, V. I. Tkachenko — development of the concept and design of the study; M. M. Tlish, T. G. Kuznetsova, Zh. Yu. Naatyzh, V. I. Tkachenko — data collection; M. M. Tlish, T. G. Kuznetsova — analysis and interpretation of results; T. G. Kuznetsova, Zh. Yu. Naatyzh, V. I. Tkachenko — literature review; M. M. Tlish, T. G. Kuznetsova — drafting the manuscript and forming its final version; T. G. Kuznetsova, Zh. Yu. Naatyzh — critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable comments of intellectual content. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriately reviewing and resolving questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Литература/References

1. Оганов Р. Г., Драпкина О. М.

Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15 (4): 4-9.

Oganov R. G., Drapkina O. M. Polymorbidity: patterns of formation and principles of the combination of several diseases in one patient. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15 (4): 4-9. (In Russ.)

2. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., Билалова У. Г.,

Потекаев Н. Н. Псориаз: коморбидности и комедикации. Врач. 2009; 5: 15-20.

Kochergin N. G., Smirnova L. M., Bilalova U. G., Potekaev N. N. Psoriasis: comorbidities and comedications. Physician. 2009; 5: 15-20. (In Russ.)

3. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F., et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. 1998; 51: 367-375.

4. Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике. Часть I. Архив внутренней медицины. 2011; 1: 16-20.

Vertkin A. L., Rumyantsev M. A., Skotnikov A. S. Comorbidity in clinical practice. Part 1. Archives of internal medicine. 2011; 1: 16-20. (In Russ.)

5. Тлиш М. М., Кузнецова Т. Г., Наатыж Ж. Ю., Тикеева Р. М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26 (5): 125-134.

Tlish M. M., Kuznetsova T. G., Naatizh Zh. Yu., Tikeeva R. M. Polymorbidity: a look at combined pathology. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019; 26 (5): 125-134. (In Russ.)

6. Тлиш М. М., Поповская Е. Б., Кузнецова Т. Г., Сычева Н. Л., Наатыж Ж. Ю. Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго. Лечащий Врач. 2018; 4: 70-74. Tlish M. M., Popovskaya E. B., Kuznetsova T. G., Sycheva N. L., Naatizh Zh. Yu. Clinical manifestations of polymorbidity in patients with vitiligo. Attending physician. 2018; 4: 70-74. (In Russ.)

7. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации «Красная волчанка». 2020; 6. All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists". Clinical guidelines "Lupus erythematosus". 2020; 6. (In Russ.)

8. Bonilla E., Shadakshari A., Perl A. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Orthop Med. 2016; 1 (1): 1-3.

Сведения об авторах:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; tlsh_mm@mail.ru

Наатыж Жанна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; nzhannau@mail.ru

Кузнецова Таисия Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; taya1504@mail.ru

Ткаченко Виктория Игоревна, клинический

ординатор кафедры дерматовенерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; vallall@mail.ru

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. of Sci. (Med.), Associated Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; tlsh_mm@mail.ru

Zhanna Yu. Naatyzh, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Dermatovenereology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan

Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; nzhannau@mail.ru

Taisiya G. Kuznetsova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; taya1504@mail.ru

Victoria I. Tkachenko, clinical resident of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; vallall@mail.ru

Поступила/Received 07.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 02.04.2024

Принята в печать/Accepted 05.04.2024

Асбестовидный лишай

Е. К. Мураховская¹

Т. А. Сысоева²

Ю. Ю. Ларионова³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, murakhovskayaek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3126-3618>, eLibrary SPIN 2862-2889

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, dysser@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>, eLibrary SPIN 1919-6461

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, yuyularionova@yandex.ru

Резюме

Введение. Асбестовидный лишай представляет собой реакцию кожи волосистой части головы на различные воспалительные заболевания этой зоны (себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита, хронического простого лишая и других) и проявляется толстыми серо-желтыми чешуйко-корками, окружающими стержни волос. Чешуйко-корки нередко прикреплены к волосам достаточно прочно, поэтому при попытке их снятия происходит выдергивание пучков волос, что в сочетании с воспалительным процессом и вторичной инфекцией иногда может приводить к формированию очагов вторичной травматической рубцовой алопеции или развитию очагов нерубцовой алопеции с последующим восстановлением роста волос.

Цель работы. Проанализировать современные научные данные, касающиеся течения и терапии асбестовидного лишая, а также продемонстрировать собственное клиническое наблюдение.

Материалы и методы. В работе проанализированы современные сведения об асбестовидном лишае, редко встречающемся состоянии, которым проявляются различные воспалительные заболевания кожи волосистой части головы. В статье подробно рассмотрены клиническая картина и варианты течения процесса, дана характеристика особенностям первичных состояний, способных приводить к его развитию. Авторами представлено собственное клиническое наблюдение случая асбестовидного лишая у мужчины 21 года, развившегося на фоне себорейного дерматита и сопровождающегося алопецией.

Заключение. На данный момент единого подхода к лечению асбестовидного лишая нет, выбор линии терапии зависит от основного заболевания. Определение первичного заболевания, послужившего причиной развития асбестовидного лишая, является непростой диагностической задачей, так как, вне зависимости от этиологии, проявления асбестовидного лишая на волосистой части головы практически одинаковы. Упорное течение процесса и отсутствие общепринятых подходов к терапии требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении, что представляется особенно важным еще и потому, что при затяжном тяжелом течении и отсутствии своевременного лечения патологический процесс может приводить к формированию очагов вторичной травматической рубцовой алопеции.

Ключевые слова: асбестовидный лишай, *tinea amiantacea*, себорейный дерматит, атопический дерматит, псориаз.

Для цитирования: Мураховская Е. К., Сысоева Т. А., Ларионова Ю. Ю. Асбестовидный лишай. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 24–28. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.004>

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

Pityriasis amiantacea

Ekaterina K. Murakhovskaya¹

Tatyana A. Sysoeva²

Yuliya Yu. Larionova³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, murakhovskayaek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3126-3618>, eLibrary SPIN 2862-2889

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, dysser@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>, eLibrary SPIN 1919-6461

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, yuyularionova@yandex.ru

Abstract

Background. Pityriasis amiantacea is a reaction of the skin to various inflammatory diseases (seborrheic dermatitis, psoriasis, atopic dermatitis, chronic lichen simplex and others) that manifests by thick gray-yellow scaly crusts surrounding the hair. Crusts are often attached to hair quite firmly and an effort to remove them leads to hair pulling, that in combination with the inflammatory process and secondary infection can sometimes lead to the formation of secondary traumatic cicatricial alopecia or non-scarring alopecia with subsequent hair growth.

Objective. The aim is to study and analyze modern scientific data regarding the clinical features and treatment of pityriasis amiantacea, and demonstrate our own clinical observation.

Materials and methods. The article discusses current information about pityriasis amiantacea, a rare condition that can be a manifestation of various inflammatory diseases of the scalp. The article discusses in detail the clinical manifestations and variants of the process, and gives a description of the features of primary conditions that can lead to its development. The authors presented their own clinical case of a case of pityriasis amiantacea in a 21-year-old man, which developed as a complication of seborrheic dermatitis and accompanied by alopecia.

Conclusion. There is no single approach to the treatment of pityriasis amiantacea; the choice of therapy depends on the underlying disease. Determining the primary disease that caused the development of pityriasis amiantacea is a difficult diagnostic task, since regardless of the etiology, the manifestations of pityriasis amiantacea on the scalp are almost the same. The persistence of the process and the lack of generally accepted approaches to therapy require further research. It seems especially significant due to the fact that long-term existence and the absence of treatment, it can lead to the formation of secondary traumatic cicatricial alopecia.

Keywords: pityriasis amiantacea, asbestos lichen, pseudotinea amiantacea, asbestos scalp, *tinea asbestina*, keratosis follicularis amiantacea, tinea amiantacea, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis.

For citation: Murakhovskaya E. K., Sysoeva T. A., Larionova Yu. Yu. Pityriasis amiantacea. Lechaschi Vrach. 2024; 5 (27): 24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.004>

Conflict of interests. Not declared.

Асбестовидный лишай представляет собой реакцию кожи волосистой части головы на различные воспалительные заболевания этой зоны и проявляется толстыми серо-желтыми чешуйко-корками, окружающими стержни волос [1, 2]. В настоящее время накопленные в мировой литературе сведения указывают на то, что асбестовидный лишай является выраженной аутовоспалительной реакцией с возможным участием генетических факторов и факторов окружающей среды [2, 3].

Впервые асбестовидный лишай описал французский дерматолог Жан-Луи-Марк Алибер в 1832 г., назвав состояние «la porrigne amiantacee» (от латинского *amiantus* — асбест, асбестовидное порриго), так как внешне проявления напоминали «чешуйки, окружающие перья молодых птиц, что среди ученых-натуралистов известно под названием «asbestos». После этого дерматоз неоднократно был описан разными авторами под различными названиями: *tinea amiantacea*, *pseudotinea amiantacea*, *asbestos scalp*, *tinea asbestina*, *keratosis follicularis amiantacea* и другие [2–4].

Асбестовидный лишай обычно наблюдается у подростков, однако может возникать в любой возрастной группе, несколько чаще встречаясь у женщин [5].

Клинически асбестовидный лишай проявляется обильным шелушением кожи волосистой части головы и наличием толстых восковидных серо-желтых или серебристо-желтых чешуйко-корок, которые связывают волосы в отдельные пряди и чаще обнаруживаются в заушной и теменной областях [1, 2, 5]. Волосистая часть головы нередко эритематозна, субъективных

ощущений может не быть, или пациента могут беспокоить зуд, жжение и болезненность. Чешуйко-корки могут удаляться с волос легко, однако обычно они прикреплены к волосам достаточно прочно, поэтому при попытке их снятия или интенсивном расчесывании возможно выдергивание пучков волос, что в сочетании с воспалительным процессом и вторичной инфекцией иногда может приводить к формированию очагов вторичной травматической рубцовой алопеции [1, 2, 6, 7]. В некоторых случаях возможно развитие очагов нерубцовой алопеции с последующим восстановлением роста волос [2, 4, 8–10]. В 2017 г. С. Shiiya и соавт. описали клинический случай развития у пациента с тяжелым псориазом асбестовидного лишая и множественных фиброкератом на коже волосистой части головы в виде проявлений, клинически напоминающих множественные очаги кожного рога [11].

Асбестовидный лишай может быть вторичной реакцией по отношению к различным воспалительным дерматозам кожи головы, наиболее часто являясь проявлением себорейного дерматита и псориаза, реже — красного плоского лишая, хронического простого лишая, атопического дерматита, болезни Дарье, бактериальных и грибковых инфекций [1–3, 8, 12–14].

Определить первичное заболевание очень важно для терапии, однако зачастую эта задача трудновыполнима. Рассматривая себорейный дерматит в качестве основного заболевания, приводящего к проявлениям асбестовидного лишая, следует обращать внимание на хронический рецидивирующий характер процесса, наличие других проявлений себорейного дер-

матита на лице (бровях и межбровье, ресницах, зоне роста бороды и усов, крыльях носа, носогубных складках), за ушами, в области груди, паха, пупка и в складках кожи в виде желтовато-красных, покрытых жирными желтоватыми чешуйками пятен различного размера с довольно четкими границами или диффузных мелких бело-серых чешуек без признаков активного воспаления [8, 13]. При дерматоскопии волосистой части головы маркером себорейного дерматита признано наличие множества тонких древовидных сосудов, сосудов в виде точек, расположенных неравномерно, а также зоны без характерного сосудистого рисунка, отсутствие типичных для псориаза глобулярных колец и равномерно расположенных красных точек и глобул [14].

При псориазе поражение кожи волосистой части головы наблюдается в 80% случаев, нередко его манифестация происходит именно с поражения этой зоны [9, 15]. У 25% пациентов псориаз волосистой части головы остается единственной локализацией патологического процесса [9]. При псориатическом поражении волосистой части головы высыпания могут распространяться за линию роста волос на лоб или шею. Помимо волосистой части головы, псориатические высыпания могут располагаться на разгибательной поверхности локтевых или коленных суставов, в области поясницы, крестца, на ладонях, подошвах и других типичных участках [1, 8, 9], кроме того, следует принимать во внимание другие проявления псориатической болезни, такие как поражение ногтей, суставов, а также наличие псориаза в семейном анамнезе. При дерматоскопии волосистой части головы при псориазе выявляются

белые или серебристо-белые чешуйки, эритематозный фон, равномерно расположенные красные точки и глобулы (являющиеся при большом увеличении гломерулярными сосудами), красные глобулярные кольца (точки и глобулы, расположенные по кругу). Возможно выявление скопления разнообразных сосудов, однородно распределенных в поле обзора, которые могут быть вытянутыми, петлеобразными, в форме запятой или в виде кружева [9, 14].

Определенная роль в развитии асбестовидного лишая отводится микроорганизмам. В исследовании I. Abdel-Hamid и соавт., опубликованном в 2003 г., из 85 пациентов с диагнозом «асбестовидный лишай» у 87,1% при посеве был выявлен коагулазоположительный золотистый стафилококк, у 9,4% — коагулазонегативные стафилококки и у 1,2% — микрококки. Авторами было высказано предположение, что стафилококки могут быть вовлечены в ингибирование терминальной дифференцировки кератиноцитов человека, индуцированное кальцием, что приводит к паракератозу и гиперплазии эпидермиса. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности добавления к терапии антибактериальных препаратов [15].

Имеются данные о развитии асбестовидного лишая на фоне применения лекарственных средств. J. Ettler с соавт. описали развитие асбестовидного лишая на фоне терапии псориаза ингибитором фактора некроза опухоли альфа, что явилось, по предположению авторов, парадоксальным псориазом или его обострением [4]. J. A. Díaz-Perez и соавт. опубликовали в 2018 г. описание клинического случая асбестовидного лишая на фоне существующего себорейного дерматита при назначении препарата вальпроевой кислоты по поводу эпилепсии. На фоне замены вальпроевой кислоты на препарат другой группы и применения комбинации клотримазола, салициловой кислоты и шампуня с кетоконазолом за две недели удалось достигнуть значительного улучшения [3]. В 2016 г. O. Bilgic описан случай появления асбестовидного лишая через два месяца после начала применения вемурафениба в качестве терапии меланомы [16]. Отмечается, что спровоцировать развитие асбестовидного лишая могут стресс и резкое изменение условий окружающей среды [3, 17].

Диагноз основывается на клинической картине и данных анамнеза. Биопсия может быть проведена

в сомнительных случаях, забор материала следует проводить по периметру активного поражения [1, 2, 5]. При гистологическом исследовании выявляют диффузный гиперкератоз и паракератоз, фолликулярный кератоз. Если первичным заболеванием является себорейный дерматит, могут быть выявлены спонгиоз, миграция лимфоцитов в эпидермис и акантоз [8, 15]. При подозрении на микотическую природу целесообразно проведение микроскопического анализа для выявления мицелия патогенных грибов, проведение люминесцентного исследования с помощью лампы Вуда.

На данный момент единого подхода к лечению асбестовидного лишая нет, выбор линии терапии зависит от основного заболевания [1, 6]. Для деликатного удаления толстых корок в начале терапии применяются местные средства с содержанием кератолитических веществ в виде мазей (с салициловой кислотой — 5-10%, мочевиной — 30%) или шампуней, затем применяются топические глюкокортикостероиды (ГКС) сильной потенции [1, 5, 8, 9]. По данным исследования M. S. Collins с соавт., опубликованного в 2023 г., при участии 14 пациентов, эффективны ежемесячные инъекции ГКС в область поражения в течение 3 месяцев в сочетании с шампунями, содержащими салициловую кислоту, с последующим переходом на топическое нанесение ГКС. При выраженном воспалении и упорном течении авторы применяли гидроксихлорохин, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и пероральные ингибиторы янус-киназы [1]. При резистентных к местной терапии случаях и выраженном воспалительном процессе целесообразно назначение системных ГКС или системных ретиноидов. При подтвержденной вторичной инфекции к терапии присоединяют системные антибактериальные или антимикотические препараты [5, 17].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 21 год, обратился с жалобами на высыпания на волосистой части головы. Из анамнеза: первичный эпизод возник в возрасте 4-5 лет. До 17 лет наблюдалась ремиссия, после чего пациент отметил шелушение кожи волосистой части головы. Последние 2 года отмечал ухудшение процесса, появление высыпаний на лице, возникновение плотных корочек на волосах.

Предъявлял жалобы на непостоянный зуд в области очагов, невозможность причесывать волосы, необходимость ношения кепки, так как испытывал неудобство и стеснение перед окружающими. Обращался в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был выставлен диагноз «себорейный дерматит (?)», назначались лечебные шампуни, салициловая мазь, системная терапия в виде таблеток (названия препаратов не помнит) без положительного эффекта.

При осмотре на коже волосистой части головы (рис. 1а, б) отмечалась слабовыраженная эритема без четких

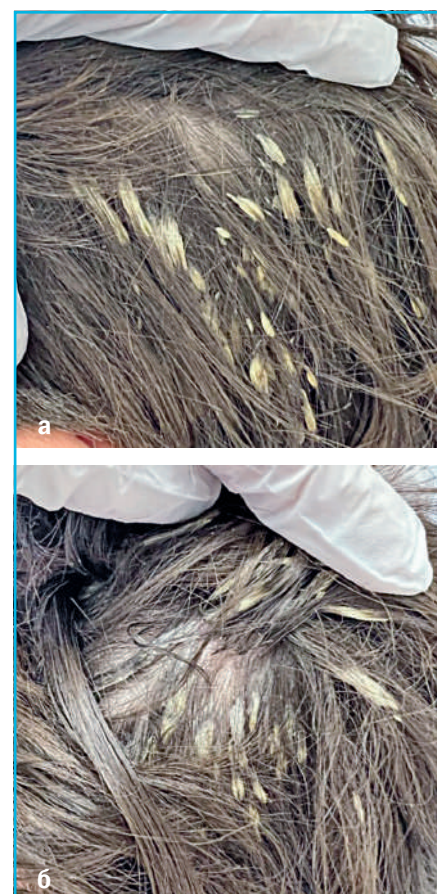


Рис. 1а, б. Пациент М. Клиническая картина при обращении. Множественные желтоватые чешуйко-корки, плотно прикрепленные к стержням волос и склеивающие волосы в отдельные пряди [предоставлено авторами] / Patient M. Clinical presentation on admission. Multiple yellowish scaly crusts tightly attached to the hair shafts and gluing the hair into separate strands [provided by the authors]

границ и инфильтрации, не выходящая за пределы края роста волос, мелко- и среднепластинчатое обильное диффузное шелушение желтовато-белого цвета. Симптом Картамышева был отрицательный. У корней волос были видны множественные желтоватые чешуйко-корки вытянутой формы размерами около 3×7 мм, плотно прикрепленные к стержням волос и склеивающие волосы в отдельные пряди. Обращали на себя внимание немногочисленные очаги неправильной вытянутой формы около $3-4 \times 8-10$ мм в диаметре с отсутствием роста волос (рис. 2). На коже лица (переносицы, бровей, крыльев носа) и заушной области отмечались бледно-розовые пятна с достаточно четкими границами и неправильными очертаниями, покрытые желтовато-белыми сухими чешуйками. Видимые слизистые не были поражены. Ногтевые пластинки кистей рук и стоп не имели патологических изменений. При дерматоскопии (рис. 3, 4) характерных для псориаза проявлений не было, выявлялись

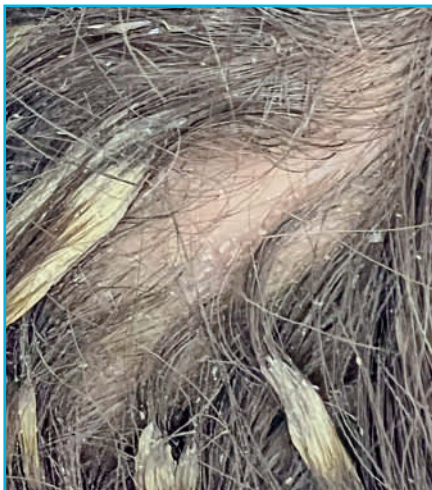


Рис. 2. Пациент М. Очаг алопеции фарфорово-белого цвета неправильной формы около 5×12 мм в диаметре с отсутствием придатков кожи. Клинические признаки воспаления отсутствуют. Наблюдается интенсивное шелушение кожи волосистой части головы [предоставлено авторами] / Patient M. A porcelain-white, irregularly shaped alopecia focal area about 5×12 mm in diameter with absence of skin appendages. There are no clinical signs of inflammation. There is intense desquamation of the scalp skin [provided by the authors]

A porcelain-white, irregularly shaped alopecia focal area about 5×12 mm in diameter with absence of skin appendages. There are no clinical signs of inflammation. There is intense desquamation of the scalp skin [provided by the authors]



Рис. 3. Пациент М. Дерматоскопический снимок. На снимке визуализируется участок фарфорово-белого цвета с отсутствием фолликулярных устьев, отсутствие сосудистого рисунка, белесоватые структуры, склеивающие пучки волос. По периферии очага алопеции видны многочисленные чешуйки белесовато-желтоватого оттенка [предоставлено авторами] / Patient M. Dermatoscopic image. The image shows a porcelain-white area with absence of follicular mouths, absence of vascular pattern, whitish structures gluing hair bundles. Numerous scales of whitish-yellowish tint are seen along the periphery of the alopecia center [provided by the authors]

Dermatoscopic image. The image shows a porcelain-white area with absence of follicular mouths, absence of vascular pattern, whitish structures gluing hair bundles. Numerous scales of whitish-yellowish tint are seen along the periphery of the alopecia center [provided by the authors]

участки фарфорово-белого цвета с отсутствием фолликулярных устьев, без сосудистого рисунка, белесоватые структуры, склеивающие пучки волос, многочисленные чешуйки белесовато-желтоватого оттенка.

Общее состояние пациента было удовлетворительное. По органам и системам — без особенностей. Аллергологический анамнез не отягощен. В семье и у родственников заболеваний кожи, в том числе псориаза, не было. При расспросе пациент сообщил, что страдает хроническим гайморитом.

В лабораторных исследованиях (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) отклонений от нормы выявлено не было. Анализы на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис — отрицательные.

Учитывая данные анамнеза и клинической картины, был установлен диагноз «асбетовидный лишай, себорейный дерматит».



Рис. 4. Пациент М. Дерматоскопический снимок. На снимке видны многочисленные белесоватые чешуйки, единичные экстравазации (вероятно, связанные с зудом и механической травматизацией кожи при расчесывании) [предоставлено авторами] / Patient M. Dermatoscopic image. The image shows numerous whitish scales, isolated extravasations (probably related to itching and mechanical traumatization of the skin by scratching) [provided by the authors]

Назначена медикаментозная терапия: флуконазол перорально, 150 мг № 4, принимать внутрь по 1 капсуле 1 раз в неделю в течение 4 недель, доксициклин, 100 мг, по 1 таблетке внутрь 2 раза в день в течение 2 недель. Местно на высыпания на лице было рекомендовано наносить клотримазол в виде крема (1%), тонким слоем 2 раза в течение 3 недель, на волосистую часть головы — лосьон, содержащий салициловую кислоту (2%) + бетаметазона дипропионат (0,05%) 1 раз в день утром и салициловую мазь (2%) на ночь ежедневно, смывая шампунем с кетоконазолом и цинка пиритионом, в течение 4 недель. Также пациенту было рекомендовано лечение очагов хронической инфекции у оториноларинголога, даны рекомендации ежедневно менять наволочки и полотенца, исключить постоянное ношение головного убора, временно ограничить употребление острой пищи, простых углеводов, соусов, газированных напитков, кофе. При повторном визите через месяц отмечался полный регресс высыпаний с сохранением остаточных явлений в виде незначительного шелушения в области волосистой части головы. Возобновления

роста волос в некоторых очагах алопеции не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение первичного заболевания, послужившего причиной развития асбестовидного лишая, является, как правило, непростой диагностической задачей, так как, вне зависимости от этиологии, проявления асбестовидного лишая практически одинаковы. Состояние нередко имеет упорное течение, общепринятых подходов к терапии в настоящее время нет, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении и представляется особенно значимым еще и в связи с тем, что при затяжном тяжелом течении и отсутствии своевременного лечения может приводить к формированию очагов вторичной травматической рубцовой алопеции. **ЛВ**

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Collins M. S., Ali S., Kelley K., et al. Alopecia diagnoses in patients presenting to a specialty alopecia clinic with pityriasis amiantacea. *Journal of the European academy of the dermatology and venereology*. 2023; 37 (2): e183-e185.
2. Verardino G. C., Azulay-Abulafia L., Macedo P. M., et al. Pityriasis amiantacea: Clinical-dermatoscopic features and microscopy of hair tufts. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 142-145.
3. Diaz-Perez J. A., Joyce J. C., Cibull T. L., et al. Development of Pityriasis Amiantacea after Valproic Acid Therapy. *International Journal of trichology*. 2018; 10 (5): 237-239.
4. Ettler J., Wetter D. A., Pittelkow M. R. Pityriasis amiantacea: a distinctive presentation of psoriasis associated with tumour necrosis factor- α inhibitor therapy. *Clin and Experiment Dermatol*. 2012; 37: 639-641.
5. Chin L. D., Parvinnejad N., Haber R. M. Pityriasis in dermatology: an updated review. *International Journal of dermatology*. 2021; 60: 141-158.

6. Finner A. M., Otberg N., Shapiro J. Secondary cicatricial and other permanent alopecias. *Dermatologic therapy*. 2008; 21 (4): 279-94.
7. George S. M. C., Taylor M. R., Farrant P. B. J. Psoriatic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015; 40 (7): 717-721.
8. Farrant P., Mowbray M., Sinclair R. D. *Dermatoses of the Scalp*. Rook's Textbook of Dermatology. John Wiley & Sons, Ltd. 2016; Ch. 107: 1-17. DOI: 10.1002/9781118441213.rtd0108.
9. Bruni F., Alessandrini A., Starace M., et al. Clinical and trichoscopic features in various forms of scalp psoriasis. *JEADV*. 2021; 35 (9): 1830-1837.
10. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова: Бином. Лаборатория знаний, 2012. Т. 1. 291-292 с. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice: in 3t / Klaus Wolf, Lowell A. Goldsmith, Steven I. Katz, et al.; trans. from English; general ed. academician A. A. Kubanova. M.: Panfilov Publishing House: Binom. Laboratory of Knowledge, 2012. vol. 1. 291-292 p..
11. Shiya C., Nomura Y., Fujita Y., et al. Psoriasis vulgaris with fibrokeratoma from pityriasis amiantacea. *JAAD Case Rep*. 2017; 3: 243-245.
12. Hussain W., Coulson I. H., Salman W. D. Pityriasis Amiantacea as the sole manifestation of Darier's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009; 34: 552-558.
13. Олисова О. Ю., Давидович М. И. Современные представления о себорейном дерматите. *Фарматека*. 2018; 5 (358): 7-12. Olishova O. Yu., Davidovich M. I. Modern concepts of seborrheic dermatitis. *Pharmateca*. 2018; 5 (358): 7-12.
14. Атлас трихоскопии. Дерматоскопия заболеваний волос и кожи головы. Пер. с англ. под ред. Овчаренко Ю. Харьков: Издательский дом «Харизма плюс», 2019. 507 с. Atlas of Trichoscopy. Dermoscopy in Hair and Scalp Disease. Transl from Engl. by Ovcharenko Yu. Har'kov: Izdatel'skiy dom "Harizma plus", 2019.
15. Abdel-Hamid I. et al. Pityriasis amiantacea: a clinical and etiologic study of 85 patients. *Int Journ of Dermatol*. 2003; 42: 260-264.
16. Bilgic O. Vemurafenib-induced pityriasis amiantacea: A case report. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016; 35: 329-331.
17. Amorim G. M., Fernandes N. C. Pityriasis amiantacea: a study of seven cases. *An Bras Dermatol*. 2016; 91 (5): 694-696.

Сведения об авторах:

Мураховская Екатерина Константиновна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, 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; murakhovskayaek@mail.ru
Сысоева Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, 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; dysser@yandex.ru

Ларионова Юлия Юрьевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии, 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; yuyularionova@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina K. Murakhovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, bld. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; murakhovskayaek@mail.ru

Tatyana A. Sysoeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, bld. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; dysser@yandex.ru

Yuliya Yu. Larioнова, Resident of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, bld. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; yuyularionova@yandex.ru

Поступила/Received 26.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 18.04.2024

Принята в печать/Accepted 22.04.2024

Роль витамина D и других витаминов в развитии и лечении иммуноопосредованных кожных заболеваний

Ф. И. Руснак

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, fedor_rusnak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2377-4992>

Резюме

Введение. Псориаз относят к системным иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям кожи, с частотой встречаемости 2-3%. Прием витаминов при псориазе ускоряет процессы заживления, нормализует обмен веществ, облегчает симптомы заболевания, улучшает состояние кожного покрова, волос и ногтей.

Цель работы. Показать роль витамина D в патогенезе различных кожных заболеваний, причем дефицит витамина D чаще отмечается у пациентов с атопическим дерматитом и псориазом, что предполагает важную роль витамина D в их патогенезе. Низкие уровни 25-гидроксивитамина D (транспортная форма витамина D, характеризующая обеспеченность им организма) встречаются при многочисленных дерматологических заболеваниях, в том числе и при псориазе. При нарушении всасывания и переваривания пищи, а также равновесия в составе микробной флоры кишечника (микробиота) в кровь поступают аллергены, способствующие развитию пищевой аллергии и атопического дерматита, а также, возможно, псориаза. Взаимодействие между кишечными бактериями и иммунной системой происходит на нескольких уровнях, и витамин D является важным посредником в этой динамике.

Заключение. Для предупреждения и успешного лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, включая псориаз, необходимо обеспечить физиологические потребности организма в витаминах A, E, D, C, B₁, B₆, B₉, B₁₂, PP. Витаминно-минеральные комплексы, используемые в виде напитков, не только восстанавливают витаминный статус организма, но и способствуют нормализации микробиоты кишечника, что отражается на здоровье кожи. При ее тяжелых поражениях (псориазе) с успехом применяется топический препарат витамина D — кальципотриол.

Ключевые слова: псориаз, атопический дерматит, витамины A, E, D, C, B, кальципотриол.

Для цитирования: Руснак Ф. И. Роль витамина D и других витаминов в развитии и лечении иммуноопосредованных кожных заболеваний. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 29-31. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.005>

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

The role of vitamin D and other vitamins in the development and treatment of immune-mediated skin diseases

Fedor I. Rusnak

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia, fedor_rusnak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2377-4992>

Abstract

Background. Psoriasis is classified as a systemic immune-mediated inflammatory skin disease, with a frequency of 2-3%. Taking vitamins for psoriasis accelerates the healing processes, normalizes metabolism, relieves the symptoms of the disease, improves the condition of the skin, hair and nails.

Objective. The role of vitamin D in the pathogenesis of various skin diseases has been shown, and vitamin D deficiency was more often observed in patients with atopic dermatitis and psoriasis, which suggests an important role of vitamin D in the pathogenesis of these common skin diseases. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (the transport form of vitamin D, which characterizes vitamin D availability) are found in numerous dermatological diseases, including psoriasis. The interaction between intestinal bacteria and the immune system occurs at several levels and vitamin D is an important mediator in this dynamic.

Conclusion. To prevent and successfully treat immuno-mediated inflammatory skin diseases, including psoriasis, it is necessary to ensure the physiological needs of the body in vitamins A, E, D, C, B₁, B₆, B₉, B₁₂, PP. Vitamin and mineral complexes used in the form of drinks not only normalize the vitamin status of the body, but also contribute to the normalization of the microbiota intestinal tract, which affects the health of the skin. In severe skin lesions — psoriasis, the topical vitamin D preparation calcipotriol is successfully used.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, vitamins A, E, D, C, B, calcipotriol.

For citation: Rusnak F. I. The role of vitamin D and other vitamins in the development and treatment of immune-mediated skin diseases. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 29–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.005>

Conflict of interests. Not declared.

Псориаз относят к системным иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям кожи с частотой встречаемости 2–3% [1]. Псориаз снижает качество жизни пациентов. К возможным этиологическим факторам относят аутоиммунные, генетические, гормональные, экологические и психосоматические [2].

Как известно, при псориазе для выведения токсинов используются энтеросорбенты (активированный уголь, полифепан), но вместе с токсинами они выводят и витамины. Поэтому прием витаминов А, Е, D, С, В₁, В₆, В₉, В₁₂, РР является важным моментом терапии, особенно у детей. Прием витаминов при псориазе ускоряет процессы заживления, нормализует обмен веществ, облегчает симптомы заболевания, улучшает состояние кожного покрова, волос и ногтей. Использование ретиноидов (витамин А) совместно с витамином Е в виде мази значительно улучшает состояние пораженной кожи. Существует много сведений о положительной динамике ее состояния после обеспечения организма витаминами С и группы В [3, 4].

При нарушении всасывания и переваривания пищи, а также равновесия в составе микробной флоры кишечника (микробиота), в кровь поступают аллергены, способствующие развитию пищевой аллергии и атопического дерматита, а также, возможно, и псориаза. В последнее время была доказана роль микробиоты в развитии аутоиммунных заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), астмы, атопического дерматита. Взаимодействие между кишечными бактериями и иммунной системой происходит на нескольких уровнях, и витамин D является важным посредником в этой динамике [5, 6].

Витамин D — это прогормональное вещество. Поступая с пищей или образуясь в коже под действием ультрафиолетовых лучей, витамин D в печени, а затем в почках последовательно превращается в гормональное вещество под названием «кальцитриол» (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25-(ОН)₂D), рецепторы к которому есть во всех тканях организма, в том числе и в иммунных клетках. Некоторые исследователи называют кальцитриол гормоном иммунной системы. За иммунный ответ, в том числе и на любой аллерген, отвечают Т-лимфоциты. Равновесие между Т1- и Т2-лимфоцитами контролируется через синтез цитокинов активным метаболитом витамина D — кальцитриолом. При недостаточном поступлении витамина D (гиповитаминоз D) равновесие между Т-лимфоцитами сдвигается в сторону преобладания Т2-лимфоцитов, что может привести к различным иммуноаллергическим реакциям на коже в виде атопического дерматита и псориаза [6].

Способность организма синтезировать для собственных нужд витамин D, в отличие от других витаминов, которые поступают только извне, доказывает его жизненную необходимость. Действительно, многие исследования, в том числе рандомизированные, доказали значение дефицита витамина D в развитии рака, аутоиммунной патологии, инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Низкие уровни 25-гидроксивитамина D (транспортная форма витамина D, которая характеризует обеспеченность им организма) встречаются при многочисленных дерматологических заболе-

ваниях [8]. В литературе обсуждается участие витамина D в патогенезе атопического дерматита и псориаза [4, 9].

Вот наиболее частые эффекты витамина D на структуры кожи:

- уменьшает производство цитокинов — сигнальных молекул, которые усиливают воспалительные реакции;
- участвует в регулировании клеточного цикла кожи, влияя на деление и дифференциацию кератиноцитов. Поддерживает здоровый цикл обновления кожи, препятствуя образованию ороговевшего слоя;
- укрепляет барьерную функцию кожного покрова и защищает его от ультрафиолетового излучения, снижая риск развития фотостарения и рака кожи;
- влияет на сохранение защитной липидной пленки и способствует синтезу естественных увлажняющих факторов кожи, помогая поддерживать ее гидратацию;
- предотвращает сухость и шелушение, улучшает текстуру и внешний вид кожи;
- способствует синтезу коллагена, восстанавливая упругость и эластичность кожи;
- активирует факторы роста и клетки иммунной системы, ускоряя заживление ран. Укрепляет иммунную защиту кожи, помогая противостоять инфекциям и воспалительным процессам [3].

Пероральное применение активных метаболитов витамина D давало неплохой эффект в лечении псориаза, но было ограничено таким побочным явлением, как гиперкальциемия. В настоящее время разработан и применяется топический синтетический аналог витамина D — кальцитриол, у которого способность вызывать повышение уровня кальция в крови значительно уменьшена. Применяется кальцитриол при различных формах псориаза с поражением кожи до 40% в течение 6–8 недель с хорошей эффективностью у 60–80% пациентов [10].

По рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2016 г., адекватные уровни витамина D (по уровню 25-гидроксивитамина D в крови) в организме соответствуют > 30 нг/мл, недостаточность определяется при уровне в сыворотке крови в пределах 20–30 нг/мл и дефицит — при содержании < 20 нг/мл [11]. Очень важно подобрать индивидуально профилактическую дозу витамина D: одному пациенту для поддержания витамина D в крови на уровне более 30 нг/мл достаточно 1000 МЕ, а другому может потребоваться доза до 10 000 МЕ. Чтобы восполнить дефицит витамина D в организме, недостаточно принимать только препараты витамина D. Необходимо также восстановить до нормы уровень в крови витаминов А, Е, С, В₁, В₆, В₉, В₁₂, РР, которые активно вовлечены в реализацию физиологических функций витамина D. В поддержании обеспеченности организма 13 основными витаминами хорошо зарекомендовали себя витаминно-минеральные комплексы в виде напитков [3, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для предупреждения и успешного лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, включая псориаз, необходимо обеспечить физиологические потребности организма в витаминах А, Е, D, С, В₁, В₆, В₉, В₁₂, РР. Витаминно-минеральные комплексы, используемые в виде напитков, не только нормализуют витаминный статус организма, но и способствуют нормализации микробиоты кишечника,

что отражается на здоровье кожи. При тяжелом поражении кожи — псориазе с успехом применяется топический препарат витамина D — кальцитриол. ЛВ

Литература/References

1. Napolitano M., Caso F., Scarpa R., Megna M., et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. Clin Rheumatol. 2016; 35 (8): 1893-1901. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>.
2. Lebowitz M. Psoriasis. Lancet. 2003; 361 (9364): 1197-1204. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12954-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12954-6).
3. Спиричев В. Б. Что могут витамины: Парадоксы правильного питания. М., 2011. 288 с.
Spirichev V. B. What can vitamins: Paradoxes of proper nutrition. М., 2011. 288 p. (In Russ.).
4. Матушевская Е. В., Комиссаренко И. А., Владимиров Е. В., Матушевская Ю. И. и др. Роль витамина D в профилактике патологии, ассоциированной с псориазом и метаболическим синдромом. Медицинский совет. 2022; 16 (3): 8-16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-8-16>.
Matushevskaya E. V., Komissarenko I. A., Vladimirova E. V., Matushevskaya Yu. I., Konev Yu. V., Levchenko S. V. The role of vitamin D in the prevention of pathology associated with psoriasis and metabolic syndrome. Meditsinskiy sovet. 2022; (3): 8-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-8-16>.
5. Mardaca G., Gerosa A., Paladin F., et al. Vitamin D and Microbiota: Is There a Link with Allergies? Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (8): 4288-4306.
6. Руснак Ф. И. Аллергия и витамины. Справочник руководителя дошкольного учреждения. 2023. Ноябрь. С. 21-23.
Rusnak F. I. Allergies and vitamins. Handbook of the head of a preschool institution. 2023. November. P. 21-23. (In Russ.).
7. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J. P. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. BMJ. 2014; 348: g2035: 1-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2035>.
8. Kechichian E., Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2018; 19 (2): 223-235. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>.
9. Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012; 166 (3): 505-510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10699.x>.
10. Петрова И. В., Раджабов Р. М., Абдулов А. Р. и др. Аналоги витамина D₃ в терапии больных псориазом. Клиническая фармакология. 2018; 4 (16): 49-54. DOI: 10.17816/RCF16449-54.
Petrova I. V., Radzhabov R. M., Abdulov A. R., et al. Synthetic analogs of vitamin D₃ in therapy of psoriasis. Klinicheskaya farmakologiya. 2018; 16(4): 49-54. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16449-54.
11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К. и др. Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации. М., 2016. 39 с.
Dedov I. I., Melnichenko G. A., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., et al. Vitamin D deficiency in adults: clinical recommendations. М., 2016. 39 p. (In Russ.).
12. Руснак Ф. И. Витамины и микронутриенты у детей с хроническими заболеваниями почек. Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 34-39.
Rusnak F. I. Vitamins and micronutrients in children with chronic kidney diseases. Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 34-39. (In Russ.).

Сведения об авторе:

Руснак Федор Иванович, д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; fedor_rusnak@mail.ru

Information about the author:

Fedor I. Rusnak, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; fedor_rusnak@mail.ru

Поступила/Received 11.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 11.04.2024

Принята в печать/Accepted 13.04.2024

Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом: клинический случай и обзор литературы

Р. В. Саранюк¹

Т. А. Гостева²

¹ Центр медицинских осмотров и профилактики, Курск, Россия, roman.saranuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

² Курчатовский центр современной медицины, Курчатов, Россия, ya-lisenok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>

Резюме

Введение. Инфантильные (младенческие) гемангиомы являются доброкачественной сосудистой опухолью, встречающейся преимущественно в детской популяции. Ее наличие может приводить не только к эстетическому дискомфорту, но и к грубым функциональным нарушениям. Этиология младенческих гемангиом не до конца изучена. Предполагается, что в основе развития данного новообразования лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушением архитектоники кровеносных сосудов вследствие мутации генов, отвечающих за процессы пролиферации тканей, либо как следствие антенатальной и/или перинатальной гипоксии. Несмотря на то что в некоторых случаях младенческие гемангиомы могут разрешаться самопроизвольно, вопрос об их терапии является актуальным и рассматривается в отношении каждого пациента индивидуально. На сегодняшний день первой линией терапии является прием бета-адреноблокатора — пропранолола с выраженным клиническим улучшением, но возможным развитием ряда побочных эффектов. Терапия инициируется в максимально ранние сроки, то есть в пролиферативной фазе развития инфантильной гемангиомы. Выбранный метод лечения должен быть максимально эффективным и не приводить к серьезным осложнениям и развитию побочных эффектов. Так как в литературе отсутствует единый подход к ведению таких пациентов, необходимо продолжать искать другие методы лечения инфантильной гемангиомы в зависимости от клинического и морфологического течения заболевания. **Заключение.** В данной статье представлен клинический случай инфантильной гемангиомы и результаты применения топического бета-адреноблокатора как альтернативный метод лечения для снижения риска развития побочных эффектов группы препаратов бета-адреноблокаторов.

Ключевые слова: инфантильная (младенческая) гемангиома, бета-адреноблокаторы, тимолол.

Для цитирования: Саранюк Р. В., Гостева Т. А. Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом: клинический случай и обзор литературы. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 32-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.006>

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

Experience with the successful use of topical beta-adrenoblockers in the treatment of infantile hemangiomas: a clinical case and review of the literature

Roman V. Saranyuk¹

Tatyana A. Gosteva²

¹ Center for Medical Examinations and Prevention, Kursk, Russia, roman.saranuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

² Kurchatov Center of Modern Medicine, Kurchatov, Russia, ya-lisenok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>

Abstract

Background. Infantile (infantile) hemangiomas are benign vascular tumors found predominantly in the pediatric population. Its presence can lead not only to aesthetic discomfort of the child, but also to gross functional disorders. The etiology of infantile hemangiomas is not

fully understood. It is assumed that the development of this neoplasm is based on abnormal proliferation of endothelial cells with disruption of the architectonics of blood vessels due to mutation of genes responsible for the processes of tissue proliferation, or as a consequence of antenatal and/or perinatal hypoxia. Despite the fact that in some cases infantile hemangiomas can resolve spontaneously, the question of their therapy is relevant and is considered in relation to each patient individually. To date, the first line of therapy is the administration of the beta-adrenoblocker propranolol, with marked clinical improvement, but possible development of a number of side effects. Therapy is initiated as early as possible, that is, during the proliferative phase of infantile hemangioma development. The chosen method of treatment should be as effective as possible and should not lead to serious complications and the development of side effects. Since there is no unified approach to the management of such patients in the literature, it is necessary to continue searching for other methods of infantile hemangioma treatment depending on the clinical and morphologic course of the disease.

Conclusion. This article presents a clinical case of infantile hemangioma and the results of topical beta-blocker use as an alternative treatment method to reduce the risk of side effects of the beta-adrenoblocker group of drugs.

Keywords: infantile hemangioma, b-adrenoblockers, timolol.

For citation: Saranyuk P. V., Gosteva T. A. Experience with the successful use of topical beta-adrenoblockers in the treatment of infantile hemangiomas: a clinical case and review of the literature. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 32-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.006>

Conflict of interests. Not declared.

В конце 1950-х годов будущий нобелевский лауреат J. W. Black открыл новый класс лекарственных средств — бета-адреноблокаторы, первым представителем которых стал пропранолол [1]. За более чем полвека существования данной группы лекарственных средств накоплен огромный опыт их применения в терапевтической практике, в частности, для лечения кардиологической патологии. Несмотря на это, бета-адреноблокаторы оказались эффективными и в дерматологии, в частности для лечения новообразований кожи сосудистого генеза. В данной статье представлен клинический случай успешного лечения младенческой гемангиомы с применением монотерапии топическими бета-адреноблокаторами, освещены возможные механизмы действия данной группы препаратов и перспективы применения при других заболеваниях кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители мальчика четырехмесячного возраста обратились с жалобами на образование в правой периаурикулярной

области диаметром 1 см, с четкими границами, красно-бордового цвета, возвышающееся над уровнем кожи. Кожа вокруг образования не изменена (рис. 1).

Пациент был направлен к дерматологу для уточнения диагноза и решения вопроса о хирургическом удалении образования. Диагноз: инфантильная (младенческая) гемангиома. Учитывая размер образования, локализацию процесса и возраст пациента, было принято решение о консервативном лечении с использованием топического неселективного бета-адреноблокатора тимолола в концентрации 0,5%. Тимолол для наружного применения был назначен в виде аппликаций однократно на ночь под окклюзионную лейкопластырную повязку. Препараты для системного применения, включая бета-адреноблокаторы, назначены не были. Через 5 месяцев терапии отмечается полное разрешение образования с очагом бледно-розового цвета с нечеткими границами диаметром 0,7 см (рис. 2).

При дерматоскопическом исследовании очага отмечается слабовыраженный сосудистый рисунок, неоднородный с очагами регресса сосудов (рис. 3).



Рис. 1. Младенческая гемангиома периаурикулярной области справа [предоставлено авторами] / Infantile periauricular hemangioma on the right side [provided by the authors]



Рис. 2. Очаг бледно-розового цвета на месте ранее существовавшего новообразования [предоставлено авторами] / A pale pink colored foci at the site of a preexisting neoplasm [provided by the authors]



Рис. 3. Слабовыраженный сосудистый рисунок с очагами регресса сосудов на месте ранее существовавшего новообразования [предоставлено авторами] / Weakly expressed vascular pattern with foci of vascular regression at the site of the existing neoplasm [provided by the authors]

ОБСУЖДЕНИЕ

Бета-адреноблокаторы представляют собой группу кардиологических препаратов преимущественно для длительного применения. В зависимости от фармакодинамических эффектов бета-адреноблокаторы подразделяются на неселективные, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы (пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, соталол), и кардиоселективные, блокирующие β_1 -адренорецепторы (бисопролол, ацебутолол, талинолол, атенолол, метопролол, бетаксолол) [2]. Эффекты бета-адреноблокаторов (антиангинальный, антиаритмический, гипотензивный, мембраностабилизирующий) обуславливают прямые показания к их использованию преимущественно для лечения сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, вторичная профилактика инфаркта миокарда, профилактика внезапной смерти у пациентов с удлинённым интервалом QT, хроническая сердечная недостаточность и т. д.) [1, 2].

Применение бета-адреноблокаторов в дерматологии также имеет огромный потенциал. Несмотря на то что использование бета-адреноблокаторов в дерматологии является терапией off-label, их применение показывает существенный терапевтический эффект при широком спектре заболеваний кожи. На сегодняшний день успешный опыт применения бета-адреноблокаторов был показан в наружной терапии младенческих гемангиом [3, 4], пиогенных гранулём [5–8], саркомы Капоши [9–12], хронических венозных язв [13–16]. Наиболее частыми лекарственными средствами, используемыми как в клинических, так и в научных исследованиях, являются неселективные бета-адреноблокаторы пропранолол в концентрациях 1–4% и тимолол в концентрации 0,5%.

Инфантильные (младенческие) гемангиомы являются наиболее распространёнными сосудистыми новообразованиями у детей [17]. Несмотря на то что данный тип опухолей является доброкачественным, младенческие гемангиомы могут вызвать эстетические и функциональные дефекты. Прием системного пропранолола на сегодняшний день является первой линией терапии младенческих гемангиом

[17] с выраженным клиническим улучшением, но возможным развитием ряда побочных эффектов, характерных для бета-адреноблокаторов. Топическая терапия ими может быть хорошей альтернативой системным препаратам с возможностью амбулаторного наблюдения пациентов и снижением риска развития системных побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы [18, 19].

Считается, что механизм действия бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом заключается в выраженной вазоконстрикции и снижении ангиогенеза за счёт ингибирования как фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), так и основного фактора роста фибробластов [17].

В ряде крупных метаанализов [20, 21] использование топического тимолола в концентрации 0,5% показало 91% разрешения патологического процесса, а также выраженный терапевтический эффект при локализации процесса в трудных анатомических областях (голова, шея, периорбитальная область) [22]. Несмотря на это был отмечен ряд побочных эффектов при применении топических бета-адреноблокаторов. Из самых распространённых можно выделить появление экземопоподобных высыпаний, изъязвлений, шелушения и эритемы, в то время как пероральный приём бета-адреноблокаторов вызывал желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна, брадикардию, артериальную гипотензию, гипогликемию и даже свистящее дыхание [21].

При сравнении эффективности методов лечения младенческих гемангиом было выявлено определённое преимущество топических бета-адреноблокаторов перед другими утверждёнными подходами к терапии данного состояния. Топический тимолол (0,5%) показал более выраженный терапевтический эффект и более высокий профиль безопасности по сравнению с лазерными методами удаления младенческих гемангиом [20]. Данный факт нельзя считать окончательным, т. к. разные исследования дают разные данные. В противовес вышесказанному утверждению в одном из исследований была показана более высокая эффективность импульсного лазера 595 нм по сравнению с топическим тимололом (0,5%) при его четырёхкратном нанесении [23]. Топический тимолол (0,5%) показал более высокую эффективность в терапии младенческих гемангиом по сравнению с местными глюкокортикостероидами высокой потенции (клобетазол) [24].

В представленном нами клиническом случае был использован неселективный бета-адреноблокатор тимолол в концентрации 0,5% в виде раствора для наружного применения. Нами было принято решение использовать раствор тимолола под окклюзионную повязку (лейкопластырная повязка) один раз в день в отличие от большинства исследований, в которых он применялся дважды в день [3, 4]. Такая кратность нанесения была выбрана в целях удобства и повышения комплаентности родителей пациента. Мы не можем с полной уверенностью сказать, повлияла ли данная кратность нанесения и используемая окклюзия на сроки разрешения образования, но они оказались меньше по сравнению с данными других исследований — 5 месяцев лечения по сравнению с 6–9 [3, 4]. В ходе лечения у пациента не было отмечено описанных побочных эффектов использования топических бета-адреноблокаторов. Отмечался хороший терапевтический ответ на проводимое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом является хорошей альтерна-

тивной хирургическим методам лечения данного состояния. Необходимы дальнейшие исследования для выявления наиболее эффективных режимов дозирования, условий и кратности нанесения топических бета-адреноблокаторов в лечении младенческих гемангиом. **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. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Андреев Д. А. Клиническая фармакология б-адреноблокаторов. РМЖ. 2005; 14: 932.
Kukes V. G., Sychev D. A., Andreev D. A. Clinical pharmacology of b-adrenoblockers. Breast cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 14: 932. (In Russ.)
2. Мартимьянова Л. А., Макиенко Н. В., Усань Н. Ю. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике. Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. Серия Медицина. 2008;16: 831.
Martimyanova L. A., Makienko N. V., Usan N. Yu. Beta-adrenoreceptor blockers in therapeutic clinic. Vestnik KhNU in. V. N. Karazina. Seriya meditsina. 2008;16: 831 (In Russ.)
3. Mashiah J., Kutz A., Rabia S. H., et al. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *Int J Dermatol.* 2017; 56: 148-153.
4. Al-Haddad C., El Salloukh N. A., El Moussawi Z. β -Blockers in the treatment of periocular infantile hemangioma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30: 319-325.
5. Oke I., Alkharashi M., Petersen R. A., Ashenberg A., Shah A. S. Treatment of ocular pyogenic granuloma with topical timolol. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135: 383-385.
6. Chiriac A., Birsan C., Podoleanu C., Moldovan C., Brzezinski P., Stolnicu S. Noninvasive treatment of pyogenic granulomas in young children with topical timolol and trichloroacetic acid. *J Pediatr.* 2016; 169: 322-322, 322.
7. Neri I., Baraldi C., Balestri R., Piraccini B. M., Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: an open-label study in 22 children. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: 117-120.
8. Gupta D., Singh N., Thappa D. M. Is timolol an effective treatment for pyogenic granuloma? *Int J Dermatol.* 2016; 55: 592-595.
9. Yen C.-F., Hsu C.-K., Lu C.-W. Topical betaxolol for treating relapsing paronychia with pyogenic granuloma-like lesions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: 143-144.
10. Gupta R., DeBord L., Dao H. Failed treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical timolol: case report and review of the literature. *Cureus.* 2019; 11: e6272.
11. Espadafor-Lopez B., Cuenca-Barrales C., Salvador-Rodriguez L., Ruiz-Villaverde R. Iatrogenic Kaposi's sarcoma successfully treated with topical timolol. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111: 176-178.
12. Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G., Vestita M. Topical timolol for Kaposi sarcoma: an innovation. *Australas J Dermatol.* 2018; 59: 340-341.
13. Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G., Vestita M. Classic and HIVrelated Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 153-155.
14. Thomas B., Kurien J. S., Jose T., Ulahannan S. E., Varghese S. A. Topical timolol promotes healing of chronic leg ulcer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017; 5: 844-850.
15. Vestita M., Bonamonte D., Filoni A. Topical propranolol for a chronic recalcitrant wound. *Dermatol Ther.* 2016; 29: 148-149.

16. Rai A. K., Janani K., Rai R. Efficacy of topical timolol versus saline in chronic venous ulcers: a randomized controlled trial. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019; 13: 18-23.
17. Novoa M., Baselga E., Beltran S., et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD006545.
18. Painter S. L., Hildebrand G. D. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 51-58.
19. Weibel L., Barysch M. J., Scheer H. S., et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33: 184-190.
20. Ng M. S. Y., Tay Y. K., Ng S. S., Foong A. Y. W., Koh M. J. Comparison of two formulations of topical timolol for the treatment of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34: 492-493.
21. Zheng L., Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2018; 310: 261-269.
22. Padula C., Nicoli S., Pescina S., Santi P. The influence of formulation and excipients on propranolol skin permeation and retention. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 1281673.
23. Mannschreck D. B., Huang A. H., Lie E., Psoter K., Puttgen K. Topical timolol as adjunct therapy to shorten oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36: 283-289.
24. Ying H., Zou Y., Yu W., et al. Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser. *J Dermatol.* 2017; 44: 660-665.

Сведения об авторах:

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

Гостева Татьяна Александровна, член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», терапевт, пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины»; Россия, 307250, Курская область, Курчатов, улица Энергетиков, 10; ya-lisenok@mail.ru

Information about the authors:

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

Tatyana A. Gosteva, Member of the Kursk regional public organization «Society of Integrative Dermatology», therapist, pulmonologist of the Limited Liability Company «Kurchatov Center of Modern Medicine»; 10 Energetikov Str., Kurchatov, Kursk region, 307250, Russia; ya-lisenok@mail.ru

Поступила/Received 28.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 26.01.2024

Принята в печать/Accepted 01.02.2024

Введение прикорма недоношенным детям

А. Ф. Киосов¹

А. Ю. Пищальников²

¹ Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, kiosow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, pau6277@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3289-9052>

Резюме

Введение. У недоношенных младенцев при определении времени введения прикорма следует ориентироваться на календарный и скорректированный возраст. Считается возможным начинать введение прикорма у недоношенных в 4–6 месяцев календарного возраста. Не следует делать это ранее 3 месяцев скорректированного возраста. Решающее значение для введения прикорма имеет время становления психомоторных навыков: ребенок хорошо удерживает туловище и голову, исчез рефлекс выталкивания, появились жевательные движения, младенец проявляет интерес к новой пище. При решении вопросов, связанных с введением прикорма недоношенным, необходимо использовать индивидуальный подход. Недоношенные младенцы часто отказываются от кормления, имеют низкий аппетит и большую избирательность в еде. Дети нуждаются в консультациях диетолога, невролога, гастроэнтеролога, логопеда, психолога. Недоношенным с бронхолегочной дисплазией, поражением нервной системы может потребоваться высококалорийное питание. При решении вопросов, связанных с выбором продуктов, последовательности и скорости введения прикорма недоношенным, следует ориентироваться на существующие рекомендации для доношенных детей. Продукты прикорма вводят с ложки до кормления грудью или молочной смесью. Прикорм вводят медленно и постепенно. Все виды прикорма начинают вводить с монокомпонентных продуктов. Возможна индивидуальная очередность введения. Всегда следует отслеживать переносимость. В настоящее время рекомендуется отдавать предпочтение прикормам промышленного производства для недоношенных детей. Такие прикормы изготавливаются из проверенного высококачественного сырья и соответствуют строгим гигиеническим требованиям безопасности, предъявляемым к детскому питанию. Прикормы промышленного приготовления имеют гарантированный состав, необходимую степень измельчения, обогащены витаминами и минеральными веществами.

Заключение. Начало введения прикорма у недоношенного ребенка сопряжено с риском избыточности или недостаточности питания. Вегетарианские прикормы опасны для недоношенных из-за развития дефицита питания. После введения прикорма таким детям следует продолжать грудное вскармливание.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, питание, прикорм, календарный возраст, скорректированный возраст.

Для цитирования: Киосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Введение прикорма недоношенным детям. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 36–41. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.007>

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

Introduction of complementary foods in premature infants

Andrey F. Kiosov¹

Aleksandr Yu. Pischalnikov²

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Chelyabinsk, Russia, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, kiosow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, pau6277@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3289-9052>

Abstract

Background. In premature infants, when determining the beginning of the introduction of complementary foods, it is necessary to focus on the calendar and corrected age. It is considered possible to begin the introduction of complementary foods in premature infants at 4–6 months of calendar age. Complementary foods should not be offered to premature infants earlier than 3 months of corrected age. The time of formation of psychomotor skills is crucial for the introduction of complementary foods: the child must hold the trunk and head well, the ejection reflex has disappeared, chewing movements have appeared, the baby shows interest in new food. When solving issues related to the introduction of complementary foods in premature infants, it is necessary to use an individual approach. Premature babies often refuse to feed, have a low appetite and are more selective in food. Children need advice from a nutritionist, neurologist, gastroenterologist, speech therapist, psychologist. In children with bronchopulmonary dysplasia, damage to the nervous system, high-calorie nutrition may

be required. In premature infants, when solving issues related to the choice of products, the sequence and speed of the introduction of complementary foods, it is necessary to focus on existing recommendations for full-term children. The beginning of the introduction of complementary foods in a premature baby is associated with the risk of excess or malnutrition. The complementary foods are introduced from a spoon before breastfeeding or formula feeding. Feeding is given slowly and gradually. All types of complementary foods are started with mono-component products. Individual order of introduction is possible. Tolerance should always be monitored. Currently, it is recommended to give preference to commercially produced complementary foods for premature infants. Such complementary foods are made from tested, high-quality raw materials and meet the strict hygienic safety requirements for infant nutrition. Commercially prepared complementary foods have a guaranteed composition, the necessary degree of grinding, and are enriched with vitamins and minerals.

Conclusion. Vegetarian complementary foods are dangerous for premature babies due to the development of nutritional deficiencies. After the introduction of complementary foods in premature infants, breastfeeding should be continued.

Keywords: premature baby, nutrition, complementary foods, calendar age, corrected age.

For citation: Kiosov A. F., Pischalnikov A. Yu. Introduction of complementary foods in premature infants. Lechaschi Vrach. 2024; 5 (27): 36-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.007>

Conflict of interests. Not declared.

В отечественной педиатрии под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка. Оптимальное введение прикорма является важным фактором формирования здоровья и снижения риска заболеваний у детей и подростков [1-3]. В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по введению прикорма недоношенным детям [1-6]. Для обобщения современных данных по организации прикорма у недоношенных был проведен обзор публикаций и баз данных eLibrary, PubMed, Embase, Cochrane Library и Web of Science с 2019 по 2024 год.

ВОЗРАСТ НАЧАЛА ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА НЕДОНОШЕННЫМ

В соответствии с методическими рекомендациями «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» от 2019 года рекомендуется вводить прикорм недоношенным по достижении календарного возраста 4-6 месяцев [1-4]. По зарубежным данным, возраст начала введения прикорма недоношенным составляет 5-8 месяцев календарного возраста или 3 месяца скорректированного возраста [6, 7], который рассчитывают путем уменьшения календарного возраста на срок недоношенности ребенка [1, 3-6]. Календарный и скорректированный возраст начала введения прикорма экстремально, очень, умеренно и поздним недоношенным детям представлен в таблице.

Как видно из таблицы, у рожденных на сроке гестации от 28 до 36 недель скорректированному возрасту 3 месяца соответствует календарный возраст 4-6 месяцев. У недоношенных со сроком гестации менее 28 недель скорректированный возраст 3 месяца соответствует календарному возрасту 6-7,5 месяцев. Таким образом, отечественные и зарубежные рекомендации по срокам введения прикорма в зависимости от календарного и скорректированного возраста недоношенного ребенка принципиально не противоречат друг другу. Однако в настоящее время считается, что скорректированный возраст 3 месяца является основным критерием для определения времени начала введения прикорма в большой группе недоношенных детей [3-6].

КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА К ВВЕДЕНИЮ ПРИКОРМА

Следует помнить, что скорректированный и календарный возраст — это только ориентировочные, но не обязательные критерии для определения времени начала прикорма у недоношенных младенцев [3-6]. Решающее значение имеет время становления психомоторных навыков. Критерии готовности недоношенного к введению прикорма: ребенок хорошо удерживает туловище и голову в положении сидя, исчез рефлекс выталкивания, появились жевательные движения, младенец берет в рот предметы, пальцы, проявляет интерес к новой пище, наклоняет голову вперед и открывает рот, делает жевательные движения [1-6]. Для успешного введения прикорма должно быть не менее 2-3 навыков. Как правило, у недоношенных именно по достижении 3 месяцев скорректированного возраста появляются необходимые психомоторные навыки для начала прикорма [3, 5, 6].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ПРОДУКТОВ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ

Принципы введения прикорма недоношенным такие же, как и доношенным детям. Продукты прикорма вводят с ложечки до кормления грудью или молочной смесью. Прикорм вводят медленно и постепенно. Все виды прикорма начинают вводить с монокомпонентных продуктов. Возможна индивидуальная очередность введения. Продукты прикорма можно вводить в несколько кормлений. Новый продукт следует давать в первой половине дня. Всегда следует отслеживать переносимость. Новые продукты не вводят, если ребенок болен. В продукты прикорма не должны добавляться соль и сахар [1-6].

Начинают введение прикорма недоношенным с детской безмолочной каши. Каши разводят грудным молоком или смесью, которую получает ребенок. В начале используются каши из одного вида крупы. Начинают прикорм с безглютеновой каши: рисовой, гречневой или кукурузной. В дальнейшем вводятся крупы, содержащие глютен, и мультизлаковые каши [1-5]. Нецелесообразно у недоношенных использовать жидкие или готовые к употреблению каши. Каша, готовая к употреблению, — продукт, который уже приготовлен на производстве с водой, молоком, йогуртом или другими жидкостями. У готовых жидких каш низкая пищевая и энергетическая ценность [1, 2, 7].

Таблица. **Календарный и скорректированный возраст начала прикорма недоношенных [таблица составлена авторами] /**
 Calendar and corrected age of complementary feeding initiation in preterm infants [table compiled by the authors]

Группы недоношенных и гестационный возраст при рождении		Срок недоношенности*	Возраст начала введения прикорма недоношенному ребенку	
			Календарный возраст	Корректированный возраст**
Экстремально/ крайне недоношенные (менее 28 недель)	22 недели	18 недель (4 месяца 2 недели)	7 месяцев 2 недели	3 месяца
	23 недели	17 недель (4 месяца 1 неделя)	7 месяцев 1 неделя	3 месяца
	24 недели	16 недель (4 месяца)	7 месяцев	3 месяца
	25 недель	15 недель (3 месяца 3 недели)	6 месяцев 3 недели	3 месяца
	26 недель	14 недель (3 месяца 2 недели)	6 месяцев 2 недели	3 месяца
	27 недель	13 недель (3 месяца 1 неделя)	6 месяцев 1 неделя	3 месяца
Очень недоношенные (28-31/7 недель)	28 недель	12 недель (3 месяца)	6 месяцев	3 месяца
	29 недель	11 недель (2 месяца 3 недели)	5 месяцев 3 недели	3 месяца
	30 недель	10 недель (2 месяца 2 недели)	5 месяцев 2 недели	3 месяца
	31 неделя	9 недель (2 месяца 1 неделя)	5 месяцев 1 неделя	3 месяца
Умеренно недоношенные (32-33/7 недель)	32 недели	8 недель (2 месяца)	5 месяцев	3 месяца
	33 недели	8 недель (1 месяц 3 недели)	4 месяца 3 недели	3 месяца
	34 недели	6 недель (1 месяц 2 недели)	4 месяца 2 недели	3 месяца
Поздние недоношенные (34-36/7 недель)	35 недель	5 недель (1 месяц 1 неделя)	4 месяца 1 неделя	3 месяца
	36 недель	4 недели (1 месяц)	4 месяца	3 месяца

Примечание. * Срок недоношенности = 40 недель минус гестационный возраст при рождении; ** скорректированный возраст = календарный возраст минус срок недоношенности.

Овощной прикорм должен предлагаться недоношенному ребенку позже зернового в связи с низкой пищевой ценностью [1, 3-5]. Овощное пюре вводится в 5-6 месяцев календарного возраста. Следует отдавать предпочтение овощам с нежной клетчаткой, например, кабачкам, цветной капусте, брокколи. Вначале пюре должно состоять из одного вида овощей. Далее целесообразно использовать комбинацию из 3-4 овощей. В 6 месяцев ребенок может получать несколько видов каш и овощей. В кашу добавляют сливочное масло, в овощное пюре – растительное [1-4].

Мясное пюре в питание недоношенных вводят в 5,5-6 месяцев календарного возраста. Мясное пюре необходимо недоношенному в качестве источника гемового железа. С 7,5-8 месяцев календарного возраста мясное пюре можно заменить рыбой до двух раз в неделю, используя тунец, треску, пикшу, судак.

Желток начинают вводить с 7-8 месяцев календарного возраста. В начале предлагают 1/8 часть желтка 2 раза в неделю, затем постепенно количество желтка увеличивают до 1/3 части к 8-9 месяцам и половине желтка к году [1-5].

Неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, йогурт, биолакт) дают недоношенным не ранее 8 месяцев календарного возраста (не более 200 мл). Детский творог вводится с 8-9 месяцев жизни, начиная с 5 г и постепенно доводя до 50 г в сутки (но не более). Неадаптированные кисломолочные продукты вводятся в питание недоношенных только после отмены гиперкалорийных продуктов [1-4].

В календарном возрасте 8-9 месяцев жизни гомогенизированные и пюреобразные продукты следует постепенно заменить на мелкоизмельченные. После 8 месяцев календарного возраста ребенку необходимо предлагать кусочки пищи, начиная с маленьких и мягких кусочков яблока или банана. С 8-9 месяцев жизни рацион недоношенного ребенка

дополняют хлебом или несладким печеньем. В этом возрасте можно вводить овощной суп на мясном бульоне. Примерно к 12-18 месяцам календарного возраста ребенок может быть готов к переходу на общий стол [1, 2, 4].

Соки и фруктовые пюре можно вводить только после всех основных видов прикорма из-за низкой пищевой ценности [1-5]. Фруктовое пюре рекомендовано детям в качестве десерта. Суточный объем сока – не более 80-100 мл. Большой объем сока может быть фактором риска избыточной массы тела. Не нужно предлагать сок ребенку между приемами пищи из-за опасности развития кариеса зубов. Следует помнить, что ребенку необходимо чистить зубы после введения прикорма [1-4].

Цельное коровье молоко на первом году жизни у детей не используется [1-7]. На втором году жизни у недоношенных вместо коровьего молока целесообразно использовать детские молочные формулы 3 и 4, которые дополняют рацион ребенка питательными веществами и микронутриентами [1-3]. Отечественным производителем детского питания выпускается молочный напиток Нутрилак Премиум 3 для детей старше 12 месяцев и Нутрилак Премиум 4 – старше 18 месяцев [8]. Детям, получающим прикорм, следует предлагать воду, так как продукты прикорма в отличие от грудного молока и адаптированных смесей содержат меньше воды. Младенцам дают специализированную детскую или кипяченую воду небольшими порциями между кормлениями до 150-200 мл в сутки [1-3, 9].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИКОРМОВ ДОМАШНЕГО И ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Прикормы домашнего приготовления помогают детям узнавать естественный вкус продуктов и могут облегчить адаптацию ребенка к общему столу. Если родители решили готовить блюда прикорма сами, важно, чтобы они удостоверились

в высоком качестве используемых продуктов. Следует помнить, что в муке и крупах может содержаться недостаточное количество минеральных веществ, железа и витаминов. В процессе приготовления домашних блюд происходит потеря витаминов группы В, витаминов С, А, РР, железа. Чем дольше идет варка, тем выше потери витаминов. Предпочтительным методом приготовления прикорма в домашних условиях является варка продуктов на пару [1-6].

В настоящее время рекомендуется отдавать предпочтение прикормам промышленного производства для недоношенных детей. Такие прикормы изготавливаются из проверенного высококачественного сырья и соответствуют строгим гигиеническим требованиям безопасности, предъявляемым к детскому питанию. Прикормы промышленного приготовления имеют гарантированный состав, необходимую степень измельчения, обогащены витаминами и минеральными веществами [1-4, 7, 8, 10].

Продукция промышленного производства может выпускаться в стеклянных, жестяных баночках, а также в мягкой упаковке «пауч» [1, 2, 7, 10]. Детям грудного возраста не следует разрешать сосать питание непосредственно через насадку пауча. Сосание из пауча препятствует обучению навыкам приема пищи с ложки, может привести к переданию, способствовать нарушению прикуса и роста зубов [1, 7]. Следует информировать родителей, что прикорм должен предлагаться ребенку с ложечки [1-5, 7].

Линейка детских каш «Нутрилак» представлена продуктами из цельного зерна. Каши из такого зерна не нужно обогащать дополнительно в отличие от инстантных детских каш из глубоководной муки злаков. Пищевые волокна из оболочки зерна помогают регулярной работе пищеварительной системы ребенка и росту полезных бактерий в кишечнике. Низкоаллергенные безмолочные гречневая и рисовая каши подходят для первого прикорма. Учитывая возраст ребенка и его предпочтения, консистенцию каши можно менять, добавляя большее или меньшее количество воды. Отсутствие в кашах сахара и соли способствует формированию у ребенка правильных вкусовых привычек [1, 8, 10].

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ С ДИСФАГИЕЙ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Недоношенные часто имеют дисфагию и большую избирательность в еде. Многочисленные процедуры, которые были у недоношенного в стационаре, могут приводить к затруднениям при вскармливании и введении прикорма. У таких детей не развито чувство голода и его удовлетворения, имеются проблемы с сосанием, жеванием, глотанием. У младенцев часто возникает негативизм на прикосновения в области лица и рта. Ребенок быстро устает, часто давится и кашляет во время еды. Ребенок может полностью отказываться от приема пищи. Наибольшие сложности возникают у детей, которых в анамнезе кормили через зонд, применяли интубацию и санацию. После выписки из стационара около 15% недоношенных младенцев нуждаются в энтеральном питании через зонд. Проблемы с питанием и введением прикорма наиболее часто возникают у недоношенных с гестационным возрастом менее 30 недель, а также перенесших различные заболевания после рождения [1-6].

Недоношенным с дисфагией, неврологическими нарушениями необходим постуральный менеджмент. Для кормления требуется кресло со столиком, подголовником и упорами для головы и тела, держателем для ног. При нарушении глотания можно использовать более густое питание, которое легче проглотить. Поощряются совместные приемы пищи с семьей. Введение прикорма часто провоцирует возникновение рвотного рефлекса у недоношенных детей. Для профилактики аспирации кормление ребенка проводят в вертикальном положении. После приема пищи следует удерживать головной конец в возвышенном положении в течение 20-30 минут. Необходимо обучать родителей методам профилактики аспирации [3-5].

Детям с бронхолегочной дисплазией, белково-энергетической недостаточностью, поражением нервной системы может потребоваться длительное применение лечебного высококалорийного питания. Детям на грудном вскармливании может назначаться обогатитель грудного молока, а при смешанном и искусственном вскармливании используются смеси для недоношенных. Родители должны знать, что ребенку может потребоваться длительное использование лечебных продуктов [1-6].

Недоношенные с затруднениями во вскармливании и (или) с сопутствующими заболеваниями нуждаются в междисциплинарном наблюдении. Необходимы консультации диетолога, невролога, гастроэнтеролога, логопеда, психолога. Многим младенцам требуется выполнение активных и пассивных ороторных упражнений. Наиболее часто в таких упражнениях нуждаются дети на искусственном и смешанном вскармливании. Количество грудного молока в питании недоношенного ребенка после введения прикорма значительно уменьшается, что может приводить к дефициту питательных веществ, задержке постнатального роста или отказу от грудного вскармливания. При введении прикорма недоношенным следует продолжать поддерживать и грудное вскармливание. Родители должны быть проинформированы о важности сохранения грудного вскармливания после введения прикорма [1-7].

У недоношенных и детей с задержкой внутриутробного и постнатального роста часто возникают дисфункции пищеварения. При коликах и запорах можно использовать кисломолочные смеси. В процессе молочнокислого брожения в продукте снижается содержание лактозы, происходит ферментация молочного белка, появляются постбиотики – метаболиты заквасочных бактерий. Все это облегчает переваривание и усвоение питания, а также положительно влияет на кишечную микробиоту. Кисломолочная смесь Нутрилак Премиум Кисломолочный содержит заквасочный штамм молочнокислых бактерий *Str. thermophilus* ТН-4 и два пробиотических штамма *B. lactis* BB12 и *L. rhamnosus* GG (LGG). Кисломолочная смесь используется в комбинации со смесью для недоношенных детей Нутрилак Премиум Пре, что позволяет обеспечить потребности недоношенного и маловесного ребенка в нутриентах и одновременно купировать расстройства пищеварения. Жировой компонент смесей Нутрилак Премиум Кисломолочный и Нутрилак Премиум Пре содержит натуральный молочный жир, а не пальмовое масло, это важно для усвоения кальция, полиненасыщенных жирных кислот и профилактики плотного редкого стула у таких детей [1-4, 8, 11].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕДИАТРА И РОДИТЕЛЕЙ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Педиатр должен проводить оценку психомоторных навыков и отслеживать динамику роста недоношенного и маловесного ребенка по таблицам и графикам T. Fenton и Intergrowth-21st. Недоношенным может потребоваться общий анализ крови и исследование биохимических показателей белкового обмена. Следует также определять уровни ферритина, фосфора, ионизированного кальция и 25(OH) витамина D. Все изменения в питании ребенка должны сопровождаться расчетами содержания нутриентов, в первую очередь белка и калорий. В обсуждении вопросов питания младенца семья должна принимать активное участие. Консультирование семьи по вопросам прикорма поможет снизить риск развития недостаточности или избыточности питания у младенцев [1-6, 11].

ВЕГЕТАРИАНСКИЙ И ВЕГАНСКИЙ ПРИКОРМ У НЕДОНОШЕННЫХ

Родители нередко обращаются к педиатрам с вопросами об альтернативных вариантах прикорма на основе вегетарианства и веганства. Медицинские сообщества выступают против альтернативных методов введения прикорма. Связано это с угрозой возникновения дефицита питательных веществ и неблагоприятных последствий [5, 12, 13]. К неблагоприятным последствиям альтернативного прикорма относят недостаточность питания, анемию, рахит, когнитивные нарушения. Педиатр и диетолог должны объяснять родителям опасность вегетарианства и веганства для детей. В семьях вегетарианцев следует тщательно контролировать нутритивный статус и рост детей [1, 2, 5, 6, 12, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У недоношенных младенцев ориентировочным критерием для определения момента введения прикорма является скорректированный возраст 3 месяца. Этот критерий применим ко всем недоношенным разных сроков гестации. Решающее значение при определении времени введения прикорма имеет наличие у недоношенного ребенка психомоторных навыков. При решении вопросов о выборе продуктов, последовательности и скорости введения прикормов недоношенным следует ориентироваться на существующие рекомендации для доношенных детей. Недоношенные часто имеют плохой аппетит и большую избирательность в еде, поэтому им необходимы консультации диетолога, невролога, гастроэнтеролога, логопеда, психолога. К недоношенным с бронхолегочной дисплазией, поражением нервной системы, белково-энергетической недостаточностью требуется индивидуальный подход при решении вопросов организации прикорма. Активное участие в обсуждении питания недоношенного ребенка должны принимать родители и семья. При введении прикорма недоношенным следует контролировать поступление макроэлементов, микроэлементов и витаминов, а после его введения следует продолжать грудное вскармливание. Вегетарианский и веганский прикорм представляет серьезную опасность для здоровья недоношенного ребенка из-за риска развития дефицита питания. **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. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2019. 156 с.
Program of optimization of infant feeding for the first year of life in the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. M., 2019. 156 p. (In Russ.)
2. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство. Под ред. В. А. Тутеляна, Д. Б. Никитюка. М.: ГЕОТАР-медиа, 2020. 656 с.
Nutriciology and clinical dietetics: national guide / Edited by V. A. Tutelyan, D. B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-media, 2020. 656 p.
3. Ведение недоношенных детей после выписки из стационара (3-й этап выхаживания): методические рекомендации. Авт.-сост. Федорова Л. А., Сафронова Л. Н., Иова А. С. и др. М.: редакция журнала StatusPresens, 2023. 160 с.
Management of premature infants after discharge from the hospital (3rd stage of nursing): methodological recommendations. Author-composer. Fedorova L. A., Safronova L. N., Iova A. S. et al. Moscow: editorial office of the StatusPresens journal, 2023. 160 p. (In Russ.)
4. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке за детьми, родившимися недоношенными: методическое пособие. Белоусова Т. В., Скворцова В. А., Андрушина И. В. и др. М., 2021. 103 с.
Skvortsova V. A., Belousova T. V., Andrushina I. V., Ukrainsev S. E., Zenkova K. I. Providing continuity in medical care for preterm infants after discharge from children's hospital. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2022; 10 (3): 44-54. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54>
5. Baldassarre M. E., Panza R., Cresi F., et. al. Complementary feeding in preterm infants: a position paper by Italian neonatal, paediatric and paediatric gastroenterology joint societies. Italian Journal of Pediatrics. 2022; 48: 143-157.
6. Liotto N., Cresi F., Beghetti I., et al. Complementary feeding in preterm infants: a systematic review. Nutrients. 2020; 12: 1-13.
7. Коммерческие продукты для питания детей грудного и раннего возраста в Европейском регионе ВОЗ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. 95 с.
Commercial foods for infants and young children in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. 95 P.
8. Компания «Инфаприм». Личный информационный портал врача. Справочник. 2024. [доступ 04 апреля 2024] Адрес: <https://nutrilak.com/doctors>.
Infaprim Company. Personal information portal of the doctor. Directory.2024. [accessed April 04, 2024] Address: <https://nutrilak.com/doctors>.
9. Куисов А. Ф., Пищальников А. Ю. Допаивание водой детей грудного возраста. Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 92-95.

- Kiosov A. F., Pischalnikov A. Yu. Supplementation of infants with water. *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 92-95. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.014
10. Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) от 9 октября 2013 года № 67. Technical Regulation of the Customs Union "On the Safety of Milk and Milk Products" (TR CU 033/2013) dated October 9, 2013 No. 67.
11. Киосов А. Ф. Питание доношенных детей с задержкой внутриутробного роста. *Лечащий Врач*. 2019; 12: 49-52.
Kiosov A. F. Nutrition of children with delay of four domestic growth. *Lechaschi Vrach*. 2019;(12):49-52. (In Russ.)
12. Bivi D., Di Chio T., Geri F., et al. Raising children on a vegan Diet: parent's opinion on problems in everyday life. *Nutrients*. 2021; 13: 1-14.
13. Baldassarre M. E., Panza R., Farella I., Posa D., Capozza M., Di Mauro A., et al. Vegetarian and vegan weaning of the infant: how common and how evidence-based? A population-based survey and narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 1-17.

Сведения об авторах:

Киосов Андрей Федорович, к.м.н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 2»; 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18; доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; kiosow@mail.ru

Пищальников Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; pau6277@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey F. Kiosov, Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; kiosow@mail.ru

Aleksandr Yu. Pischalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; pau6277@yandex.ru

Поступила/Received 14.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 12.04.2024

Принята в печать/Accepted 15.04.2024

Первичная инвалидность детей в Астраханской области: анализ статистических данных за 2018-2022 гг.

А. А. Антонова¹

Е. Б. Стародубова²

А. А. Светличкина³

С. И. Степанова⁴

Е. О. Бобырь⁵

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, fduecn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

² Главное бюро медико-социальной экспертизы по Астраханской области, Астрахань, Россия, elena.S0204@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8392-903X>

³ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Астраханской области, Астрахань, Россия, svetlichkina_15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6337-6935>

⁴ Медицинский информационно-аналитический центр, Астрахань, Россия, strel151168@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0388-4997>

⁵ Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой, Астрахань, Россия, bobyry@odkb30.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0672-9091>

Резюме

Цель исследования. Анализ региональной специфики первичной детской инвалидности для целенаправленной разработки профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ первичной детской инвалидности и ее структуры в Астраханской области за 2018-2022 годы. Исследование выполнено в Астрахани по результатам отчетной документации главного бюро медико-социальной экспертизы Астраханской области.

Результаты проведенного анализа данных показали увеличение числа детей-инвалидов за исследуемый период. В динамике за 5 лет отмечается уменьшение числа детей, необоснованно направленных на медико-социальную экспертизу ($p = 0,041$): в 2022 г. — 88%, в 2021 г. — 86,5%, в 2020 г. — 89,9%, в 2019 г. — 77,8%, в 2018 г. — 75%. Среди причин первичной инвалидности преобладают психические болезни и расстройства поведения. Выявлено возрастание числа детей с диагнозами из этой группы заболеваний за проанализированный период. На втором месте в структуре инвалидности находится патология нервной системы, на третьем — врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения. Интенсивный показатель первичной детской инвалидности по психическим расстройствам и расстройствам поведения увеличивается, а снижается по заболеваниям, обусловленным новообразованиями, расстройствами мочеполовой системы и системы кровообращения. В 2022 г. большая доля инвалидов выявлена среди детей 4-7 лет, далее по убыванию — 0-3 года, 8-14 лет, 15 лет и более.

Заключение. Проведенный анализ позволит сформировать целевые направления в разработке и внедрении профилактических и восстановительных мероприятий для детей-инвалидов, а также реализации превентивных мер с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: дети-инвалиды, первичная инвалидность, структура инвалидности, здоровье детей.

Для цитирования: Антонова А. А., Стародубова Е. Б., Светличкина А. А., Степанова С. И., Бобырь Е. О. Первичная инвалидность детей в Астраханской области: анализ статистических данных за 2018-2022 гг. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 42-47. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.008>

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

Primary disability of children in the Astrakhan region: analysis of statistical data for 2018-2022

Alyona A. Antonova¹

Elena B. Starodubova²

Anastasiya A. Svetlichkina³

Svetlana I. Stepanova⁴

Evgeniya O. Bobyr⁵

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, fduen-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

² The Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Astrakhan region, Astrakhan, Russia, elena.S0204@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8392-903X>

³ Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Astrakhan region, Astrakhan, Russia, svetlichkina_15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6337-6935>

⁴ Medical Information and Analytical Center, Astrakhan, Russia, strel151168@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0388-4997>

⁵ Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, bobyr@odkb30.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0672-9091>

Abstract

Background. Analysis of the regional specifics of primary childhood disability for the targeted development of preventive measures.

Materials and methods. A systematic analysis of primary childhood disability and its structure in the Astrakhan region for 2018-2022 was carried out. The study was conducted in Astrakhan based on the results of reporting documentation from the main bureau of medical and social examination of the Astrakhan region.

Results. The results of the data analysis showed an increase in the number of disabled children during the study period. Over 5 years, there has been a decrease in the number of children unreasonably referred for medical and social examination ($p = 0.041$): in 2022 – 88%, in 2021 – 86.5%, in 2020 – 89.9%, in 2019 – 77.8%, in 2018 – 75%. Among the causes of primary disability, mental illness and behavioral disorders predominate. An increase in the number of children diagnosed with this group of diseases over the analyzed period was revealed. In second place in the structure are pathologies of the nervous system, in third place are congenital anomalies, deformations and chromosomal disorders. The intensive rate of primary childhood disability for mental disorders and behavioral disorders is increasing; decreases – for diseases caused by neoplasms, disorders of the genitourinary system and the circulatory system. In 2022, a large proportion of disabled children were identified among children aged 4-7 years, then in descending order – 0-3 years, 8-14 years, 15 years and more.

Conclusion. The analysis will allow us to formulate target directions in the development and implementation of preventive and restorative measures for children with disabilities, as well as the implementation of preventive measures, taking into account regional characteristics.

Keywords: disabled children, primary disability, structure of disability, children's health.

For citation: Antonova A. A., Starodubova E. B., Svetlichkina A. A., Stepanova S. I., Bobyr E. O. Primary disability of children in the Astrakhan region: analysis of statistical data for 2018-2022. *Lechaschi Vrach*. 2024; 5 (27): 42-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.008>

Conflict of interests. Not declared.

Здоровье детского контингента на протяжении многих десятилетий неизменно остается одним из важнейших показателей здоровья населения страны и нации в целом [1-4]. Ключевыми критериями, позволяющими составить представление о состоянии здоровья детей, являются рождаемость, смертность и инвалидность. Детская инвалидность влечет за собой негативные последствия в отношении дальнейшей реализации потенциала ребенка, его социализации и выполнения им в дальнейшем бытовой, общественной и профессиональной деятельности [5-7].

Необходимо отметить, что уровень инвалидности также характеризует эффективность работы не только системы здравоохранения, но и социальных служб, государственных и негосударственных структур, занятых оказанием помощи детям-инвалидам, и отражает эффективность профилактических, просветильских и реабилитационных программ, целью которых является снижение частоты встречаемости инвалидизирующих патологий среди населения [5, 8].

Несмотря на активные меры, предпринимаемые государством и Министерством здравоохранения России для профилактики роста инвалидности, на протяжении последнего десятилетия отмечается рост показателя инвалидизации детского населения. По официальным данным Росстата на 2023 г., показатель общей численности детей, признанных в нашей стране инвалидами, составляет 722 тыс. человек, при этом наибольшую категорию среди них составляют дети 8-18 лет – 525 тыс. человек. За последние 10 лет численность детей, впервые признанных инвалидами, увеличилась на 10,4% (2013 г. – 70 734, 2022 г. – 78 949 человек) с учетом ежегодного неуклонного роста [9].

Динамика показателей заболеваемости и инвалидности имеет свою специфику в зависимости от социальных, климатических, экологических и других факторов, воздействующих на население в различных регионах, что делает актуальной необходимость их изучения и контроля [10, 11]. Показатели, характеризующие уровень инвалидизации детского населения в Астраханской области, демонстрирует снижение доли детей-инвалидов по отношению к общей их

численности в Южном федеральном округе (2015 г. — 8,9%, 2023 г. — 6,24%) [9].

Таким образом, изучение региональных особенностей инвалидности позволит структурировать данные о ее причинах и факторах риска, а также модернизировать систему мер для снижения распространенности детской инвалидности как на региональном, так и на общегосударственном уровне.

Целью данной работы было проанализировать региональную специфику первичной детской инвалидности для целенаправленной разработки профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в Астрахани. Изучена первичная инвалидность детей в возрасте до 18 лет за 2018–2022 годы. За период наблюдения выполнен сравнительный анализ структуры классов болезней (относительные показатели, %), которые стали причиной инвалидности детей. Статистическая обработка материалов осуществлена посредством пакета статистических программ Statistica 6.1 (StatSoft Russia, Россия), а также Microsoft Excel, версия 16.68 (Microsoft Corporation, США). Проверка выборки на нормальность распределения проводилась по критериям Колмогорова — Смирнова ($n > 50$) и Шапиро — Уилка ($n < 50$).

Для сравнения показателей в двух независимых выборках при нормальном распределении данных использовался непарный *t*-критерий Стьюдента, при асимметричном распределении данных — непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. При сравнении независимых более чем двух выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Число детей, признанных инвалидами, за период наблюдения увеличилось при сравнении результатов на его начало и конец, причем эти отличия статистически значимы:

в 2018 г. — 367 (75%), а в 2022 г. — 440 человек (88%) ($p = 0,045$). Отмечается уменьшение на 3,1% ($p = 0,021$) численности детей, первично освидетельствованных в 2022 г., по сравнению с 2018 г. (табл. 1).

Процент установления категории «ребенок-инвалид» первично из числа направленных на освидетельствование с этой целью среди детского населения в 2022 году составил 88%, в 2021 г. — 86,5%, в 2020 г. — 89,9%, в 2019 г. — 77,8%, в 2018 г. — 75%. Различия в относительных показателях статистически значимы при сравнении 2018 г. и 2022 г. ($p = 0,041$), что свидетельствует о снижении числа детей, необоснованно направленных на медико-санитарную экспертизу (МСЭ).

За период наблюдения в качестве преобладающей причины первичной детской инвалидности первое ранговое место заняли психические болезни и расстройства поведения (ПБиРП; 2018 г. — 27,2%, 2019 г. — 23,1%, 2020 г. — 33,6%, 2021 г. — 35,6%, 2022 г. — 38,2%). При этом отмечается достоверный рост числа детей с диагнозами из данной группы ($p < 0,05$). На второй позиции оказалась патология нервной системы, на третьей — врожденные аномалии (табл. 2). Статистически значимых различий в динамике структуры инвалидности по этим группам за период наблюдения выявлено не было.

Рост уровня интенсивного показателя (ИП) в 2022 г. по сравнению с показателями 2020 г. выявлен по следующим нозологиям: ПБиРП (2020 г. — 6,5, 2022 г. — 7,4) ($p > 0,05$), болезни костно-мышечной системы (КМС, в 2020 г. — 1,0, 2022 г. — 1,2) ($p > 0,05$), болезни желудочно-кишечного тракта (в 2020 г. — 0,1, 2022 г. — 0,3) ($p > 0,05$), эндокринные заболевания (2020 г. — 2,2, 2022 г. — 2,3) ($p > 0,05$), заболевания глаза и его придаточного аппарата (болезни глаз) (2020 г. — 0,3, 2022 г. — 0,4) ($p > 0,05$). Однако различия оказались статистически незначимыми. В 2022 г. не выявлено детей-инвалидов с заболеваниями мочеполовой системы, тогда как в 2020 г. интенсивный показатель в этой группе составил 0,4 ($p < 0,05$).

При анализе показателей 2022 и 2018 гг. статистически значимое снижение ИП выявлено в группе детей с новооб-

Таблица 1. **Результаты освидетельствований в Главном бюро медико-санитарной экспертизы за 2018–2022 гг.**
[предоставлено авторами] / Results of examinations at the Main Bureau of Medical and Social Expertise for 2018–2022
[provided by the authors]

Показатель	2018		2019		2020		2021		2022	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего освидетельствовано детей, из них:	2446	100	2329	100	2325	100	2860	100	2877	100
а) первично	501	20,5	483	20,7	485	20,8	556	19,4	500	17,4
признаны инвалидами	367	75	376	77,8	436	89,9	481	86,5	440	88
в том числе городских жителей	134	36,5	242	64,4	288	66	313	65,1	292	66,4
сельских жителей	127	63,5	134	35,6	148	44	168	34,9	148	33,6
б) повторно	1945	79,5	1846	79,3	1840	79,2	2304	80,6	2377	82,6
признаны инвалидами	1537	79	1211	65,6	1370	74,4	1999	86,8	2164	91
в том числе городских жителей	951	61,9	741	61,2	823	60,7	1237	61,9	1351	62,4
сельских жителей	586	38,1	470	38,8	547	39,3	762	38,1	813	37,6

Примечание. Абс. — абсолютное значение.

Таблица 2. **Уровень первичной детской инвалидности в Астраханской области по нозологическим классам за 2018-2022 гг. [предоставлено авторами]** / Level of primary childhood disability in the Astrakhan region by nosological classes for 2018-2022 [provided by the authors]

Нозологическая форма	2018			2020			2022		
	Абс.	ИП	%	Абс.	ИП	%	Абс.	ИП	%
Всего	367	16,2	100	436	19,2	100	440	19,5	100
Туберкулез	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,0	0,2
Новообразования	25	1,1	6,8	20	0,9	4,6	15	0,7*	3,4
Эндокринные заболевания	52	2,3	14,2	49	2,2	11,2	52	2,3	11,8
ПБиРП	100	4,4	27,2	147	6,5*	33,6	168	7,4**	38,2
Болезни нервной системы	67	3,0	18,3	70	3,1	16,0	69	3,1	15,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата	8	0,4	2,2	6	0,3	1,4	10	0,4	2,3
Болезни уха и сосцевидного отростка	9	0,4	2,5	14	0,6	3,2	12	0,5	2,7
Болезни системы кровообращения	6	0,3	1,6	4	0,2	0,9	1	0,0*	0,2
Болезни органов дыхания	10	0,4	2,7	4	0,2	0,9	7	0,3	1,6
Болезни органов пищеварения	4	0,2	1,1	2	0,1	0,5	7	0,3	1,6
Болезни костно-мышечной системы	15	0,7	4,1	22	1,0	5,0	28	1,2	6,4
Болезни мочеполовой системы	4	0,2	1,1	9	0,4	0,1	0	0,0**	0,0
Врожденные аномалии	55	2,4	15,0	70	3,1	16,0	57	2,5	13,0
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,0	0,2
Травмы, отравления и др.	5	0,2	1,4	4	0,2	0,9	4	0,2	0,9
Прочие болезни	7	0,3	1,9	15	0,7	3,7	8	0,4	1,8

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с 2018 г.; ** $p < 0,05$ по сравнению с 2020 г.

Таблица 3. **Структура первичной детской инвалидности в Астраханской области в зависимости от возрастной категории в 2018–2022 гг. (относительные показатели) [предоставлено авторами]** / Structure of primary childhood disability in the Astrakhan region depending on age category for 2018-2022 (relative indicators) [provided by the authors]

Возраст	2018	2019	2020	2021	2022
0–3 года	146 (39,8%)	177 (47,1%)	153 (35,2%)	161 (33,5%)	142 (32,3%)
4–7 лет	102 (27,8%)	91 (24,2%)	134 (30,7%)	139 (28,9%)	149 (33,9%)
8–14 лет	96 (26,2%)	86 (22,9%)	125 (28,6%)	152 (31,6%)	112 (25,4%)
15 лет и старше	23 (6,3%)	22 (5,9%)	24 (5,5%)	29 (6,0%)	37 (8,4%)

разованиями ($p < 0,05$), а также с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$).

В 2022 г. несколько изменилось долевое соотношение детей, первично признанных инвалидами, по возрастным категориям. Чаще всего инвалидность в 2022 г. выставлялась детям 4–7 лет, на второй позиции оказалась возрастная категория 0–3 года, на третьей — 8–14 лет, на четвертой — подростки 15 лет и старше. В 2021–2020 гг. доля детей, признанных инвалидами, в возрастной группе 0–3 года была выше по сравнению с другими периодами наблюдения. В 2021 г. на втором месте по частоте встречаемости была возрастная группа 8–14 лет, на третьем — 4–7 лет, на четвертом — подростки 15 лет и старше. В 2020 г. второе место занимали пациенты 4–7 лет, третье — 8–14 лет, четвертое — подростки 15 лет и старше (табл. 3). В 2018–2019 гг. дети, первично признанные инвалидами, чаще встречались в возрастной категории 0–3 года, далее — 4–7 и 8–14 лет.

Статистически значимых различий в структуре возрастных категорий инвалидности за период наблюдения выявлено не было.

В зависимости от возраста нозологическая структура ПИ детского населения также характеризовалась рядом особенностей.

В возрастной группе 0–3 года в 2022 г. первое ранговое место заняли заболевания нервной системы (48 случаев; 33,8%), второе — врожденные аномалии (45 случаев; 31,7%), третье — ПБиРП (18 случаев; 12,6%).

В 2021 г. первое место также занимали заболевания нервной системы (62 случая; 38,5%), второе — врожденные аномалии (52 случая; 32,3%), третье — ПБиРП (18 случаев; 11,2%).

В 2020 г. первое место занимали врожденные аномалии (53 случая; 4,4%), второе — заболевания нервной системы (48 случаев; 31,2 %), третье — ПБиРП (14 случаев; 9,1 %).

В 2019 г. первое место занимали врожденные аномалии 57 случаев (32,2%), второе — болезни нервной системы — 55 случаев (31,1%), третье — ПБиРП — 17 случаев (9,6%).

В 2018 г. первое место — заболевания нервной системы — 52 случая (35,6%), второе место — врожденные аномалии — 46 случаев (31,5%), третье — болезни эндокринной системы — 13 случаев (8,9%).

В возрастной группе 4–7 лет лидирующее место за период с 2018 по 2022 гг. занимают ПБиРП: 2022 г. — 106 случаев (71,1%), 2021 г. — 82 случая (59,0%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), 2020 г. — 83 случая (62%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), 2019 г. — 43 случая (47,3%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), 2018 г. — 56 случаев (54,9%). Необходимо отметить достоверный рост показателей встречаемости инвалидности, обусловленной ПБиРП в данной возрастной группе за период наблюдения.

На второе место по частоте встречаемости в 2022 г. вышли нервные болезни (12 случаев; 8,1%), третье разделили с равным количеством случаев болезни эндокринной системы и болезни уха и сосцевидного отростка (по 6 случаев; 4,0%).

В 2021 г. второе место заняли эндокринные заболевания (12 случаев; 8,6%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), третье разделили с равным количеством случаев болезни нервной системы и врожденные аномалии (по 10 случаев; 7,2%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.).

В 2020 г. на втором месте в структуре инвалидности были болезни нервной системы (12 случаев; 9,0%), на третьем — эндокринные заболевания (11 случаев; 8,2%).

В 2019 г. на втором месте значились эндокринные заболевания (10 случаев; 11,0%), на третьем — заболевания нервной системы (8 случаев; 8,8%).

В 2018 г. второе место занимали эндокринные заболевания (11 случаев; 10,8%), а третье — заболевания нервной системы (7 случаев; 6,9%).

В возрастной группе 8–14 лет на протяжении всего периода наблюдений первое место в структуре инвалидности также занимают ПБиРП: в 2022 г. — 36 случаев (32,1%), в 2021 г. — 65 случаев (42,8%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), в 2020 г. — 46 случаев (36,8%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), в 2019 г. — 21 случай (24,4%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), 2018 г. — 30 случаев (31,3%) ($p > 0,05$, при сравнении с 2022 г.). Причем максимальное количество детей-инвалидов с данной патологией было зарегистрировано в 2021 г., а в 2022 г. их число статистически значимо снизилось на 10,7%. Однако по сравнению с 2018 г. достоверных различий выявлено не было.

Второе место по ПИ на протяжении периода наблюдения за исключением 2018 г. занимают эндокринные заболевания: в 2022 г. — 30 случаев (26,8%), в 2021 г. — 28 случаев (18,4%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), в 2020 г. — 23 случая (18,4%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.), в 2019 г. — 3 случая (13,6%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.). В 2018 г. второе место занимали новообразования — 4 случая (17,4%).

Третье ранговое место в структуре ПИ в данной возрастной группе отличалось: в 2022 г. и в 2021 г. в 15 случаях (13,4%) и 15 случаях (9,9%) соответственно ($p > 0,05$) это были болезни КМС; в 2020 г. — новообразования (10 случаев; 8%); в 2019 г. — новообразования, врожденные аномалии и болезни КМС (по 2 случая; по 9,1%) ($p > 0,05$); в 2018 г. — болезни КМС и эндокринные заболевания (по 3 случая; по 13%) ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.).

В возрастной группе от 15 лет и старше отмечается достоверное снижение числа детей-инвалидов по нозологии ПБиРП по сравнению с другими возрастными группами ($f_{кр} (0,05; 3; 16) = 3,24$, $f_{набл} > f_{кр}$; однофакторный дисперсионный анализ).

В 2022 г. первое место разделили ПБиРП и болезни КМС (по 8 случаев; 21,6%), второе заняли эндокринные заболе-

вания (5 случаев; 13,5%), третье разделили болезни нервной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата, врожденные аномалии, травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин (по 3 случая; 8,1%).

В 2021 г. первое ранговое место занимали ПБиРП (6 случаев; 20,7%) ($p > 0,05$, при сравнении с 2022 г.), второе — болезни нервной системы (4 случая; 13,8%), третье — новообразования и эндокринные заболевания (по 3 случая; 10,3%).

В 2020 г. на первое ранговое место среди причин ПИ вышли болезни КМС — 6 случаев (25%), второе место разделили ПБиРП ($p < 0,05$, при сравнении с 2022 г.) и эндокринные заболевания (по 4 случая; 16,7%).

В 2019 г. на первом месте оказались ПБиРП — 6 случаев (27,3%) ($p > 0,05$, при сравнении с 2022 г.), на втором — эндокринные заболевания (3 случая; 13,6%), на третьем — новообразования, врожденные аномалии и болезни КМС (по 2 случая; по 9,1%).

В 2018 г. первое место занимали ПБиРП (6 случаев; 26,1%) ($p > 0,05$, при сравнении с 2022 г.), второе — новообразования (4 случая; 17,4%), третье — болезни КМС и эндокринные заболевания (по 3 случая; по 13%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа данных о ПИ указывают на то, что распространенность инвалидности среди детей в Астраханской области за последние пять лет колебалась незначительно, что подтверждается уменьшением численности первично освидетельствованных детей в 2022 г. Однако наблюдения демонстрирует рост числа детей, признанных инвалидами за исследуемый период. Стоит отметить, что в динамике за 5 лет отмечается уменьшение количества необоснованно направленных на МСЭ детей, демонстрирующее улучшение взаимодействия между специалистами бюро медико-социальной экспертизы и врачами медицинских организаций.

Полученные данные свидетельствуют о том, что систематический мониторинг показателей первичной инвалидности детей на региональном уровне позволяет выявлять особенности и основные тенденции распространения инвалидности, что может быть использовано в корректировке деятельности медицинских организаций для более целенаправленного выяснения причин ПИ, разработки профилактических мероприятий и реабилитационных программ для улучшения качества жизни детей-инвалидов, а также снижения уровня инвалидности детского контингента. **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. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (4): 698–705.
Baranov A. A., Albitskiy V. Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. Kazan Medical Journal. 2018; 99 (4): 698–705. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/kmj2018-698>.

2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 07.11.2023.
3. Указ Президента РФ от 29 мая 2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». Ссылка активна на 07.13.2023. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41954>.
4. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Альбицкий В. Ю. и др. Состояние здоровья детей современной России (Серия «Социальная педиатрия», выпуск 20). М.: ПедиатрЪ, 2018.
Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Albitsky V. Yu., Terletskeya R. N. The state of health of children in modern Russia (Seriya "Sotsial'naya pediatriya", vypusk 20). (State of health of children in modern Russia. (Social Pediatrics series, release 20).) Moscow: Pediatr, 2018. (In Russ.)
5. Афонкина Ю. А., Лапина А. С. Детская инвалидность как комплексная проблема современности. Проблемы современного педагогического образования. 2018; 61-2: 287-290.
Afon'kina Yu. A., Lapina A. S. Child disability as a complex problem of modern time. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2018; (61-2): 287-290. (In Russ.)
6. Панчишина К. А., Большакова К. А., Мариничева Г. Н. Анализ показателей детской инвалидности в России за 2018-2021 гг. Здоровье населения и качество жизни: электронный сборник материалов IX Всероссийской с международным участием научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 30 марта 2022 года. Том 2. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 2022, 9-13.
Panchishina K. A., Bol'shakova K. A., Marinicheva G. N. Analysis of child disability indicators in Russia for 2018-2021. Zdorov'e naseleniya i kachestvo zhizni: elektronnyi sbornik materialov IX Vserossiiskoi s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-prakticheskoi konferentsii, Sankt-Peterburg. 2022; 2: 9-13. (In Russ.)
7. Жукова К. В., Гаврилова О. А., Жуков С. В., Саввиди К. Г., Смирнова Т. А. Детская инвалидность в России. Непрерывное медицинское образование и наука. 2023; 18 (2): 7-9.
Zhukova K. V., Gavrilova O. A., Zhukov S. V., Savvidi K. G., Smirnova T. A. Child disability in Russia. Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka. 2023; 18 (2): 7-9. (In Russ.)
8. Кондакова Н. А., Науун Л. Н. Инвалидность детского населения как медико-социальная проблема. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2019; 4 (15): 285-296. URL: <http://journal.asu.ru/index.php/zosh>.
Kondakova N. A., Natsun L. N. Disability of the child population as a medical and social problem. Health, Physical Culture and Sports. 2019; 4 (15): 285-296. (In Russ.) URL: <http://journal.asu.ru/index.php/zosh>.
9. Росстат. Ссылка активна на 07.13.2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964>.
10. Павловская О. Г., Гладких О. А. Первичная детская инвалидность: региональные особенности. Российский педиатрический журнал. 2022; 3 (1): 235.
Pavlovskaya O. G., Gladkikh O. A. Primary children disability: regional specific features. Russian Pediatric Journal. 2022; 3 (1): 235. (In Russ.)
11. Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А. Экологические составляющие здоровья детей Астраханского региона: обзор. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (4): 328-333.
Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Ecological Aspects of Children Health in Astrakhan Region: Review. Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2020; 17 (4): 328-333. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i4.2165.

Сведения об авторах:

Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; fduesn-2010@mail.ru

Стародубова Елена Борисовна, и. о. руководителя — главного эксперта Федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Астраханской области» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; Россия, 414056, Астрахань, ул. Латышева, 8А; elena.S0204@yandex.ru

Светличкина Анастасия Александровна, врач-методист организационно-методического отдела Федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Астраханской области» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; Россия, 414056, Астрахань, ул. Латышева, 8А; svetlichkina_15@mail.ru

Степанова Светлана Игоревна, заместитель директора по медицинской статистике, аналитике и прогнозированию Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Медицинский информационно-аналитический центр»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 16В; strel151168@mail.ru

Бобырь Евгения Олеговна, заместитель главного врача по организационно-методической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой»; Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6; bobyry@odkb30.ru

Information about the authors:

Alyona A. Antonova, Cand. Os Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; fduesn-2010@mail.ru

Elena B. Starodubova, Acting Head — Chief Expert of the Federal State Institution Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Astrakhan region of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 8A Latysheva str., Astrakhan, 414056, Russia; elena.S0204@yandex.ru

Anastasiya A. Svetlichkina, methodologist of the organizational and methodological Department of the Federal State Institution Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Astrakhan region of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 8A Latysheva str., Astrakhan, 414056, Russia; svetlichkina_15@mail.ru

Svetlana I. Stepanova, Deputy Director for Medical Statistics, Analytics and Forecasting of the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Medical Information and Analytical Center; 16B Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; strel151168@mail.ru

Evgeniya O. Bobyr, Deputy Chief Physician for Organizational and methodological Work of the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva; 6 Medikov str., Astrakhan, 414011, Russia; bobyry@odkb30.ru

Поступила/Received 25.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 26.01.2024

Принята в печать/Accepted 01.02.2024

О роли кишечной микробиоты в патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени

Д. М. Халилова¹

Г. М. Сахаутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, dina27012001@gmail.com

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, suhoy91@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-9071-8184>

Резюме

Цель работы. Настоящая статья посвящена новым направлениям патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Актуальность данной проблемы высока, так как сегодня неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, поражающее от 25% до 40% взрослых жителей развитых стран, таких как США и Россия. Неалкогольная жировая болезнь — мультидисциплинарная проблема. Патогенез рассматриваемой патологии сложен и включает множество разных звеньев. В последнее время огромный интерес исследователей вызывает связь между кишечной микробиотой и развивающейся неалкогольной жировой болезнью. В данном обзоре авторы более подробно остановились на анализе исследований данного звена патогенеза неалкогольной жировой болезни печени.

Результаты. Результаты анализа литературы выявили взаимосвязь между составом микробиоты здоровых людей и пациентов с неалкогольной жировой болезнью. Множество работ убедительно продемонстрировало связь между неалкогольной жировой болезнью, синдромом избыточного бактериального роста и повышенной эндотоксемией. Это подтверждает гипотезу о том, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью имеют ослабление кишечной барьерной функции и формирование синдрома дырявой кишки. На основании литературных данных продемонстрирована необходимость дополнить терапию неалкогольной жировой болезни с целью стабилизации проницаемости кишечного эпителия и увеличения пула бутират-продуцирующих бактерий препаратами бутирата, которые можно ввести в организм экзогенно.

Заключение. Благодаря проведенному авторами анализу становится очевидной важность исследования состояния кишечной микробиоты организма как одного из главных звеньев патогенеза неалкогольной жировой болезни. При ее лечении, наряду с существующими уже методами, необходима дополнительная патогенетическая терапия препаратами, восстанавливающими нормальную флору кишечника (пребиотики, синбиотики, пробиотики, бактериальные метаболиты).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микрофлора, микробиота, ожирение, фарнезоеидный X-рецептор, желчные кислоты, синдром избыточного бактериального роста, короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксинемия, бутират-продуцирующие бактерии.

Для цитирования: Халилова Д. М., Сахаутдинова Г. М. О роли кишечной микробиоты в патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 48-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.009>

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

About the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Dinara M. Khalilova¹

Gulnar M. Sahautdinova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, dina27012001@gmail.com

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, suhoy91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9071-8184>

Abstract

Objective. The article presented by the authors is devoted to new directions in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. The relevance of this problem is high, since currently non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in the world and affects from 25% to 40% of adults in developed countries such as the USA and Russia. Non-alcoholic fatty liver disease is a multidisciplinary problem. The pathogenesis of the pathology under consideration is complicated and includes a large number of different links. Recently, the connection between the gut microbiota and the development of non-alcoholic fatty liver disease has attracted enormous interest. In this review the authors focused in detailed analysis of reserches of this link in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Results. Based on the analysis of the literature, a correlation was obtained between the composition of the microbiota in healthy people and patients with non-alcoholic fatty liver disease. A large number of works has demonstrated without any doubt the connection between non-alcoholic fatty liver disease, small intestine bacterial overgrowth, and increased endotoxemia, it supports the hypothesis that patients

with non-alcoholic fatty liver disease have weakening of intestinal barrier function and the formation of "leaky gut". Based on literature data, the need to complete non-alcoholic fatty liver disease therapy in order to stabilize the permeability of the intestinal epithelium and to increase the pool of butyrate-producing bacteria with butyrate preparations that can be introduced into the human body exogenously. **Conclusion.** Based on the analysis, carried out by the authors, the importance of studying the state of the intestinal microbiota of the body, as one of the most important links in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, is emphasized. During the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, along with existing treatment methods, additional pathogenetic therapy is required with drugs that restore normal intestinal flora: prebiotics, synbiotics, probiotics, bacterial metabolites.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microflora, microbiota, obesity, farnesoid X-receptor, bile acids, bacterial overgrowth syndrome, short-chain fatty acids, endotoxemia, butyrate-producing bacteria.

For citation: Khalilova D. M., Sahautdinova G. M. About the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 48-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.009>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, поражающее от 25% до 40% взрослых жителей развитых стран, таких как США и Россия (рис. 1). Распространенность НАЖБП в нашей стране достигает 37,1% [1]. В связи с увеличением на прилавках количества синтетических продуктов с низким содержанием натуральных макро- и микроэлементов, растет доля людей с ожирением, а параллельно с этим и доля страдающих НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) среди детей и подростков. Молодое поколение — это наше будущее, и, по данным гепатологов, распространенность заболевания будет неуклонно расти, а само оно — заметно «молодеть».

НАЖБП — мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом, хронической болезнью почек, внепеченочными

злокачественными новообразованиями, является фактором развития большинства хронических неинфекционных заболеваний, таких как кардиоваскулярная патология (атеросклероз, гипертоническая болезнь), метаболические нарушения (подагра, СД 2-го типа, желчнокаменная болезнь — ЖКБ). Данная нозология значительно увеличивает риск смертности от цирроза печени в зависимости от тяжести фиброза (Ekstedt M. et al., 2015), а также от таких печеночных ситуаций, как гепатоцеллюлярная аденокарцинома (Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., et al. (2006) Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes; Nasr P., Ignatova S., Kechagias S., Ekstedt M. (2017) Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies) и ЖКБ (Reddy S. K., Zhan M., Alexander H. R., El-Kamary S. S. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders). Риск смертности пациента возрастает и от

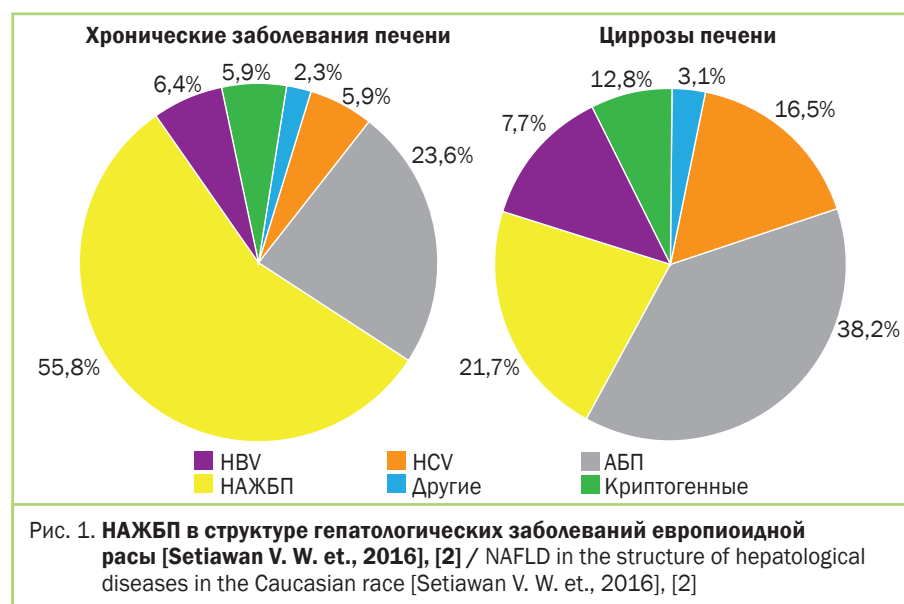
вышперечисленных внепеченочных проявлений.

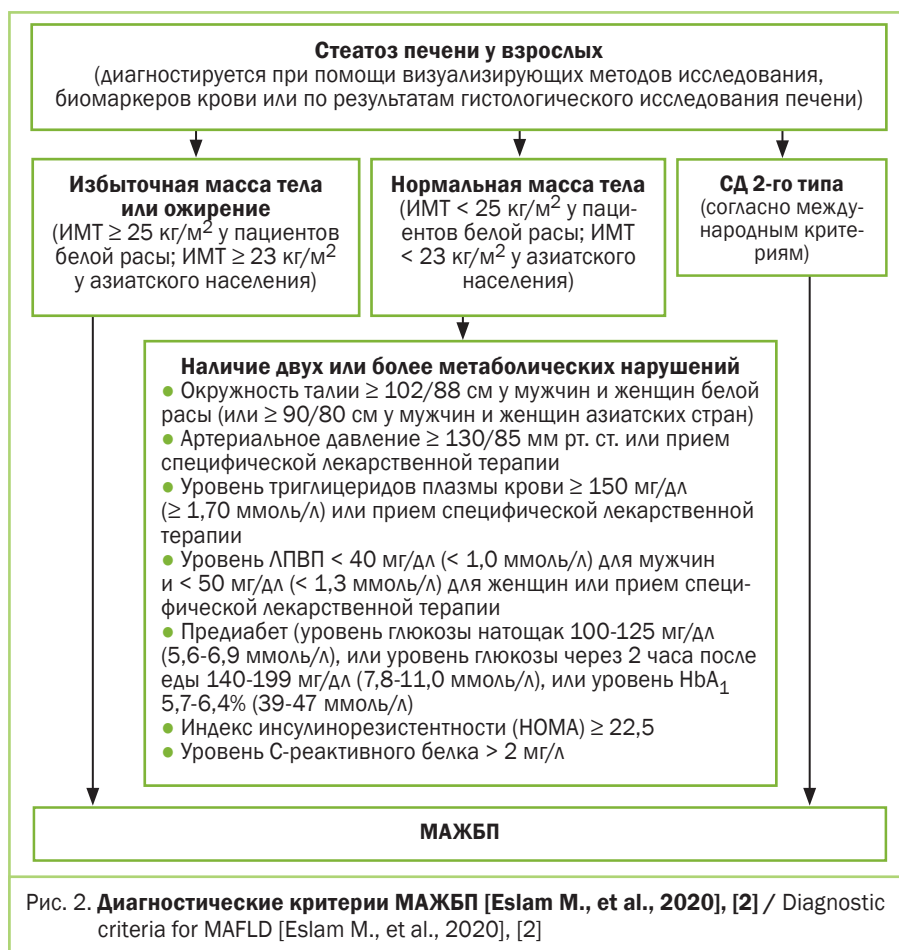
Немного об эволюции терминологии. Английский врач Томас Аддисон из Великобритании в 1836 г. использовал термин «жирная печень», который описывал проявления жировой дегенерации ткани печени у пациентов, злоупотреблявших алкоголем. В 1838 г. австрийский патологоанатом Карл Рокитанский предположил, что причиной цирроза печени может быть накопление в ней жира. В 1980 г. Юргеном Людвигом и его соавторами из клиники в США были предложены термины НАЖБП и НАСГ, описывающие прогрессирующие формы жировой болезни печени, гистологически сходные с алкогольным стеатогепатитом у пациентов, не злоупотреблявших алкоголем.

И вот спустя почти 40 лет международный консенсус, состоявший из 32 экспертов, представлявших 22 страны, целью которого являлось проведение углубленного анализа точности текущей дифференциации НАЖБП и необходимости ее преобразования, предложил заменить диагноз «НАЖБП» на «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени» (МАЗБП) с акцентом критериев диагностики в сторону увеличения значимости метаболических факторов.

Согласно новой дефиниции, основой диагностики МАЗБП является доказанное наличие стеатоза печени в сочетании с одним из дополнительных критериев: избыточная масса тела или ожирение; СД 2-го типа; признаки метаболической дисрегуляции (рис. 2). Тем не менее в этой статье мы будем продолжать использовать термин НАЖБ, как это принято в нашей стране.

На возникновение и прогрессирование НАЖБП оказывают влияние многие внутренние и внешние факторы, из которых ожирение является ведущим фактором риска. Пациенты с НАЖБП и избыточной массой тела или ожирением составляют 50,7% от общей популяции [3].





Многочисленные исследования доказали, что снижение массы тела оказывает позитивное влияние на течение данной патологии. Действительно, постепенное уменьшение веса оказывает положительный эффект на течение НАЖБП, приводя к уменьшению инсулинорезистентности (ИР), увеличивает утилизацию глюкозы клетками, ингибирует окисление липидов и т. д.

Еще в прошлом веке в работах Т. Andersen (1980) и С. Gluud (1991) было показано, что для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых. При более быстрой потере веса значительно повышается воспалительная активность за счет увеличения поступления свободных жирных кислот в печень, что ведет к развитию центрального некроза и острого НАСГ с формированием портального фиброза.

Однако на сегодняшний день не вызывает сомнений, что не у всех тучных людей развивается НАЖБП и, напротив, наличие НАЖБП возможно у больных без ожирения [4]. Согласно определению Всемирной организации здравоохра-

нения, нормой считается значение индекса массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м², ее превышением — от 25,0 до 29,9 кг/м² [4]. Фенотип НАЖБП у худых людей был впервые выявлен в азиатской популяции. Он предполагал также печеночный стеатоз, при этом ИМТ составлял < 25 кг/м² (или < 23 кг/м² у азиатских пациентов) при отсутствии значительного потребления алкоголя [5].

Патогенез данного заболевания сложен, многие его звенья остаются малоизученными или имеют разную интерпретацию. Вначале развитие заболевания описывалось как теория «двух ударов»: первый — увеличение содержания жира в печени и формирование стеатоза, второй — митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, образование провоспалительных цитокинов — все это способствует формированию НАСГ и фиброза. В настоящее время превалирует теория множественных параллельных ударов (ИР, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие генетических и экологических факторов. Возможно динамическое изменение в комбинации

данных параллельных ударов у пациентов с НАЖБП в процессе прогрессирования заболевания. В последнее время огромный интерес вызывает связь между кишечной микробиотой и развивающейся НАЖБП. В данном обзоре мы более подробно остановились на анализе исследований данного звена патогенеза НАЖБП.

Прошло более 300 лет с момента первых исследований бактерий кишечника, но и по сей день продолжается открытие новых видов микроорганизмов. В результате множества генетических исследований биоматериалов было установлено, что в человеческом организме обитает свыше 10 тыс. видов различных микробов. Между ними и печенью существует тесная взаимосвязь, в которую также включены желчные пути, воротная вена, системный кровоток и ряд медиаторов.

Происходит двунаправленное взаимодействие: продукты кишечного происхождения проникают в кишечник, проходя через воротную вену и далее печень, в то время как секретируемая печенью желчь и антитела движутся через кишечник. Между желчными кислотами (ЖК) и микробиомом кишечника также есть двунаправленная взаимосвязь в виде взаимного контроля. ЖК, помимо своих классических физиологических функций (способствовать перевариванию и всасыванию пищи), также выполняют роль стимуляторов ядерных рецепторов и специфических рецепторов на уровне кишечника (Di Ciaula A., et al. Bile acid physiology. Garruti G., et al. Cross-talk between bile acids and gastro-intestinal and thermogenic hormones: Clues from bariatric surgery. Garruti G., et al. Cholecystectomy: A way forward and back to metabolic syndrome?). Стабильность равновесия между микробиомом, слизью, клетками кишечника, иммунной системой и кишечно-сосудистым барьером необходима для поддержания гомеостаза кишечника и всего организма.

Так, в результате серии экспериментов под руководством L. Miele и соавт. в 2009 г. в результате пересадки кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде, наблюдалось значительное увеличение массы жировой ткани (за 2 нед на 60%) без каких-либо изменений в питании. Такое увеличение сопровождалось повышением концентрации лептина и глюкозы в крови, как следствие развивались ИР и гипертрофия адипоцитов. Множество исследований продемонстрировало корреляцию ИМТ с ростом распространенности НАЖБП и НАСГ (А. К. Loomis в 2016 г., R. Younes в 2019 г.).

Как уже говорилось, данная нозология может встречаться не только у пациентов с избыточным весом. Существует фенотип НАЖБП у худых людей. Так, согласно метаанализу Y. Shi и соавт. (2019), распространенность НАЖБП у больных без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ 12,5-19,6). Как оказалось, в ряде исследований у худых пациентов с НАЖБП были выявлены особенности метаболизма и кишечной микробиоты, отличные от таковых у тучных больных или худощавых здоровых людей.

Авторы зарубежных статей под названием «The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis» (Роль желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите) и «Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation» (Бережливая НАЖБП: особая структура, сформированная за счет дифференцированной метаболической адаптации) предполагают, что несмотря на улучшенный метаболизм и гистологию печени у группы худых пациентов с НАЖБП по сравнению с тучной группой скрытность заболевания была связана с активацией фарнезоидных X-рецепторов (FXR), за счет которых адаптивно повышается уровень ЖК. В большинстве случаев с FXR связываются ЖК. Вторичные ЖК сильнее активируют FXR, чем первичные [6]. Данные рецепторы по большей части экспрессируются в печени и почках, подвздошной кишке, поджелудочной железе и надпочечниках [7]. Рецепторы играют важную роль в метаболизме самих ЖК, глюкозы и липидов [7, 8] (рис. 3).

Основными функциями FXR являются регуляция синтеза и энтерогапатическая рециркуляция ЖК, а также супрессия вос-

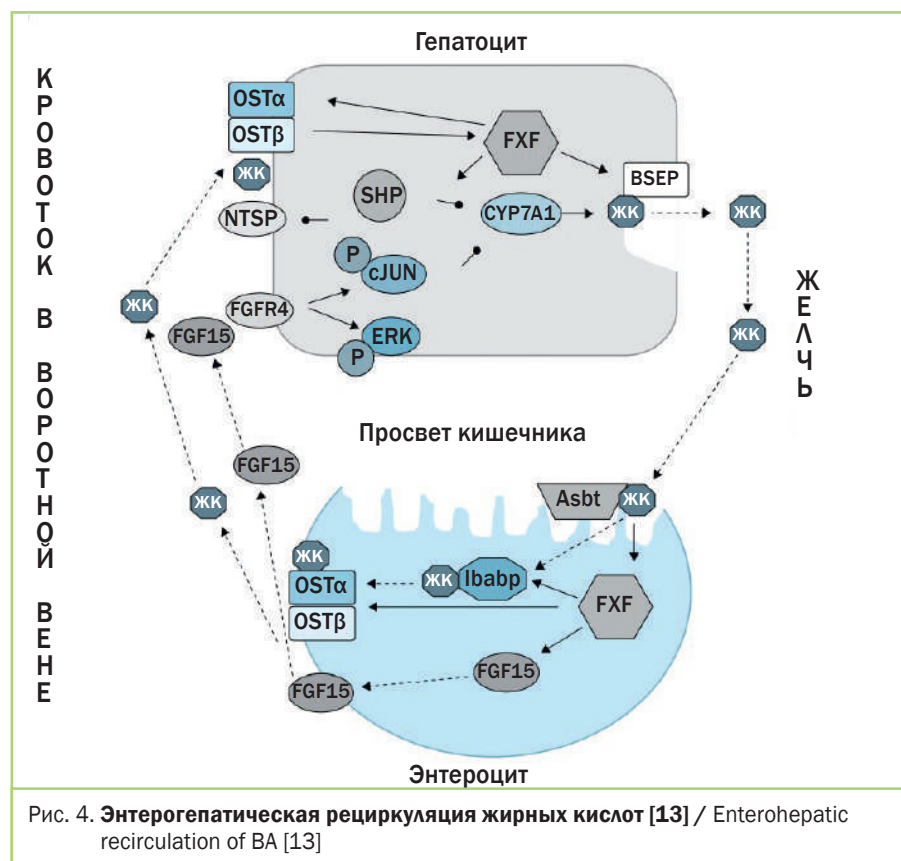


Рис. 4. Энтерогапатическая рециркуляция жирных кислот [13] / Enterohepatic recirculation of BA [13]

палительных генов и усиление антибактериального действия (рис. 4) [7, 8]. В печени ЖК непосредственно связываются с FXR, образуя комплекс, который улучшает метаболизм глюкозы и холестерина в печеночной ткани, уменьшая накопление жира в гепатоцитах [10, 11]. Так, в исследовании FLINT при назначении одной из ЖК (обетихоловой кислоты — агониста FXR), ее действие сопровождалось снижением активности НАЖБП на всех стадиях заболевания, включая

развивающийся фиброз [12]. FXR играет важную роль в опосредовании диалога между хозяином и кишечной микробиотой, в частности, посредством модуляции той самой энтерогапатической циркуляции ЖК.

Следует предположить, что при возникновении дисбиоза снижается деконъюгация первичных ЖК. А так как вторичные ЖК сильнее активируют FXR, то будет наблюдаться снижение супрессии воспалительных генов и усиление антибактериального действия. Как компенсаторный механизм увеличится экспрессия генов FXR, что приведет к формированию порочного круга. На определенном этапе происходит срыв адаптивных механизмов у больных НАЖБП, что приводит к уменьшению экспрессии FXR, снижению выработки ЖК и их поступления в кишечник, в результате становится невозможным подавление бактериального роста и возникает бесконтрольное размножение патогенных бактерий кишечника.

Модуляция кишечной микробиоты путем ингибирования кишечной передачи сигналов FXR изменяет липидный обмен в печени хозяина и улучшает метаболическую дисфункцию, связанную с ожирением [14]. Все больше данных свидетельствует о том, что генетическая

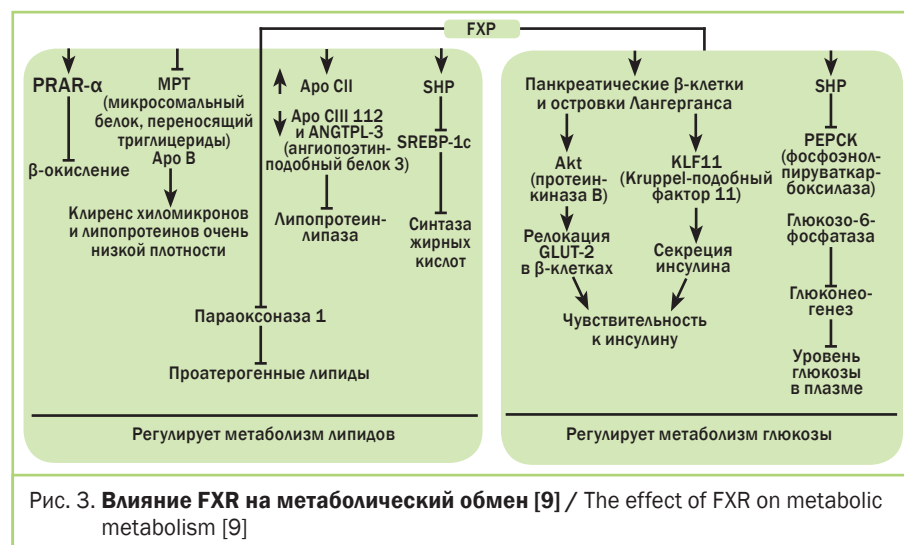


Рис. 3. Влияние FXR на метаболический обмен [9] / The effect of FXR on metabolic metabolism [9]

абляция FXR в кишечнике или ограниченный кишечником химический антагонизм FXR способствуют благотворному воздействию на здоровье, включая профилактику НАЖБП у грызунов [14]. Но до сих пор остаются вопросы о вкладе FXR в изменения кишечной микробиоты и фенотипа хозяина. Данные изменения могут затронуть иммунную систему кишечника и повлиять на проницаемость клеток эпителия, а в дальнейшем и на транслокацию бактерий [15, 16].

Столь важная роль микробиоты требует более подробного разговора о ее характеристиках. Кишечная микробиота — это консорциум множества микроорганизмов, населяющих кишечник и функционирующих в тесной кооперации с макроорганизмом. Несмотря на широкое микробное разнообразие, в кишечнике преобладают только четыре бактериальных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria, причем Firmicutes и Bacteroidetes составляют ~90% всей микробиоты кишечника [17]. У всех людей состав кишечной микробиоты отличается, изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes может сигнализировать о начале развития патологического процесса. В определенном диапазоне изменений микробиота способна подстраиваться под конкретные условия обитания, питания и т. п. Но при превышении порога ее пластичности она переходит в новое стабильное состояние, что становится вредным для макроорганизма (дисбиоз). Дисбиоз может возникать как первичное заболевание или же как патологический процесс на фоне основного заболевания. Важно отметить, что особые профили микробиома кишечника могут влиять на течение болезни у пациентов с НАЖБП [18].

В исследовании Н. Е. Da Silva и соавт. (2018) оценивалась взаимосвязь между составом микробиоты у здоровых людей и больных НАЖБП. При оценке состава бактерий оказалось, что представители Firmicutes и Bacteroidetes реже встречались в группе пациентов с НАЖБП, а род *Lactobacillus* чаще обнаруживался у здоровых людей.

Р. Е. Ley и соавт. в течение года осуществляли серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением, которые худели на фоне диетической программы. В начале исследования у ее участников отмечалось снижение Bacteroidetes и повышение Firmicutes по сравнению с контрольной группой. По мере снижения веса наблюдалось повышение

количества Bacteroidetes и снижение Firmicutes, причем такие результаты не коррелировали с количеством потребляемых калорий. Bacteroidetes составляли 3% кишечной микрофлоры до начала терапии и примерно 15% — после успешного снижения веса [11].

Еще одно исследование показало, что пациенты с НАЖБП также демонстрируют повышенную долю видов *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* и *Lactobacillus*, тогда как *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* и *Alistipes* spp. были менее заметны (Dixon J. B. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. Clin. Liver Dis. 2007). Снижение количества и метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium*, *Anaerosporebacter*, *Coproccoccus* и *Ruminococcus*, которые обладают противовоспалительной активностью, также продемонстрировано в целом ряде исследований (Zhu L., 2013; Raman M., 2013; Wong V. W., 2013).

К. Wijarnpreecha и соавт. (2020 г.) не так давно провели метаанализ. Была выявлена значимая ассоциация НАЖБП с синдромом избыточного бактериального роста — СИБР (ОШ 3,82; 95% ДИ 1,93–7,59; $p < 0,0001$), который может возникнуть при продолжающемся дисбактериозе [19]. Существует связь между НАЖБП, СИБР и повышенной эндотоксемией [20–22]. ЖК участвуют во всасывании липидов, которое происходит в первых 100 см тонкой кишки. Как известно, примерно 95% ЖК реабсорбируются преимущественно в подвздошной кишке и попадают обратно в печень через портальную вену (энтерогепатическая циркуляция). Но перед этим они должны подвергнуться деконъюгации под действием микрофлоры кишечника.

В монографии «Микробиота» под редакцией Е. Л. Никоновой и Е. Н. Поповой (2019) доказано, что при СИБР увеличивается количество бактерий в проксимальных отделах тонкого кишечника, что предполагает преждевременную деконъюгацию ЖК. Поэтому обилие бактерий, в большом количестве продуцирующих вторичную дезоксиколовую кислоту, может приводить к зависимости от данной ЖК подавлению FXR-опосредованной сигнализации [23, 24].

Примечательно, что кишечная экспрессия FXR снижается у мышей на диете с высоким содержанием клетчатки. Ассоциацию НАЖБП с повышенной кишечной проницаемостью по сравнению со здоровыми людьми продемонстрировал метаанализ J. Luther и

соавт. (2015) (ОШ 5,08; 95% ДИ 1,98–13,05). Такие же данные были получены в метаанализе Т. J. I. De Munck и соавт. (2021). Описанные дисбиотические изменения микробиоты могут быть причиной повышения проницаемости кишечника или происходить параллельно.

В следующем исследовании под названием «Роль желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите» (The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, 2017) сравнивались три группы пациентов: первая — с подтвержденной биопсией НАЖБП ($n = 35$), вторая — с нелеченой целиакией ($n = 27$), в качестве модели повышенной проницаемости кишечника и третья — группа здоровых субъектов ($n = 24$). Для диагностики СИБР использовался глюкозно-водородный дыхательный тест, а для диагностики кишечной проницаемости — экскреция с мочой меченого хромом-51 этилендиаминтетрауксусной кислоты Cr-этилендиаминтетраацетата (Cr-EDTA).

L. Miele и соавт. в 2009 г. для диагностики целостности плотных контактов в кишечном эпителии использовали иммуногистохимический анализ экспрессии zonula occludens-1 (одного из белков плотных контактов, отвечающих за активный и пассивный транспорт через кишечный барьер) в образцах биопсии двенадцатиперстной кишки. Результаты показали, что первая группа имела повышенную кишечную проницаемость и СИБР (в 3 раза) по сравнению с контролем. Уровень кишечной проницаемости и распространенность СИБР возрастали по мере прогрессирования стеатоза печени. По результатам иммуногистохимического анализа у пациентов с НАЖБП продемонстрировано снижение экспрессии белка zonula occludens-1, что свидетельствует о нарушении целостности плотных контактов, а следовательно, о нарушении транспорта веществ через стенку кишечника. Несбалансированный микробный состав кишечника способствует повышению кишечной проницаемости, что ведет к высвобождению молекулярных структур, связанных с микробами (MAMPs) или патогенами (PAMPs). Это могут быть липополисахариды (ЛПС) или продукты метаболизма (этанол, триметиламин), 70% которых, попав в воротную вену, поступают в печень, вызывая ее повреждение [25–27].

Массив данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактери-

ального ЛПС у таких пациентов. S. Nair и соавт. в исследовании «Ожирение и принадлежность к женскому полу способствуют повышению концентрациям этанола в выдыхаемом воздухе: потенциальное влияние на патогенез неалкогольного стеатогепатита» (Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis) обнаружили, что высокие концентрации в фекалиях 2-бутанона и 4-метил-2-пентанона, которые связаны с гепатоцеллюлярной токсичностью у людей с метаболическими заболеваниями печени, коррелируют с нарушением микробиоты кишечника.

В статье L. Zhu и соавт. о характеристике микробиомов кишечника у пациентов с НАСГ утверждается, что кишечник таких больных обогащен бактериями, продуцирующими этанол, поэтому было высказано предположение, что данная микробиота может продуцировать этанола больше, чем микробиота здоровых людей: это прослеживается в повышении концентрации этанола в анализе крови и дыхании. Также известно, что этанол индуцирует внутриклеточный нуклеарный фактор, вызывая тем самым повреждение ткани и увеличивая концентрацию портального ЛПС (Rao R. K., et al. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease; Xu J., et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK).

Усилению воспаления в печени способствует окислительное повреждение гепатоцитов, прогрессирующее за счет увеличения производства активных форм кислорода. I. C. de Medeiros и соавт. в статье «Является ли неалкогольная жировая болезнь печени эндогенной алкогольной жировой болезнью печени? Механистическая гипотеза» (Is nonalcoholic fatty liver disease an endogenous alcoholic fatty liver disease? A mechanistic hypothesis) регистрируют такой процесс при ослаблении детоксикации в печени у больных с НАЖБП. В подтверждение роли этанола в патогенезе НАЖБП можно привести немногочисленные исследования трансплантации фекалий человека и животных, результаты которых показали несколько высокую численность алкоголь-продуцирующих бактерий *Klebsiella pneumoniae* в микробиоте пациентов, что несомненно приводит к ускорению развития и прогрессирования НАЖБП (Schwenger K. J., et al. The role of the gut microbiome in

chronic liver disease: The clinical evidence revise; Le Roy T., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice; Yuan J., et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*).

В 2011 г. S. P. Claus и соавт. доказали тесную связь между микробиотой кишечника и метаболическими процессами в печени. Оценивалась системная метаболическая адаптация к колонизации кишечника после стимулирования мышей обычным микробным фоном окружающей среды с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса высокого разрешения. В течение первых дней процесс колонизации кишечника стимулировал образование триглицеридов в печени за счет того, что микробиота модифицировала экспрессию *Cyp8b1*, а это в последующем изменяло метаболизм ЖК, являющихся регуляторами всасывания липидов.

Известно, что бактерии кишечника, находясь в стабильном здоровом состоянии, после ферментации пищевых волокон производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), основные из которых — уксусная, пропионовая и масляная [28]. Это основной класс бактериальных метаболитов. Роль КЦЖК была изучена С. М. Sawicki (2017) и А. Koh (2016) и заключалась в обеспечении энергетическим субстратом колоноцитов, сбалансировании целостности кишечного барьера, контроле над воспалением в кишечнике и чувством насыщения. Попадая в печень через портальную вену, данные метаболиты используются в глюконеогенезе и липогенезе в качестве энергетического субстрата (Leung C., Rivera L., Furness J. B., Angus P. W. The role of the gut microbiota in NAFLD; Brussow H., Parkinson S. J. You are what you eat).

КЦЖК из толстой кишки достигают системного кровотока и других тканей, что приводит к активации бурой жировой ткани, регулированию функции митохондрий печени, секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимуляции энергетического гомеостаза всего тела. В исследовании G. Svegliati-Baroni и соавт. (2011) было показано, что высвобождение глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) усиливает глюкозозависимое высвобождение инсулина. А. J. Qin и соавт. (2012) доказали, что при добавлении в рацион КЦЖК пациентам с СД 2-го типа со снижением бутират-продуцирующих бактерий в кишечнике их количество увеличивалось (Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., Liang S., Zhang W., Guan Y., Shen D., et al.

A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes). L. Zhao, F. Zhang, X. Ding и соавт. (2018) выяснили, что механизм был связан с повышением уровня ГПП-1 и гемоглобина.

В качестве маркеров КЦЖК могут свидетельствовать о функциональных нарушениях в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Например, повышение ацетата может быть маркером чрезмерной продукции эндогенного этанола в просвете кишечника и, как следствие, его метаболизма в печени. Р. Chen и соавт. (2015) обнаружили, что снижение бутирата может свидетельствовать о дисфункции плотных контактов, которая, как известно, ведет к повышению кишечной проницаемости. Аналогичные данные приводят G. A. Cresci и соавт. в статье 2017 г.

Как уже сообщалось в начале статьи, пациенты с НАЖБП и особенно НАСГ демонстрируют повышенное количество Bacteroidetes и различия в присутствии Firmicutes. Три зарубежных исследования свидетельствуют о снижении у страдающих НАСГ (НАЖБП) численности *Akkermansia muciniphila*, продуцирующей муцин, которая при совместном культивировании с бутират-продуцирующими *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halii* и *Anaerostipes caccae*, относящимися к типу Firmicutes, повышает выработку бутирата в толстой кишке (L. Zhu и соавт. в 2013 г.; A. Gerbes и соавт. в 2018 г.; S. K. Satapathy и соавт. в 2020-м). Последний обладает иммуномодулирующим действием, способствующим уменьшению продукции провоспалительных медиаторов макрофагами кишечника. V. A. Matheus (2017) выяснил, что бутират усиливает эпителиальный барьер кишечника, а также стимулирует выработку слизи бокаловидными клетками, по сути, сохраняя целостность кишечной стенки. При оценке состояния слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки с использованием электронной микроскопии СО оказалась более целостной у здоровых людей, в то время как у пациентов с НАЖБП обнаружился нарушения в состоянии микроворсинок и большие промежутки между клетками, что подтверждает гипотезу о том, что у пациентов с НАЖБП ослаблена барьерная функция кишечника и формируется синдром дырявой кишки (Jiang W., et al., 2015).

Многочисленные эффекты бутирата в отношении регуляции кишечной проницаемости хорошо изучены в целом ряде исследований. Бутират усиливает кишечный эпителиальный барьер значительным увеличением содержания

белков плотных кишечных контактов, включая клаудин-2, окклюдин, цингулин и zonula occludens (ZO-1, ZO-2) в кишечном эпителии тощей, подвздошной и толстой кишки на животных моделях с ожирением и НАСГ. Как говорилось выше, бутират стимулирует выработку бокаловидными клетками слизи, противовоспалительных белков и др., по сути, регулируя целостность кишечного барьера на всех уровнях защиты (рис. 5) [29].

Являясь естественным метаболитом нормальной микробиоты, масляная кислота физиологически ремоделирует нарушенную проницаемость кишечника и снижает системное воспаление, уменьшая тем самым и ИР. На моделях синдрома повышенной кишечной проницаемости было показано, что прием масляной кислоты приводил к восстановлению муцинового слизистого барьера, плотных кишечных контактов и других факторов кишечной эпителиальной защиты. В результате снижались уровень ЛПС, системного воспаления и ИР (рис. 6) [30].

Недавний систематический обзор К. Pohl и соавт. (2022), обобщивший результаты 17 исследований на моделях хронических заболеваний печени, продемонстрировал, что применение КЦЖК, главным образом бутирата и его метаболитических предшественников (бутират-продуцирующих бактерий и пищевых волокон), способствовало снижению кишечной проницаемости в 13 включенных работах, а также регрессу маркеров повреждения печени во всех наблюдениях (Pohl K., Moodley P., Dhanda A. The effect of increasing intestinal short-chain fatty acid concentration on gut permeability and liver injury in the context of liver disease:

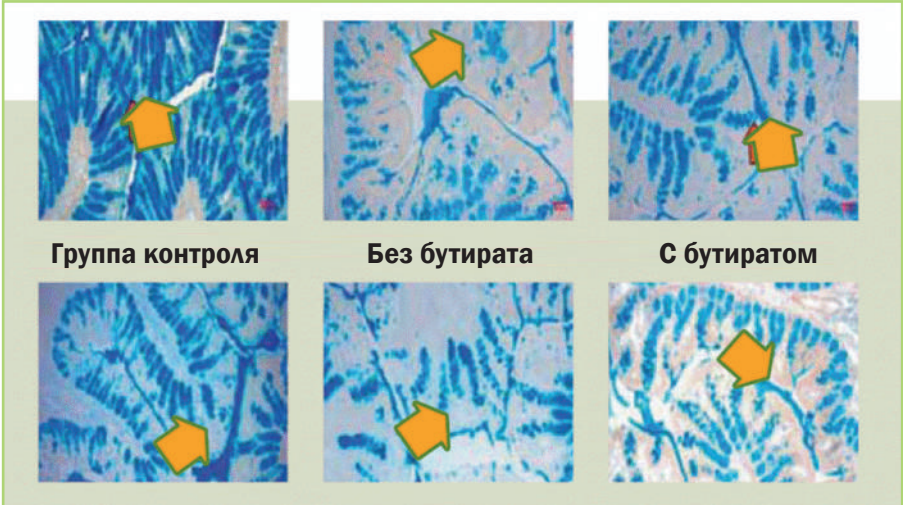


Рис. 6. Эффекты от приема масляной кислоты [30] / Effects of taking butyric acid [30]

A systematic review. J. Gastroenterol Hepatol. 2022 May 25).

Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ и поддержания печеночного гомеостаза продемонстрировано в целом ряде исследований на животных моделях. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП [31].

Еще одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, здесь он работает путем активации окисления жирных кислот, уменьшающего накопление жира, и подавления воспаления — снижения провоспалительных

(MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных факторов (ИЛ-4, ИЛ-10) [32].

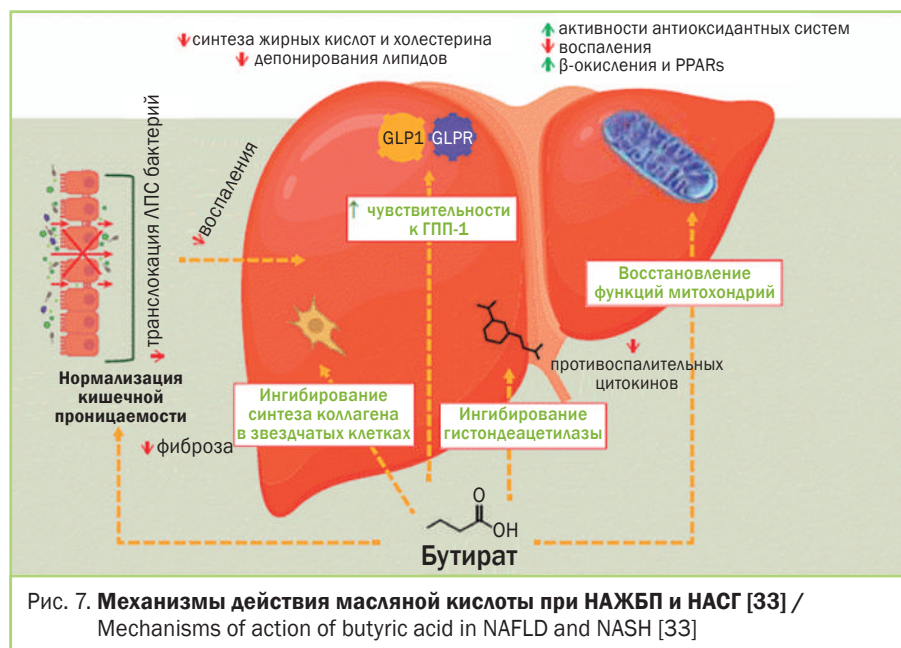
Механизмы действия масляной кислоты при НАЖБП и НАСГ представлены суммарно на рис. 7 [33].

Люди с лишним весом имеют более высокие уровни КЦЖК (Kimura I. et al., 2013), в частности пропионата. Однако дальнейшие исследования показали, что диетические добавки с КЦЖК могут фактически препятствовать развитию ожирения. Как раз рассматриваемый выше бутират относится к пулу КЦЖК. Поэтому в настоящее время к имеющимся принципам лечения как ожирения, так и НАЖБП с целью стабилизации проницаемости кишечного эпителия и увеличения пула бутират-продуцирующих бактерий могут применяться препараты бутирата, которые можно вводить в человеческий организм экзогенно. В частности, к таким препаратам относится Закофальк (комбинация бутирата с инулином).

Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается в желудке. Местное применение препарата в форме клизм также ограничено невозможностью доставить вещество в более проксимальные отделы толстой кишки и специфическим неприятным запахом. Наиболее современным с точки зрения доставки в толстую кишку масляной кислоты и зарегистрированным на российском рынке препаратом является Закофальк.

Таблетка Закофалька содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли), готового естественного бактериального метаболита, и 250 мг инулина,





природного пищевого волокна, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишечника образуется эндогенная масляная кислота.

В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки — полимерная мультиматриксная система NMХ, которая позволяет доставлять масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избегая ее потерь в вышележащих отделах ЖКТ.

На фоне дополнительного приема Закофалька макрофаги проявляют повышенную антимикробную активность. Ингибирование активности NF- κ B бутиратом ослабляет воспаление и окислительный стресс, пагубно воздействующие на развитие НАЖБП. Закофальк обладает дексаметазоноподобным эффектом и, в качестве альтернативы перорального приема пробиотиков или метаболитов микробиома кишечника, может ослаблять воспаление кишечника, восстанавливать его целостность и микробиом [34].

В дальнейшем терапия данным препаратом усиливает выработку эндогенных КЦЖК. Помимо восполнения содержания масляной кислоты в просвете толстой кишки, Закофальк значимо увеличивает численность пула бутират-продуцирующих бактерий.

Во-первых, возможно, это связано с иммуномодулирующим действием масляной кислоты, которое приводит к

уменьшению продукции макрофагами кишечника провоспалительных медиаторов, что обеспечивает пониженную чувствительность макрофагов собственной пластинки к комменсальным бактериям кишечника. При этом макрофаги сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы, включая фагоцитарную активность и бактерицидное действие.

Во-вторых, масляная кислота обладает антибактериальным эффектом в отношении возможных патогенов и патобионтов за счет усиления антибактериального действия макрофагов и улучшения прикрепления пробиотических бактерий к колоректальным клеткам человека (с сопутствующим снижением адгезивных свойств *E. coli*).

В-третьих, происходит сдвиг внутрипросветного pH, который также может способствовать росту бутират-продуцентов. Косвенным подтверждением этого является значимое уменьшение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема Закофалька [34]. Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, потенциальному биомаркеру воспаления, на фоне дополнительного применения Закофалька свидетельствует о купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа [34].

Восполнение дефицита масляной кислоты и инулина (как пищевого волокна) в составе рациональной диеты в комплексной терапии ожирения, НАЖБП, предиабета и СД 2-го типа может быть

стратегией, повышающей эффективность стандартных схем лечения.

Взрослым рекомендуется принимать Закофальк NMХ по 2–4 таблетки в день, до еды, не разжевывая, курсом не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день. Кроме того, пролонгированное действие препарата позволяет принимать всю дозу Закофалька 1–2 раза в сутки, а не многократно, что повышает приверженность пациентов лечению.

Заключение. Приведенные в статье данные свидетельствуют о чрезвычайной важности исследования состояния кишечной микробиоты организма как одного из важнейших звеньев патогенеза НАЖБП. При лечении НАЖБП как мультифакториального заболевания наряду с диетой, физической активностью, препаратами, корректирующими вес, а также препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк), необходима дополнительная патогенетическая терапия препаратами, восстанавливающими нормальную флору кишечника (пребиотики, синбиотики, пробиотики, бактериальные метаболиты). В частности, к последней группе препаратов относится Закофальк, обладающий мультитаргетным эффектом, что позволяет правильно вести НАЖБП и положительно влиять на коморбидные состояния. **ЛВ**

Вклад авторов:

Сахавудинова Г. М. — автор идеи, совместный сбор материала, корректировка текста. Халилова Д. М. — совместный сбор материала, написание текста.

Authors' contribution:

G. M. Sahautdinova — the author of the idea, joint collection of material, text correction. D. M. Khalilova — joint collection of material, writing the text.

Литература/References

1. Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т. Стеатогепатиты. Пособие для врачей. М., 2022. Andreev D. N., Kucheryavy Yu. A., Dicheva D. T. Steatohepatites. Manual for doctors. Moscow 2022.
2. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Умарова Р. М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: [пособие] М.: Прима Принт, 2021. 72 с.: ил. (Клиническая гепатология). ISBN 978-5-6044392-9-6. Mayev I. V., Andreev D. N., Kucheryavy Yu. A., Umyarova R. M. Metabolically associated fatty liver disease: [manual] M.: Prima Print, 2021. 72 p.: ill. (Clinical hepatology). ISBN 978-5-6044392-9-6.
3. Liu J., Ayada I., Zhang X., et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; S1542-3565(21)00208-1. DOI:10.1016/j.cgh.2021.02.030.

4. Буверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. Терапевтический архив. 2017; 12, выпуск 2. с. 226-232.
Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: a problem awaiting a solution. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 12, 2. pp. 226-232. (In Russ.)
5. Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Бордин Д. С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54-63
Vinnitskaya E. V., Sandler Yu. G., Bordin D. S. A new paradigm for nonalcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020. Vol. 16. No. 24. pp. 54-63 (In Russ.)
6. Long S. L., Gahan C. G. M., Joyce S. A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. Mol. Aspects Med. 2017; 56: 54-65. DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002.
7. Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. Cells. 2019; 8 (11): 1358. DOI: 10.3390/cells8111358.
8. Šarenac T. M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. Front. Pharmacol. 2018; 9: 939. DOI: 10.3389/fphar.2018.00939.
9. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Можина Т. Л., Моногарова Н. Е., Лукашевич Г. М., Ярошенко Л. А. Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью? Докт.ру. 2020; 19 (7): 21-30. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-21-30
Gubergrits N. B., Belyaeva N. V., Mozhina T. L., Monogarova N. E., Lukashevich G. M., Yaroshenko L. A. Bile acids and non-alcoholic fatty liver and pancreatic disease: Chained together? Website Doktor.ru. 2020; 19(7): 21-30. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-21-30
10. Huang W., Ma K., Zhang J., Qatanani M., Cuvillier J., Liu J., Dong B., Huang X., Moore D. D. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. Science. 2006; 312 (5771): 233-236. DOI: 10.1126/science.1121435.
11. De Aguiar Vallim T. Q., Tarling E. J., Edwards P. A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. Cell Metab. 2013; 17 (5): 657-669. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
12. Neuschwander-Tetri B. A., Loomba R., Sanyal A. J., Lavine J. E., van Natta M. L., Abdelmalek M. F., Chalasani N., Dasarthy S., Diehl A. M., Hameed B., Kowdley K. V., McCullough A., Terrault N., Clark J. M., Tonascia J., Brunt E. M., Kleiner D. E., Doo E., NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385 (9972): 956-965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
13. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. РЖГГК. 2013. Т. 23. № 5. С. 32-45.
Sheptulina A. F., Shirokova E. N., Ivashkin V. T. Nuclear receptors in the regulation of bile acid transport and metabolism. RZHGGK. 2013. Vol. 23. No. 5. pp. 32-45. (In Russ.)
14. Zhang L., Xie C., Nichols R. G., Chan S. H. J., Jiang C., Hao R., Smith P. B., Cai J., Simons M. N., Hatzakis E., Maranas C. D., Gonzalez F. J., Patterson A. D. Farnesoid X Receptor Signaling Shapes the Gut Microbiota and Controls Hepatic Lipid Metabolism. 2016; 1 (5): e00070-16. DOI: 10.1128/mSystems.00070-16. eCollection 2016 Sep-Oct.
15. Serino M., Luche E., Chabo C., Amar J., Burcelin R. Intestinal microflora and metabolic diseases. Diabetes Metab. 2009; 35: 262-272. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
16. Serino M., Luche E., Gres S., Baylac A., Berge M., Cenac C., Waget A., Klopp P., Iacovoni J., Klopp C., et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. Gut. 2012; 61: 543-553. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
17. Clemente J. C., Ursell L. K., Parfrey L. W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. Cell. 2012; 148: 1258-1270.
18. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F., Guy C. D., Seed P. C., Rawls J. F., David L. A., et al. The severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology. 2016; 63: 764-775. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
19. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basilisco G., Parodi A., Usai-Satta P., Vernia P., Anania C., et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: The Rome Consensus Conference. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009; 29 (Suppl. 1): 1-49. [Google Scholar] [CrossRef].
20. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., Masciana R., Forgione A., Gabrieli M. L., Perotti G., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009; 49: 1877-1887. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
21. Giorgio V., Miele L., Principessa L., Ferretti F., Villa M. P., Negro V., Grieco A., Alisi A., Nobili V. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. Dig. Liver Dis. 2014; 46: 556-560. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
22. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A. M., Fava F., Tuohy K. M., Chabo C., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1761-1772. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
23. Tripathi A., Debelius J., Brenner D. A., Karin M., Loomba R., Schnabl B., Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 15: 397-411. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
24. Jiao N., Baker S. S., Chapa-Rodriguez A., Liu W., Nugent C. A., Tsompana M., Mastrandrea L., Buck M. J., Baker R. D., Genco R. J., et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD. Gut. 2018; 67: 1881-1891. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
25. Leung C., Rivera L., Furness J. B., Angus P. W. The role of the gut microbiota in NAFLD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 13: 412-425. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
26. Minemura M., Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J. Gastroenterol. WJG. 2015; 21: 1691-1702. [Google Scholar] [CrossRef].
27. Rahman K., Desai C., Iyer S. S., Thorn N. E., Kumar P., Liu Y., Smith T., Neish A. S., Li H., Tan S., et al. Loss of junctional adhesion molecule promotes severe steatohepatitis in mice on a diet high in saturated fat, fructose, and cholesterol. Gastroenterology. 2016; 151: 733-746.e12. [Google Scholar] [CrossRef].
28. Duncan S. H., Louis P., Thomson J. M., Flint H. J. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. Environ. Microbiol. 2009; 11: 2112-2122. [Google Scholar] [CrossRef].
29. Canani R. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (12).
30. Gonzalez, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34: 783-794.
31. Zhou D., Pan Q., Xin F. Z., Zhang R. N., He C. X., Chen G. Y., Liu C., Chen Y. W., Fan J. G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. World J. Gastroenterol. 2017; 23: 60-75.
32. Sun B., Jia Y., Yang S., Zhao N., Hu Y., Hong J., et al. Sodium butyrate protects against high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver by promoting expression of nuclear factor E2-related factor 2. Br J Nutr. 2019; 1224: 400-410.
33. Топчий Т. Б., Ардатская М. Д., Буторова Л. И. и др. Роль масляной кислоты и инулина в лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: учебное пособие. М.: Прима Принт, 2023. 60 с.: ил. (Практическая гастроэнтерология). ISBN 978-5-6048826-8-9.
Topchiy T. B., Ardatkaya M. D., Butorova L. I. et al. The role of butyric acid and inulin in the treatment of obesity and associated diseases: textbook. Moscow: Prima Print, 2023. 60 p.: ill. (Practical gastroenterology). ISBN 978-5-6048826-8-9. (In Russ.)
34. Захаренко С. М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии. СПб: б. и., 2021. 172 с.: цв. ил. ISBN 978-5-6046640-7-0.
Zakharenko S. M. Postcovid bowel lesions: mechanisms of formation and approaches to therapy. Kirov Military Medical Academy. S. M. Kirov, Department of infectious diseases. St. Petersburg, b. i., 2021. 172 p.: colored ill. ISBN 978-5-6046640-7-0. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Халилова Динара Миняевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3; dina27012001@gmail.com
Сахаутдинова Гюльнар Муратовна, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3; suho91@mail.ru

Information about the authors:

Dinara M. Khalilova, 5th year student of the Faculty of Medicine; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenin Street, Ufa, 450008, Russia; dina27012001@gmail.com
Gulnar M. Sahautdinova, Scientific Supervisor, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenin Street, Ufa, 450008, Russia; suho91@mail.ru

Поступила/Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования/Revised 11.03.2024
Принята в печать/Accepted 14.03.2024

Оценка эффективности и приверженность лечению пациентов с остеоартритом структурно-модифицирующим препаратом группы SYSADOA

И. Г. Золкорняев

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия, iskan85@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2842-5903>

Резюме

Цель исследования. Оценить в реальной клинической практике эффективность 20-дневного курса инъекционного хондропротектора и приверженность лечению на фоне приема препарата у пациентов с остеоартритом суставов конечностей и неспецифической болью в пояснице.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 78 амбулаторных пациентов в возрасте от 25 до 80 лет (27 мужчин и 51 женщина; средний возраст 50,0 [45,0; 58,0] лет), обратившихся к неврологу по поводу обострения остеоартрита суставов конечностей, боли в пояснице. Эффективность терапии оценивали по визуальной аналоговой шкале на основании выраженности боли, оценки пациентом состояния своего здоровья, качества жизни и приверженности терапии. Регистрировали время наступления терапевтического эффекта и необходимость приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Опросник качества жизни EQ-5D использовался для оценки пациентом общего здоровья и его составляющих: подвижности, возможности самообслуживания, повседневной активности, наличия боли и/или дискомфорта, тревоги и/или депрессии.

Результаты. Статистический анализ результатов обследования с использованием визуальных аналоговых шкал показал снижение интенсивности боли с 70,0 [10,0; 90,0] до 12,5 [0,0; 70,0]; оценка здоровья повысилась с 50,0 [0,0; от 90,0] до 90,0 [20,0; 100], а удовлетворенность терапией — с 30,0 [0,0; от 90,0] до 90,0 [20,0; 100]. Положительная динамика через 20 дней лечения отмечалась по всем категориям опросника EQ-5D, уровни здоровья статистически значимо улучшались от начала к концу курса терапии ($p < 0,05$). Все 78 пациентов (100%) прошли полный курс терапии препаратом. 74 пациента положительно ответили на нее, 4 участника исследования не отметили изменений состояния.

Заключение. Препарат показал высокую эффективность при болевом синдроме у пациентов с остеоартритом суставов конечностей и поясничного отдела позвоночника. Пациенты продемонстрировали стопроцентный комплаенс к лечению. Во время курса терапии не отмечено ухудшения соматического состояния, лекарственной непереносимости, осложнений со стороны коморбидных заболеваний. Терапевтический эффект от 20-дневного курса наступил у большинства исследуемых к середине курса лечения, что позволило уменьшить дозу принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит, боли в нижней части спины, суставы конечностей, качество жизни, боль, SYSADOA, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Золкорняев И. Г. Оценка эффективности и приверженность лечению пациентов с остеоартритом структурно-модифицирующим препаратом группы SYSADOA. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 57–61. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.010>

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

Evaluation of efficacy and adherence to treatment of patients with osteoarthritis with structure-modifying drug of SYSADOA group

Iskander G. Zolkornyaev

Penza Institute of Advanced Medical Training — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia, iskan85@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2842-5903>

Abstract

Objective. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of a 20-day course of injectable chondroprotector in patients with osteoarthritis in extremity joints and nonspecific lower back pain in clinical practice.

Materials and methods. The study included 78 outpatients, aged 25 to 80 years (27 men and 51 women; mean age 50.0 [45.0; 58.0] years), who sought consultation with a neurologist for exacerbated osteoarthritis in extremity joints and lower back pain.

The effectiveness of therapy was evaluated using the visual analog scales (VAS) based on the severity of pain, the patient's self-assessment of health, quality of life and the patient's adherence to therapy. The time of onset of the therapeutic effect and whether the patient needed to take NSAIDs were recorded. The EQ-5D quality of life questionnaire was used to assess the patient's general health and its components: mobility, ability to self-care, activities of daily living, presence of pain and/or discomfort, anxiety and/or depression.

Results. Statistical analysis of the survey results using visual analogue scales showed a decrease in pain intensity from 70.0 [10.0; 90.0] to 12.5 [0.0; 70.0]; health assessment improved from 50.0 [0.0; 90.0] to 90.0 [20.0; 100]; and satisfaction with the therapy increased from 30.0 [0.0; 90.0] to 90.0 [20.0; 100]. Positive dynamics were observed in all EQ-5D questionnaire categories after 20 days of treatment, with statistically significant improvements in health levels from the start to the end of the therapy course ($p < 0.05$). All 78 patients (100%) completed the entire course therapy. Out of these, 74 patients responded positively to the treatment, while 4 patients reported no changes in their condition.

Conclusion. The therapy has shown effectiveness in treating pain in patients with osteoarthritis of extremity joints and the lumbar spine. During the course of therapy, no deterioration in somatic condition, drug intolerance, or complications from comorbid diseases were observed. The therapeutic effect of a 20-day course was observed in the majority of subjects by the middle of the treatment course. Additionally, the use of injectable chondroprotector allowed for a reduction in the dose of NSAIDs taken.

Keywords: osteoarthritis, pain in the lower back, joints of the extremities, quality of life, pain, SYSADOA, NSAIDs.

For citation: Zolkornyaev I. G. Evaluation of efficacy and adherence to treatment of patients with osteoarthritis with structure-modifying drug of SYSADOA group. Lechaschi Vrach. 2024; 5 (27): 57-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.010>

Conflict of interests. Not declared.

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание крупных и мелких суставов конечностей и позвоночного столба, проявляющееся ограничением подвижности суставов, нередко выраженным болевым синдромом, снижением функциональных возможностей и качества жизни [1].

Биология ОА является достаточно изученным вопросом с четким пониманием целевых точек развития патологического процесса. Развитие ОА затрагивает в равной степени весь суставной комплекс с возникновением хронического воспаления, ремоделированием хряща и субхондральной кости [5].

Бремя ОА связано с увеличением числа пожилых людей, профессиональными, экологическими и генетическими факторами, образом жизни населения [1, 2]. Несмотря на понимание особенностей патологического процесса и выделение четких критериев лечения таких пациентов, консервативная терапия ОА не всегда достигает стойкого клинического результата. В 2019 г. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) были приняты во внимание и включены в последние клинические рекомендации препараты со структурно-модифицирующим действием. Целью их назначения является не только достижение противовоспалительного эффекта, но и восстановление архитектоники суставного хряща — одной из главных мишеней ОА [3].

Состав препаратов группы SYSADOA весьма разнообразен и может включать хондроитина сульфат, глюкозамин сульфат, гиалуроновую кислоту, коллаген и др. Несмотря на вариативность состава, данная группа препаратов демонстрирует клиническую и морфологическую эффективность, что показано в ряде работ [7].

Одним из таких препаратов является инъекционный хондропротектор российского производства Амбене® Био. Его отличительной особенностью является органический состав, усиленный низкомолекулярными пептидами, что позволяет быстро достигать мишени и запускать работу на клеточном уровне.

Поскольку пациенты с ОА и неспецифической скелетно-мышечной болью в поясничной области чаще всего обраща-

ются к терапевту и неврологу поликлиники, именно амбулаторный прием стал площадкой для настоящего наблюдательного исследования.

Целью нашего наблюдательного исследования было оценить в условиях реальной клинической практики эффективность 20-дневного курса Амбене® Био (инъекции) и приверженность лечению этим препаратом пациентов с ОА суставов конечностей и неспецифической болью в нижней части спины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 78 амбулаторных пациентов от 25 до 80 лет (27 мужчин и 51 женщина; средний возраст — 50,0 [45,0; 58,0] лет), обратившихся к неврологу в связи

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА [таблица составлена автором] / Clinical characteristics of patients with osteoarthritis [table compiled by the author]

Характеристика	Значение
Число пациентов, абс.	78
Средний возраст, лет	50,0 [45,0; 58,0]
Пол (муж./жен.)	27/51
Стадия ОА (по J. Kellgren), абс. (%)	
I	24 (36,4%)
II	35 (53,0%)
III	7 (10,6%)
Локализация, абс. (%)	
Коленные суставы	12 (15,4%)
Тазобедренные суставы	13 (16,7%)
Мелкие суставы кисти	1 (1,3%)
Плечевые суставы	9 (11,5%)
Локтевые суставы	1 (1,3%)
Поясничный отдел позвоночника	59 (75,6%)
2 отдела	7 (9,0%)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,0 [18,0; 35,0]
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия	29 (37,1%)
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, функциональный класс 1-2	6 (7,7%)
XCH Ia–Ib стадии (I–II по NYHA)	1 (1,3%)
Сахарный диабет 2-го типа, компенсированный	9 (11,5%)
Метаболический синдром	10 (12,8%)

с обострением ОА суставов конечностей, болью в нижней части спины (табл. 1).

На участников исследования заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая пол, возраст, антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела — ИМТ), диагноз, наличие в течение последних 6 месяцев предшествующей терапии, использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение последнего месяца. Оценивался соматический и неврологический статус, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), ИМТ. Допускалось наличие коморбидных заболеваний в стадии компенсации: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения функционального класса 1-2, хронической сердечной недостаточности (ХСН) 1а-1б стадии; компенсированного сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома.

Критериями исключения были тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания в анамнезе, беременность и лактация, симптомы радикулопатии, поясничного стеноза, травмы суставов конечностей и позвоночника в анамнезе, деформирующие дорсопатии, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, использование препаратов SYSADOA в течение последних трех месяцев. Допускалось применение НПВП, терапия сопутствующих соматических заболеваний.

Пациентам, включенным в исследование, назначался инъекционный хондропротектор Амбене® Био в соответствии с инструкцией (внутримышечно через день в дозе 2 мл). Продолжительность курса составила 20 дней (10 инъекций).

Эффективность терапии оценивалась по степени выраженности болевого синдрома, оценки пациентом состояния своего здоровья, качества жизни и приверженности терапии за весь период наблюдения, также фиксировались время

Таблица 2. **Динамика изменений оценки на момент завершения исследования [таблица составлена автором]** / Dynamics of assessment changes at the time of study completion [table compiled by the author]

Шкалы ВАШ	Начало	Завершение	T	Z	p
Оценка интенсивности боли	70,0 [50,0; 70,0]	12,5 [10,0; 20,0]	0,0	7,42	0,001
Оценка состояния здоровья	50,0 [30,0; 70,0]	90,0 [70,0; 95,0]	108,0	6,57	0,001
Удовлетворенность проводимой терапией	30,0 [20,0; 40,0]	90,0 [70,0; 99,0]	0,0	4,93	0,001

Таблица 3. **Динамика критериев качества жизни по опроснику EQ-5D у пациентов с ОА суставов конечностей и позвоночника на терапии препаратом [таблица составлена автором]** / Dynamics of quality of life criteria according to the EQ-5D questionnaire in patients with osteoarthritis of joints of the extremities and spine on treatment with the drug [table compiled by the author]

Критерии EQ-5D	Начало	Завершение	T	Z	p
Подвижность	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,00	4,93	0,001
Самообслуживание	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,00	5,57	0,001
Повседневная деятельность	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,00	6,03	0,001
Боль/дискомфорт	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,00	5,78	0,001
Тревога/депрессия	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	11,5	3,96	0,001

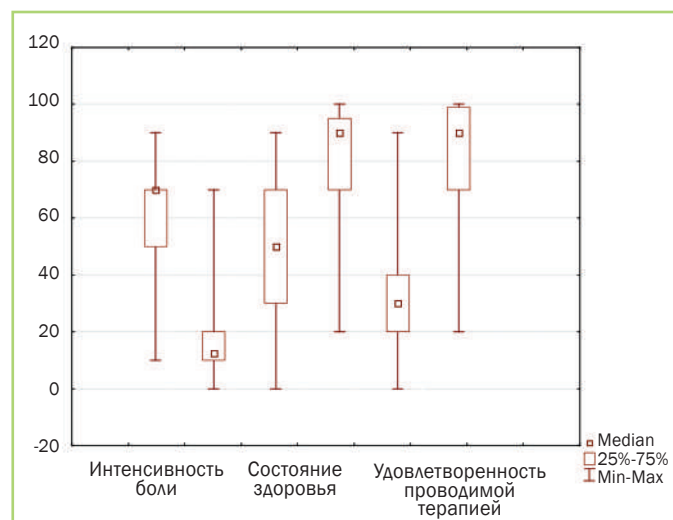


Рис. 1. **Изменение состояния по данным ВАШ у пациентов с ОА и неспецифической скелетно-мышечной болью в нижней части спины через 20 дней терапии Амбене® Био [предоставлено автором]** / Change in status as measured by visual analog scales in patients with osteoarthritis and nonspecific musculoskeletal low back pain after 20 days of Ambene® Bio therapy [provided by the author]

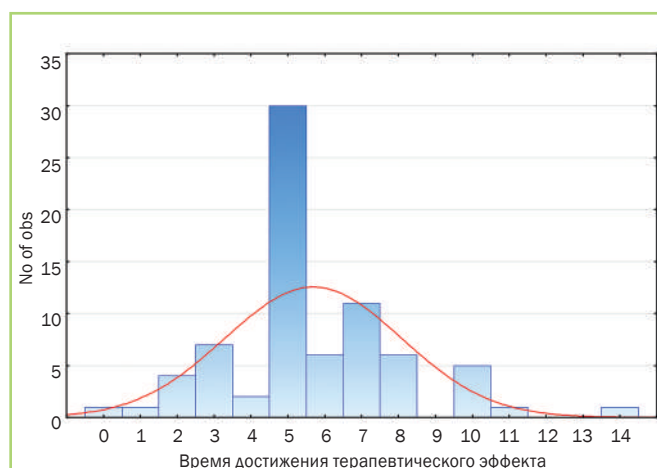


Рис. 2. **Скорость наступления терапевтического эффекта у пациентов с ОА и неспецифической скелетно-мышечной болью в нижней части спины [предоставлено автором]** / Rate of onset of therapeutic effect in patients with osteoarthritis and nonspecific musculoskeletal low back pain [provided by the author]

наступления терапевтического эффекта и наличие у больного потребности в приеме НПВП.

С этой целью пациентам было предложено заполнять визуально-аналоговые шкалы (ВАШ) и опросник оценки качества жизни EQ-5D. Участники исследования самостоятельно предоставляли баллы по ВАШ оценки боли, состояния здоровья и удовлетворенности проводимой терапией. Предложенные опросники обладают доказанной валидностью и хорошо себя зарекомендовали в медико-эпидемиологических исследованиях.

Оценить состояние здоровья пациентов просили отметкой на аналогичной линейке — от 0 баллов (наихудший результат) до 100 баллов (наилучшее состояние здоровья).

Для оценки качества жизни исследуемым была предложена русскоязычная версия опросника EQ-5D, который использовался для оценки пациентом общего здоровья и его составляющих: подвижности, возможности самообслуживания, повседневной активности, наличия боли и/или дискомфорта, тревоги и/или депрессии. Для каждой оцениваемой позиции предлагались три варианта ответа: отсутствие негативного фактора, наличие некоторых его элементов, выраженные негативные проявления. Пациенту необходимо было выбрать утверждение, наиболее полно соответствующее состоянию его здоровья в данный момент.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Количественные переменные описывались как медиана и межквартильный размах (Me [25%; 75%]). Статистическая значимость различий между связанными переменными оценивалась с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 78 пациентов с ОА суставов конечностей и болью в нижней части спины в стадии обострения. Все 78 пациентов (100%) прошли полный курс терапии препаратом Амбене® Био, что демонстрирует полный комплаенс лечению. 74 испытуемых положительно ответили на терапию препаратом, 4 пациента не отметили улучшения состояния.

Статистический анализ результатов анкетирования по ВАШ показал снижение интенсивности боли с 70,0 [10,0; 90,0] до 12,5 [0,0; 70,0], оценка состояния здоровья повысилась с 50,0 [0,0; 90,0] до 90,0 [20,0; 100], а удовлетворенность проводимой терапией — с 30,0 [0,0; 90,0] до 90,0 [20,0; 100] (рис. 1).

Различия между исходными и конечными средними значениями интенсивности боли по ВАШ были статистически значимыми ($p < 0,05$) (табл. 2).

Положительная динамика через 20 дней лечения отмечалась по всем категориям опросника EQ-5D, уровни здоровья статистически значимо улучшились к концу курса терапии ($p < 0,05$) (табл. 3).

Терапевтический эффект в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения состояния здоровья и качества жизни наступил у 74 пациентов (94,9%): у подавляющего большинства (57%) — уже к 10-му дню лечения, у 2 больных (2,56%) — к окончанию курса лечения (рис. 2).

В начале исследования 53 пациента (67,9%) в связи с выраженным болевым синдромом принимали НПВП. Использование препарата позволило снизить потребность в НПВП у 44 пациентов (56,4%) и уменьшить дозу, а 32 пациента (41,0%) прекратили прием НПВП.

При проведении исследования (в начале и в конце) отслеживался соматический статус пациентов, фиксировались показатели АД, ЧСС, ЧДД и ИМТ. Было отмечено отсутствие клинически значимого влияния компонентов Амбене® Био на показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, общее состояние и коморбидный статус пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Препарат показал эффективность при болевом синдроме у пациентов с ОА суставов конечностей и поясничного отдела позвоночника.

2. Проводимый курс терапии из 10 внутримышечных инъекций по 2 мл через день в течение 20 дней способствовал снижению интенсивности болевого синдрома, улучшению состояния здоровья и качества жизни пациентов.

3. Во время курса терапии не было зарегистрировано ухудшения соматического состояния, лекарственной непереносимости, осложнений коморбидных заболеваний.

4. Терапевтический эффект 20-дневного курса наступил у всех исследуемых, при этом более чем у половины пациентов — к середине курса лечения.

5. Режим назначения инъекционного хондропротектора положительно повлиял на приверженность терапии — все пациенты завершили исследование в соответствии с планом через 20 дней.

6. Применение препарата позволило в 56,4% случаев уменьшить дозу принимаемых НПВП и в 41% — полностью отказаться от их приема.

Таким образом, на фоне лечения инъекционным хондропротектором Амбене® Био в течение 20 дней удалось значительно снизить проявления неспецифической скелетно-мышечной боли в нижней части спины, восстановить способность к передвижению и самообслуживанию, улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, сократив при этом потребность в НПВП. Короткий курс терапии препаратом способствовал эффективному лечению участников исследования за счет синергизма уникального состава биологически активных веществ. Своевременно назначенная терапия и высокая комплаентность, обусловленная удобным режимом дозирования и быстрым терапевтическим эффектом, позволили значительно улучшить состояние здоровья и качество жизни пациентов. **ЛВ**

Литература/References

1. Цвингер С. М., Говорин А. В., Романова Е. Н., Портянникова О. О. Частота остеоартрита и особенности коморбидного фона у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болей в суставах. Профилактическая медицина. 2021; 24 (1): 67-72. DOI: 10.17116/profmed20212401167
2. Tsvinger S. V., Govorin A. V., Romanova E. N., Portyannikova O. O. The incidence of osteoarthritis and features of the comorbid background in patients seeking medical help for joint pain. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021; 24 (1): 67-72. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212401167
3. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Laffey F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011; 377 (9783): 2115-2126.
4. Лила А. М., Таскина Е. А., Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022; 16 (2): 99-106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106.

- Lila A. M., Taskina E. A., Alekseeva L. I., Kashevarova N. G. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022; 16 (2): 99-106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106. (In Russ.)
4. Reginster J. Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33 (1): 37-47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8.
 5. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Лекция. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9-21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019; 13 (2): 9-21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. (In Russ.)
 6. Алексеева Л. И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. Трудный пациент. 2007; (5): 43-47.
Alexeeva L. I. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyi patsient*. 2007; (5): 43-47. (In Russ.)
 7. Зайченко А. В., Баринов А. Н., Махинов К. А., Брюханова Т. А. Лечение боли в спине, рефрактерной к нестероидным противовоспалительным средствам. МС. 2013; 12.
Zaichenko A. V., Barinov A. N., Makhinov K. A., Brukhanova T. A. Treatment of back pain refractory to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *MS*. 2013; 12. (In Russ.)
 8. Пилипович А. А., Данилов А. Б. Современные подходы к терапии остеоартроза. РМЖ. 2014; 43.
- Pilipovich A. A., Danilov A. B. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2014; 43. (In Russ.)
- Сведения об авторе:**
Золкормяев Искандер Гусманович, к.м.н., заведующий кафедрой неврологии, рефлексотерапии и физиотерапии с курсом физической и реабилитационной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А; isckan85@rambler.ru
- Information about the author:**
Iskander G. Zolkornyaev, *Cand. Of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Neurology, Reflexology and Physiotherapy with a course of physical and rehabilitation medicine, Penza Institute of Advanced Medical Training — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8A Stasov str., Penza, 440060, Russia; isckan85@rambler.ru
- Поступила/Received 18.03.2024**
Поступила после рецензирования/Revised 15.04.2024
Принята в печать/Accepted 17.04.2024

Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D

В. М. Коденцова¹

Д. В. Рисник²

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия, kodentsova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, biant3@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>

Резюме

Введение. В связи с распространенностью недостаточной обеспеченности населения витамином D и его плеiotропным действием необходимость оптимизации его статуса не вызывает сомнений.

Цель работы. Сравнение эффективности применения различных витаминеров, дозировок, режимов приема и форм выпуска витамина D для оптимизации витаминного статуса и проявления плеiotропных эффектов.

Результаты. Анализ литературы выявил общую закономерность: меньшие дозы требуют более длительного приема для достижения нормального уровня 25(OH)D в плазме крови. При регулярном длительном приеме в течение 3–6 месяцев дозы, соответствующие физиологической потребности, обеспечивают достаточный уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Для получения максимальной пользы ежедневное постоянное поступление витамина D в суточных дозах 800–1000 МЕ предпочтительнее, чем прерывистое воздействие болюсных доз. Эффективность применения витамина D зависит от формы выпуска (масляная, мицеллированная, липосомы и др.). После прекращения дополнительного приема происходит вымывание, т. е. возврат через 8–12 недель к исходной обеспеченности витамином D. Для поддержания нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови и проявления положительного влияния на ее метаболические показатели здоровым людям достаточно приема витамина D в дозе, близкой к возрастной физиологической потребности, – 400–1000 МЕ/сут. Принимающим глюкокортикоиды, при остеопорозе, сахарном диабете, ожирении (особенно после бариатрической операции) требуются более высокие дозы витамина D (от 2000 до 5000 МЕ/сут).

Заключение. Основными параметрами, влияющими на эффективность витамина D, являются состояние организма, глубина недостаточности, используемый витаминер, дозы, продолжительность и режим приема, форма выпуска, состав рациона. Для достижения адекватной обеспеченности витамином D и проявления плеiotропных эффектов пациентам необходимы более высокие дозы, чем здоровым лицам.

Ключевые слова: витамин D, витаминеры, биологически активные добавки, лекарственные средства, дозы, эффективность.

Для цитирования: Коденцова В. М., Рисник Д. В. Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 62–70. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.011>

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

Factors affecting the effectiveness of vitamin D supplementation

Vera M. Kodentsova¹

Dmitry V. Risnik²

¹ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia, kodentsova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, biant3@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>

Abstract

Background. Due to the prevalence of vitamin D insufficient supply of the population and its pleiotropic effect, optimization of vitamin D status is beyond doubt.

Objective. The purpose of the review is to compare the effectiveness of taking different vitaminers, doses, regimens and formulations of vitamin D to optimize vitamin status and manifest pleiotropic effects.

Results. An analysis of the literature revealed a general pattern: smaller doses require longer administration to achieve normal blood plasma 25(OH)D levels. When taken regularly over a period of 3 to 6 months, doses corresponding to physiological needs will provide sufficient blood serum levels of 25(OH)D. To obtain maximum benefit, a daily, continuous supply of daily vitamin D in doses of 800–1000 IU

is preferable to intermittent bolus doses. The effectiveness of vitamin D depends on the form (oil, micellar, liposomes, etc.). After stopping the additional intake, "washing out" occurs, i.e. after 8-12 weeks, return to the original vitamin D supply. To maintain a normal blood serum level of 25(OH)D and, accordingly, to have a positive effect on metabolic blood parameters, it is sufficient for healthy people to take vitamin D in a dose close to the age-related physiological requirement – 400-1000 IU/day. Persons taking glucocorticoids, suffering from osteoporosis, diabetes mellitus, obesity (especially after bariatric surgery) require higher doses of vitamins from 2000 to 5000 IU/day.

Conclusion. The main parameters influencing the effectiveness of vitamin D are the vitamin used, the dose, duration and regimen of administration, and the form of release. To achieve an adequate supply with vitamin D and the manifestation of pleiotropic effects, patients require higher doses than healthy individuals.

Keywords: vitamin D, vitamins, fortified foods, dietary supplements, medicines, doses, effectiveness.

For citation: Kodentsova V. M., Risnik D. V. Factors affecting the effectiveness of vitamin D supplementation. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 62-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.011>

Conflict of interests. Not declared.

Витамин D является эссенциальным микронутриентом, достаточное потребление которого необходимо для обмена веществ, обеспечивает выработку гормонов, иммунные функции и поддержание здоровья. Дефицит витамина D является фактором риска многих заболеваний, усугубляет их течение.

Дефицит витамина D разной степени испытывают до 90% населения [1]. Недостаток этого витамина остается самой распространенной [2, 3] и по-прежнему нерешенной проблемой для населения России (детей всех возрастов, беременных и кормящих женщин, пожилых людей, пациентов и др.). При обследовании 10 707 человек обоего пола в возрасте от 0 до 76 лет, проживающих в Московском регионе, у 82,9% из них была обнаружена низкая обеспеченность витамином D (уровень 25(OH)D меньше нижней границы нормы) [4]. Частота выявления выраженного дефицита у пациентов с различными заболеваниями была заметно выше по сравнению с его распространенностью среди здоровых людей. По результатам определения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови 30 040 взрослых, проведенного лабораторией «Инвитро» в 2013-2018 гг., лишь 24,2% обследованных имели достаточный (30-150 нг/мл) уровень 25(OH)D, а у 34% наблюдался дефицит (10-19,9 нг/мл) и у 5,6% – глубокий дефицит (< 10 нг/мл) [5].

Помимо поддержания здоровья костно-мышечной системы, витамин D влияет на дифференцировку и пролиферацию модуляторов иммунной системы, экспрессию интерлейкинов и антимикробные реакции, обладает плеiotропным действием [6].

В связи с открытием все новых функций витамина D, которые реализуются при более высоком его потреблении с пищей и более высоких концентрациях в плазме крови, в большинстве стран были увеличены нормы потребления этого витамина [7]. В Методических рекомендациях (МР) 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» рекомендуемая норма потребления (РНП) витамина D для детей старше 1 года, беременных и кормящих грудью женщин, а также взрослых была увеличена с 10 до 15 мкг (600 МЕ), а для лиц старше 65 лет – до 20 мкг (800 МЕ).

Для восполнения недостаточного потребления с пищей используют обогащенные этим витамином пищевые продукты, моновитамин D и/или содержащие витамин D витаминно-минеральные комплексы. Для коррекции дефицита

используют разные режимы, дозы и витаминеры витамина D, а также формы его выпуска.

Целью данного обзора было сравнить эффективность приема разных витаминеров, доз, режимов и форм выпуска витамина D для оптимизации витаминного статуса и проявления плеiotропных эффектов у здоровых людей и пациентов. Обзор опубликованной в последние годы литературы на данную тему осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed, в системах Google Scholar, ReserchGate.

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Витамин D (кальциферолы) представлен в пище разными по структуре и витаминной активности витаминерами: холекальциферол (витамин D₃), эргокальциферол (D₂) и 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D). Отличие витамина D от других витаминов состоит в том, что он не только поступает с пищей, но и может образовываться в коже под воздействием ультрафиолетового облучения, что в условиях нашей страны не играет значимой роли в обеспечении этим витамином. После поступления в организм из витамина D в ходе последовательного гидроксирования образуются 25(OH)D, а затем гормональная форма – 1,25-дигидроксивитамин D. Главные источники витамина D₃ в питании населения России – морская рыба жирных сортов, яйца, печень, сливочное масло, молоко, мясо.

Технологически обогащенные витамином D пищевые продукты. Обогащению витамином D путем его добавления в ходе технологического процесса могут подвергаться пищевые продукты массового потребления, которые используются повсеместно и регулярно всеми группами населения старше 3 лет, специализированная пищевая продукция для здоровых детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, работников, занятых на производствах с вредными и особо вредными условиями труда, продукция диетического (лечебного и профилактического) питания.

В некоторых экономически развитых странах (США, Канада, Финляндия) витамином D в обязательном порядке обогащают питьевое коровье молоко и другие пищевые продукты. В нашей стране такое обогащение производится только по инициативе изготовителей продукции и в недостаточном объеме.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ (БАД)

В отсутствие государственных программ обогащения пищевых продуктов массового спроса витамином D восполнить его недостаток можно путем приема БАД.

Формы выпуска витамина D могут быть самыми разными. Помимо привычных таблеток (с оболочкой и без) и капель (масляных или водорастворимых), это могут быть таблетки жевательные или шипучие, для рассасывания, капсулы, драже, пастилки, напитки, сиропы, гели, порошки, спреи, пленки. Некоторые формы выпуска витамина D очень похожи на пищевые продукты с добавленным витамином D. Отнесение их к БАД или продукту можно осуществить только по содержанию холекальциферола и соотношению его дозы с пищевой и энергетической ценностью продукции.

Согласно действующему законодательству суточная доза витамина D в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 300 МЕ, а старше 3 лет — 600 МЕ, т. е. 100% от суточной физиологической потребности, установленной национальным законодательством (МР 2.3.1.0253).

Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного Союза (ТС) ЕАЭС (приложения 7-9) при производстве пищевых продуктов для детей раннего возраста, обогащенных и специализированных пищевых продуктов и БАД к пище разрешено использовать витамин D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол).

Подтверждение соответствия БАД (обогащенной специализированной пищевой продукции) требованиям, установленным техническим регламентом (ТР) ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», осуществляется Роспотребнадзором в форме государственной регистрации. В ходе этой процедуры проводится проверка нормативно-технической документации на соответствие производства требованиям ISO, HACCP, проверка ингредиентов рецептуры на соответствие требованиям ТР ТС 029/2012 «Требования к безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств». Для подтверждения гарантированного содержания витамина D проводится его определение аналитическими официально утвержденными методами в аккредитованной лаборатории. На следующем этапе проводится проверка безопасности БАД. Все БАД, реализующиеся через аптечную сеть, проходят строгую всестороннюю проверку. Для витаминов, зарегистрированных в качестве БАД — источников микронутриентов, не требуется рецепт.

Достоверная информация о БАД, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории России, сведения об их гигиенической характеристике, дозировке, способе применения, противопоказаниях к применению размещены в сети интернет на общедоступном официальном сайте Евразийской экономической комиссии по ссылке <https://portal.eaeunion.org/> — в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации пищевой продукции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D

Отдельные витамины регистрируются Министерством здравоохранения РФ в качестве лекарственных средств (ЛС), происходит это преимущественно в двух случаях: когда дозы витаминов в них превышают разрешенные для БАД или они содержат вспомогательные компоненты, не разрешенные в производстве пищевых продуктов, т. е. когда они не могут быть зарегистрированы в качестве БАД к пище.

Диапазоны доз витамина D в БАД и ЛС пересекаются. Ограничений по максимальной дозе, витаминерам и формам витамина D, составу носителей (наполнителей), зарегистрированных в качестве ЛС, нет. Иногда витамин D сначала регистрируют как БАД, а затем со временем переводят в категорию ЛС, или, наоборот, препарат из ЛС переходит в категорию БАД, хотя технология его производства остается прежней. Некоторые производители добровольно, по своей инициативе, проводят клинические испытания БАД, хотя закон этого не требует.

Известный и популярный, зарегистрированный в качестве ЛС мицеллированный витамин D в каплях (водорастворимая форма витамина D) наряду с разрешенными для включения в состав БАД пищевыми добавками содержит в качестве эмульгатора, солюбилизатора макромолекулы глицерилтриолеат (European Pharmacopoeia 11.0) для продления (увеличения) срока годности пищевой продукции путем защиты от микробной порчи и (или) роста патогенных микроорганизмов, а также консервант — бензиловый спирт E1519. Оба соединения запрещено использовать в продуктах детского питания. Любопытно, что таблетки растворимые той же торговой марки уже не содержат компонентов, которые способствуют образованию мицелл, и в них входит другой консервант — натрия бензоат E211, использование которого также запрещено в производстве БАД для детей.

У населения вполне обоснованно сложилось логичное впечатление, что ЛС предназначены для лечения больного человека и их назначает врач. Поэтому трудно убедить родителей практически здорового ребенка в профилактических целях принимать ЛС. Витаминсодержащие БАД предназначены для восполнения недостаточного потребления до уровня, обеспечивающего возрастную физиологическую потребность организма, т. е. они позволяют провести коррекцию недостатка витамина в рационе.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D

Эффективность применения витамина D зависит от многих факторов. К ним относятся дозировки, используемый витамин, продолжительность приема, исходная степень дефицита витамина, физиологическое состояние организма, обеспеченность другими витаминами и минеральными веществами, наличие патологии и др.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТ ДОЗЫ, РЕЖИМА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ПРИЕМА

Различают два вида дозировок витаминов. Профилактические дозы витамина D близки к физиологической потребности, к тем количествам, которые содержатся в обычном рационе. Наиболее близким по смыслу к определению «профилактические» являются поддерживающие дозы. Под профилактикой витаминной обеспеченности подразумевается приведение суммарного суточного потребления витамина D из пищи и за счет дополнительного приема в соответствие с возрастными потребностями человека, т. е. восполнение недостаточного потребления с пищей, что необходимо для недопущения алиментарного дефицита. В лечебных целях витамины применяют в более высоких дозах для устранения последствий (клинических проявлений, заболеваний) возникшего глубокого пищевого дефицита (в случае витамина D —

рахита, остеопороза и т. д.) [8]. Профилактические дозы всегда меньше лечебных и предназначены для систематического использования. Однако в отечественной медицинской литературе профилактические и лечебные дозы витамина D зачастую не различают.

Назначаемые режимы приема витамина D варьируют в широких пределах и отличаются по дозам (50 000 МЕ в месяц или неделю, 400–1000 МЕ/сут) и длительности приема (от 4 недель до 6 месяцев) [9].

Суточный прием практически здоровыми взрослыми 18–60 лет с дефицитом витамина D по 600 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ в сутки или 60 000 МЕ в месяц выявил дозозависимую эффективность. Частота обнаружения оптимальной обеспеченности пропорционально увеличивалась в зависимости от дозы и через 12 недель достигла 65%, 78%, 95% и 90% [10]. По эффективности устранения дефицита прием по 2000 МЕ/сут оказался эквивалентен приему по 60 000/нед. Однако при приеме высоких доз у незначительного числа людей развивалась транзиторная гиперкальциурия.

К настоящему времени уже накоплен большой объем фактов, свидетельствующих о том, что при систематическом приеме поддержание концентрации 25(ОН)D на достаточном уровне могут обеспечить более низкие дозы. Доза витамина D, обеспечившая через 20 недель его приема (в форме жевательных таблеток) зимой концентрацию в сыворотке крови 25(ОН)D > 30 нмоль/л (предотвращение дефицита) и > 50 нмоль/л (обеспечение оптимального уровня) у 97,5% здоровых датских детей 4–8 лет (n = 119) составила 8,3 и 19,5 мкг/сут соответственно [11]. Для достижения такого же уровня в конце зимы у здоровых шведских светлокожих и темнокожих детей (n = 108 и n = 98) 5–7 лет через 12 недель приема потребовалось соответственно 6 и 20 мкг/сут витамина D, который потребляли с порцией (200 мл) безлактозного ультрапастеризованного молока [12].

Потребление витамина D, необходимое для поддержания концентрации 25(ОН)D > 25 и > 30 нмоль/л у 97,5% здоровых подростков (n = 110) 14–18 лет, живущих в Великобритании, через 20 недель приема витамина D в форме жевательных таблеток составило 10,1 и 13,1 мкг/день [13].

Потребление кормящими женщинами примерно по 600 МЕ/сут витамина D₃ обеспечило достижение уровня 25(ОН)D не менее 75 нмоль/л в плазме крови младенцев в возрасте 3 месяцев [14]. Более высокие дозы витамина, составляющие 300% (1200 МЕ) от рекомендуемой нормы потребления (РНП), позволили быстрее повысить уровень 25(ОН)D в сыворотке крови детей раннего возраста [15].

Сравнение эффективности приема 2000 и 400 МЕ/сут витамина D здоровыми детьми от 1 до 5 лет в течение 4 зимних месяцев показало, что уровни 25(ОН)D достигли 48,7 нг/мл (95% ДИ, 46,9–50,5 нг/мл) и 36,8 нг/мл (95% ДИ, 35,4–38,2 нг/мл), при этом статистически значимой разницы в количестве лабораторно подтвержденных инфекций между группами выявлено не было [16].

Таким образом, прослеживается общая закономерность: чем меньше доза, тем более длительный прием необходим для достижения нормального уровня 25(ОН)D в плазме крови. При регулярном длительном приеме дозы, соответствующие РНП, обеспечивают достаточный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови.

Для получения максимальной пользы ежедневное постоянное поступление витамина D предпочтительнее, чем прерывистое воздействие болюсных доз [17]. Зависимость между концентрацией 25(ОН)D в крови и риском переломов и падений имеет U-образную форму [18]. Согласно результатам недавнего метаанализа 32 исследований самым эффективным для снижения риска остеопоротических переломов на 13% и падений на 19% оказался ежедневный прием от 9 до 120 месяцев физиологических доз витамина D (в диапазоне от 800 до 1000 МЕ). В то же время как более низкие, так и более высокие дозы, а также болюсные дозы не оказывали эффекта [18]. Поэтому многие авторы склоняются к тому, что для достижения оптимальной пользы предпочтительнее ежедневный постоянный прием витамина D [17] в суточных дозах 800–1000 МЕ, которые относятся к физиологическим профилактическим [19]. Для устранения дефицита витамина D при использовании доз, примерно соответствующих уровню РНП, обычно требуется, по некоторым данным, от 3 до 6 месяцев [20], по другим – от 1,5 до 3 мес [21].

Согласно рекомендациям, разработанным группой европейских экспертов с использованием метода Дельфи, для поддержания оптимального статуса ежедневная доза витамина D для взрослых может составлять 800–2000 МЕ, более высокие дозы (6000 МЕ/сут) могут быть использованы курсом в течение 4–12 недель для быстрого устранения дефицита с последующим переходом на поддерживающие дозы [21]. При более высоких дозах возможно увеличение числа падений и других неблагоприятных исходов, особенно у пожилых из группы риска [22].

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИЕМА ВИТАМИНА D ОТ ИСХОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА

Одной из причин описываемого в ряде исследований отсутствия положительного плеiotропного эффекта от приема витамина D может быть тот факт, что обследуемых не ранжировали по степени дефицита. В большинстве крупных исследований, даже включенных в метаанализы, не был проведен предварительный скрининг на наличие в плазме крови участников низких концентраций 25(ОН)D [6]. Влияние на концентрацию 25(ОН)D и уровень глюкозы, интерлейкинов и др. в сыворотке крови более заметно проявляется у людей с исходным дефицитом витамина [20]. Ожидать повышения уровня витамина D в плазме крови от приема его добавок у людей с нормальным или высоким уровнем 25(ОН)D не приходится.

Положительный эффект дополнительного приема витаминов проявляется только в том случае, если исходно существовал недостаток этого витамина, он не проявляется у людей, хорошо обеспеченных витамином. Соответственно, клиническое проявление дефицита витамина устраняется только в том случае, если его причиной был недостаток витамина [6].

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИЕМА ВИТАМИНА D ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ДРУГИМИ ВИТАМИНАМИ

Ни один витамин не осуществляет свою функцию в том виде, в котором он поступает из пищи. Каждый витамин в организме (в случае витамина D его гормональная форма – 1,25-гидроксивитамин D) выполняет присущую только ему роль. Недостаточная обеспеченность организма одним или несколькими витаминами и/или минеральными веществами может нарушить превращение поступившего с пищей

биологически инертного холекальциферола в свою метаболически активную форму (витамер), вызвав тем самым его функциональный дефицит [23]. И напротив, адекватная обеспеченность тем или иным витамином, участвующим в метаболизме холекальциферола, может потенцировать его действие, обеспечивая эффективное образование его метаболически активной формы.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМЕРОВ ВИТАМИНА D

Понятие «витамин D» включает несколько витамеров (родственных соединений), которые проявляют биологическую активность, восполняющую недостаток витамина D, но отличаются между собой по химической структуре, содержанию в пищевых продуктах, биодоступности, физиологической активности, эффективности устранения дефицита. К ним относятся эргокальциферол (D_2), холекальциферол (D_3), гидроксированные метаболиты $25(OH)D$, гормональная форма $1,25(OH)_2D_3$ (кальцитриол) и др.

По результатам метаанализа 24 исследований, в которые были включены практически здоровые участники ($n = 1277$), прием холекальциферола оказался более эффективным для улучшения статуса витамина D (уровни общего $25(OH)D$ и $25(OH)D_3$ в сыворотке крови) и регулирования уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) по сравнению с эргокальциферолом [24].

Препаратом выбора для устранения недостатка витамина D признан холекальциферол [25, 26]. Назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) рекомендуется пациентам с установленным нарушением метаболизма витамина D, в том числе в комбинации с холекальциферолом. Следует отметить, что кальцитриол обладает самым мощным гиперкальциемическим эффектом, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью, и существенно ингибирует активность паращитовидных желез (секреция ПТГ) [27].

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА D В РАЗНЫХ ФОРМАХ ВЫПУСКА

Витамин D, независимо от его регистрации в качестве ЛС или БАД, может иметь разные формы выпуска и представлен в виде жидких (масляный и водный растворы, используемые в виде капель, мягких капсул, спреев) и твердых форм. Твердые (сухие) формы витамина D выпускаются в виде таблеток и капсул с порошкообразным содержимым.

Целью разработки новых форм витамина D является повышение его биодоступности для организма, т. к. состав носителя (наполнителя), в который помещен витамин D, может влиять на его всасывание и эффективность при восполнении недостатка витамина D.

Формы витаминов, характеризующиеся более высокой усвояемостью по сравнению с уже существующими, иногда относят к последующим поколениям. Само понятие «поколение» в отношении микронутриентов неофициальное, впервые оно появилось относительно добавок кальция. Монопрепараты, содержащие только кальций (глюконат, лактат, глицерофосфат, цитрат), были отнесены к первому поколению, комбинированные добавки, в состав которых наряду с кальцием был включен витамин D, повышающий усвоение кальция, — ко второму поколению, а многокомпо-

нентные мультивитаминные комплексы, содержащие соли кальция, — к третьему поколению.

По аналогии некоторые авторы предлагают разделять на поколения и препараты витамина D, относя к первому рыбий жир, ко второму — витамин D в масляном растворе, к третьему — витамин D в водно-дисперсном (мицеллярном) состоянии [28], поскольку мицеллированная форма витамина D (так называемая водорастворимая) имеет преимущества у пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями функции печени (стеатогепатитом и др.) или соблюдающих определенные диеты, когда секреция желчных кислот снижается [29, 30].

Однако витамин D, растворенный в триглицеридах среднецепочечных жирных кислот (Medium Chain Triglycerides, или МСТ), которые являются фракцией натуральных растительных масел, не требует участия липазы и солей желчи для обеспечения всасывания из желудочно-кишечного тракта, что делает возможным его использование при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. МСТ практически моментально попадают в печень, пассивно диффундируя из кишечника в портальную систему без необходимости модификации [31]. Таким образом, поскольку в этом случае достигнута более высокая усвояемость, раствор витамина D в МСТ также можно со всеми основаниями считать витамином последнего поколения. Важным параметром этой формы витамина D_3 является его стабильность, которая в составах на масляной основе выше, чем в водной среде [32].

В литературе имеются сведения по сопоставлению возможности тех или иных форм ликвидировать дефицит витамина. Недавнее исследование фармакокинетики после приема добровольцами по 10 000 МЕ витамина D_3 либо в липосомальной (диаметр липосом менее 300 нм), либо в масляной форме показало, что у участников с дефицитом витамина D_3 применение липосомальной композиции вызывает быстрое и значительное повышение концентрации кальцидиола в сыворотке крови [33, 34].

В сравнительных исследованиях эффективности, проведенных на здоровых лабораторных крысах, было показано, что микрокапсулированная и масляная формы витамина D_3 обладают лучшей биодоступностью для организма по сравнению с мицеллярным витамином D_3 [35]. В других исследованиях дефицит при приеме водорастворимой формы сохранялся дольше, а концентрация в крови увеличивалась медленнее, чем при приеме масляной формы [36].

При приеме детьми 4–6 мес на грудном вскармливании в течение 1 месяца обе формы витамина D_3 (и масляная — по 400 МЕ, и водорастворимая — по 500 МЕ/сут) обеспечили профилактику клинических и биохимических (активность щелочной фосфатазы) симптомов рахита по сравнению с детьми, не получившими холекальциферол дополнительно [37]. Однако в этом исследовании концентрацию $25(OH)D$ в сыворотке крови не определяли, а доза мицеллированного холекальциферола была выше, чем в виде масляного раствора. В литературе не всегда акцентируется внимание на форме витамина.

Из приведенных примеров следует, что государственная регистрация витамина D в качестве ЛС не обязательно означает его более высокую эффективность для коррекции недостаточности этого витамина.

Таблица. Влияние приема витамина D здоровыми людьми и пациентами на уровень 25(OH)D в сыворотке крови и метаболические показатели [таблица составлена авторами] / Effect of vitamin D supplementation by healthy individuals and patients on serum 25(OH)D levels and metabolic parameters [table compiled by the authors]

Группа	Доза и режим приема	Срок	Эффект
Здоровые			
Дети от 1 года до 5 лет	400 МЕ/сут или 2000 МЕ/сут	4 мес	25(OH)D ↑, частота вирусных инфекций верхних дыхательных путей ↓ [16]
Дети в возрасте > 2 нед	400 МЕ/сут или 1200 МЕ/сут	24 мес	25(OH)D ↑, минеральная плотность костей = [38]
Дети с дефицитом витамина D	400 МЕ/сут или 1200 МЕ/сут	3 мес, 6 мес или 12 мес	25(OH)D ↑, минеральная плотность костей = [15]
Дети 4-8 лет	400 МЕ/сут или 800 МЕ/сут (жевательные таблетки)	3 мес	25(OH)D ↑ у 97,5% детей [11]
Дети 5-7 лет	400 МЕ/сут или 800 МЕ/сут	5 мес	25(OH)D ↑ у 97,5% детей [13]
Медицинские работники	5000 МЕ/сут	≥ 2 мес	Частота заболеваний острыми респираторными инфекциями ↓ [39]
Пациенты			
СД 2-го типа	400 МЕ/сут	3 мес	MCP-1 ↓, глутатион ↑, ИЛ-8 ↓ [40]
СД 2-го типа	2000 МЕ/сут	3 мес	ЛПВП ↑, HOMA-IR ↓, ТГ/ЛПВП ↓, HbA _{1c} ↓ [41]
СД 2-го типа с инфекцией мочевыводящих путей	2000-4000 МЕ/сут	8 нед	T-лимфоциты CD3, CD4 и CD4/CD8 ↑, IgG и IgA ↑, ИЛ-4 ↓, ИЛ-1β ↓, TNF-α ↓ [42]
СД 2-го типа с диабетической периферической нейропатией с болевым синдромом	5000 МЕ/нед	24 нед	25(OH)D =, у 48,2% лиц сохранился недостаток, HbA _{1c} =, ИМТ = [43]
	40 000 МЕ/нед	24 нед	25(OH)D ↑ у 100% людей, HbA _{1c} ↓, ИМТ ↓, симптомы диабетической периферической нейропатии ↓ [43], кожная микроциркуляция ↑ [44]
СД 2-го типа	50 000 МЕ/нед	12 нед	САД ↓, ДАД ↓, масса тела ↓, объем талии ↓ [45]
СД 2-го типа с депрессией	50 000 МЕ/нед	3 мес и 6 мес	25(OH)D ↑, симптомы депрессии ↓ [46]
СД 2-го типа с дефицитом витамина D	60 000 МЕ/нед, затем 60 000 МЕ/мес	3 мес + 3 мес	25(OH)D ↑, TNF-α ↓, ИЛ-18 ↓, IFN-γ ↓ [47]
Депрессия	50 000 МЕ/2 нед	8 нед	25(OH)D ↑, симптомы депрессии ↓, ИЛ-1β =, ИЛ-6 =, hs-CRP = [15]
СД 2-го типа	200-11 200 МЕ/сут	8-16 нед	hs-CRP ↓, TNF-α =, ИЛ-6 = [48]
СД 2-го типа	25 000-50 000 МЕ/нед	8-26 нед	hs-CRP ↓, TNF-α =, ИЛ-6 = [48]
СД 2-го типа	1000-2000 МЕ/сут	24 мес	hs-CRP =, TNF-α =, ИЛ-6 ↑ [48]

Примечание. * Прием витамина D₂.

Условные обозначения: ↓ — уменьшение, ↑ — увеличение, = — не изменился, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, hs-CRP — С-реактивный белок, TNF-α — фактор некроза опухоли α, MCP-1 — моноцитарный хемотоксический белок-1, IFN-γ — интерферон-γ, ИЛ — интерлейкин, ТГ — триглицериды, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СТХ-1 — С-концевой тепопептид, P1NP — интактный N-концевой пропептид, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.



ДОЗЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА ВИТАМИНА D, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ

В таблице суммированы некоторые результаты применения витамина D у здоровых и больных людей. Дозы, превышающие 2000 МЕ/сут, оказывали более выраженное влияние на показатели гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [20]. Высокие дозы витамина D, улучшающие показатели гликемического контроля и липидного обмена, более эффективны для коррекции уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа с дефицитом витамина D.

Как следует из данных, представленных в табл., по сравнению со здоровыми людьми для повышения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и улучшения метаболических показателей пациентам требуются более высокие дозы и продолжительность приема витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика микронутриентной недостаточности у населения направлена на обеспечение полного соответствия

между потребностями организма в витаминах и их поступлением с пищей. Основные факторы, от которых зависит эффективность коррекции, суммированы на схеме (рис.).

Основными параметрами, влияющими на эффективность применения витамина D, являются состояние организма, глубина недостаточности, используемый витамин, дозы, продолжительность и режим приема, форма выпуска, а также состав рациона. Для достижения адекватной обеспеченности витамином D и проявления плейотропных эффектов больным необходимы более высокие дозы, чем здоровым.

Учитывая вышеописанные данные о меньшей эффективности мицелированных форм витамина D по сравнению с другими формами [36], а также эффективность для коррекции дефицита у детей более низких доз витамина D [11–13], совершенно очевидно, что при рекомендации профилактических доз необходимо обязательно указывать форму витамина. Наряду с другими важными параметрами, влияющими на эффективность приема витамина D, основными являются дозы и продолжительность приема (эффект проявляется через 3–6 месяцев) [2]. После прекращения дополнительного приема период вымывания, т. е. возврата к исходной обеспеченности витамином D до начала его приема, составляет 8–12 недель [10, 49]. Другими словами, после отмены дополнительного приема витамина D через 2–3 месяца вновь наступит его недостаточность.

Исходя из высокой распространенности среди населения недостаточной обеспеченности витамином D, наличия ассоциативных связей между его дефицитом и возникновением ряда заболеваний, целесообразен ежедневный прием витамина D, особенно пожилыми людьми [22]. Ликвидация недостатка этого витамина в питании устранит факторы риска, обусловленные его дефицитом.

Обсуждая эффективность приема витамина D, необходимо отметить, что в большинстве исследований пациентов не рандомизировали в соответствии со степенью дефицита, тогда как ожидать положительного эффекта от приема добавок у людей с нормальным или высоким уровнем витамина D нельзя [22]. Часто исследования базируются только на опросе участников. К числу неучтенных факторов при анализе эффективности приема витамина D относятся композиционный состав (форма витамина D и используемый носитель), режим и дозы витамина D в БАД, отсутствие информации о применяемых ЛС [23]. Для увеличения размеров выборки часто объединяют перорально принимавших разные формы витамина D, содержащие как разные витаминеры (D_2 или D_3 , и даже 25(OH)D), так и формы витамина, различающиеся по составу вспомогательных компонентов и даже по способу введения (включая внутримышечный) [50]. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях речь не идет о возможных формах добавок витамина D. В США лишь отмечается, что фармацевтические формы представлены эргокальциферолом в жидком или капсульном виде, дополнительные источники (эквивалентно отечественному понятию БАД к пище) представлены содержащими 400, 500, 1000 МЕ витаминами D_2 или D_3 , мультивитаминами и самим витамином D_3 (400, 800, 1000, 2000, 5000, 10 000 и 50 000 МЕ) [51].

Для поддержания нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови и, соответственно, проявления плейотропного влияния на метаболические показатели крови здоровым людям

достаточно дополнительного приема витамина D в дозе, близкой к возрастной физиологической потребности — 400–1000 МЕ/сут, тогда как больным остеопорозом, СД, ожирением (особенно после бариатрической операции) требуются более высокие дозы витаминов — от 2000 до 5000 МЕ/сут [25, 52].

В докладах и статьях многих исследователей высказывается недоверие к формам витамина D, зарегистрированным в качестве БАД — источников витамина D, и отказ от их включения в клинические рекомендации. Объективно эффективность витамина D зависит не от формы государственной регистрации, а от его дозы, формы выпуска и исходной обеспеченности организма этим и другими микронутриентами (наличие множественной микронутриентной недостаточности), что говорит о целесообразности применения БАД, содержащих комплекс недостающих витаминов и минеральных веществ. **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. Суплотова Л. А., Авдеева В. А., Рожинская Л. Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. Ожирение и метаболизм. 2019; 16 (2): 69–74.
Suplotova L. A., Avdeeva V. A., Rozhinskaya L. Ya. Vitamin D status in residents of Tyumen region. Obesity and metabolism. 2019; 16 (2): 69–74. DOI: 10.14341/omet10162. (In Russ.)
2. Коденцова В. М., Рисник Д. В. Обеспеченность витамином D детей. Сравнительный анализ способов коррекции. Лечащий Врач. 2020; 2: 35–43.
Kodentsova V. M., Risnik D. V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. Lechaschi Vrach. 2020; 2: 35–43. DOI: 10.26295/OS.2020.95.40.007. (In Russ.)
3. Коденцова В. М., Бекетова Н. А., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018; 21 (4): 32–37.
Kodentsova V. M., Beketova N. A., Nikitjuk D. B., Tutelyan V. A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018; 21 (4): 32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432. (In Russ.)
4. Одинаева Н. Д., Кондратьева Е. И., Лошкова Е. В. и др. Сезонные колебания уровня витамина D у детей и взрослых при различных заболеваниях. Вопросы детской диетологии. 2022; 20 (2): 29–37.
Odinaeva N. D., Kondratyeva E. I., Loshkova E. V., et al. Seasonal variations in serum vitamin D levels in children and adults with various diseases. Vopr. det. diol. (Pediatric Nutrition). 2022; 20 (2): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-29-37. (In Russ.)
5. Smirnova D. V., Rehm C. D., Fritz R. D., et al. Vitamin D status of Russian adult population from 2013 to 2018. Sci Rep. 2022; 12 (1): 16604. DOI: 10.1038/s41598-022-21221-4.
6. Giustina A., Adler R. A., Binkley N., et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. Rev EndocrMetabDisord. 2020; 21 (1): 89–116. DOI: 10.1007/s11154-019-09532-w.
7. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13: 466–479. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.

8. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. Традиционная медицина. 2011; 5: 351-357.
Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. Traditional Medicine. 2011; 5: 351-357. (In Russ.)
9. Jarusriwanna A., Phusunti S., Chotiarnwong P., Unnanuntana A. High-dose versus low-dose ergocalciferol for correcting hypovitaminosis D after fragility hip fracture: a randomized controlled trial. BMC Geriatr. 2021; 21: 72. DOI: 10.1186/s12877-021-02023-1.
10. Ganie M. A., Sidana S., Baba M. S., et al. Efficacy and safety of various oral regimens (three oral doses) and schedules (daily v. monthly) of cholecalciferol in North Indian adults with low vitamin D status: evidence from a randomised controlled trial. British Journal of Nutrition. 2023; 129 (10): 1732-1739. DOI: 10.1017/S0007114522002641.
11. Mortensen C., Damsgaard C. T., Hauger H., et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4-8 y: A randomized, controlled, dose-response trial. The American journal of clinical nutrition. 2016; 104 (5): 1310-1317.
12. Ohlund I., Lind T., Hernell O., et al. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: A double-blind randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2017; 106 (1): 105-112. DOI: 10.3945/ajcn.116.147108.
13. Smith T. J., Tripkovic L., Damsgaard C. T., et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14-18 y: A dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2016; 104: 1301-1309. DOI: 10.3945/ajcn.116.138065.
14. Aghajafari F., Field C. J., Weinberg A. R., et al. Both mother and infant require a vitamin D supplement to ensure that infants' vitamin D status meets current guidelines. Nutrients. 2018; 10 (4): 429. DOI: 10.3390/nu10040429.
15. Gharibeh N., Razaghi M., Vanstone C. A., et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Mass in Infants With 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Less Than 50 nmol/L: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2023; 177 (4): 353-362. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.5837.
16. Aglipay M., Birken C. S., Parkin P. C., et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. JAMA. 2017; 318 (3): 245-254. DOI: 10.1001/jama.2017.87.
17. Fantini C., Corinaldesi C., Lenzi A., et al. Vitamin D as a Shield against Aging. Int J Mol Sci. 2023; 24 (5): 4546. DOI: 10.3390/ijms24054546.
18. Kong S. H., Jang H. N., Kim J. H., et al. Effect of vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: a meta-analysis. Endocrinol Metab (Seoul). 2022; 37 (2): 344-358. DOI: 10.3803/EnM.2021.1374.
19. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? Aging ClinExp Res. 2021; 33: 19-24. DOI: 10.1007/s40520-020-01678-x.
20. Farahmand M. A., Daneshzad E., Fung T. T., et al. What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Endocr Disord. 2023; 23 (1): 15. DOI: 10.1186/s12902-022-01209-x.
21. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022; 14 (7): 1483. DOI: 10.3390/nu14071483.
22. Schuetz P., Gregoriano C., Keller U. Supplementation of the population during the COVID-19 pandemic with vitamins and micronutrients – how much evidence is needed? Swiss Med Wkly. 2021; 151: w20522. DOI: 10.4414/smww.2021.20522.
23. Коденцова В. М., Рисник Д. В. Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом. Медицинский совет. 2022; 16 (6): 70-80.
Kodentsova V. M., Risnik D. V. Vitamin D – an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency. Medical Council. 2022; 16 (6): 70-80. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191. (In Russ.)
24. Balachandar R., Pullakhandam R., Kulkarni B., Sachdev H. S. Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in improving Vitamin D status: Systematic review and meta-Analysis. Nutrients. 2021; 13 (10): 3328. DOI: 10.3390/nu13103328.
25. Bilezikian J. P., Formenti A. M., Adler R. A., et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22 (4): 1201-1218. DOI: 10.1007/s11554-021-09693-7.
26. Sosa Henríquez M., Gómez de Tejada Romero M. J. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. Nutrients. 2020; 12 (6): 1617. DOI: 10.3390/nu12061617.
27. Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г. и др. Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 948-953.
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., et al. Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 948-953. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200918. (In Russ.)
28. Духанин А. С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам. Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 66-71.
Dukhanin A. S. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects. Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001. (In Russ.)
29. Доскина Е. В. Роль различных форм витамина D в лечении пациентов с дефицитом витамина D (клинический случай). Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение, 2021; 10 (2): 123-129.
Doskina E. V. The role of various forms of vitamin D in the treatment of patients with vitamin D deficiency (clinical case). Endocrinology: News. Opinions. Teaching, 2021; 10 (2): 123-129. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-123-129. (In Russ.)
30. Громова О. А., Торшин И. Ю., Пронин А. В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. Фарматека. 2015; 1 (294): 28-35.
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Pronin A. V. Features of the pharmacology of the water-soluble form of vitamin D based on micelles. Pharmateca. 2015; 1 (294): 28-35. (In Russ.)
31. Shah N. D., Limketkai B. N. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. Pract. Gastroenterol. 2017; 41: 20-28.
32. Temova Rakuša Ž., Pišlar M., Kristl A., Roškar R. Comprehensive stability study of vitamin D₃ in aqueous solutions and liquid commercial products. Pharmaceutics. 2021; 13: 617. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050617.
33. Žurek G., Przybyto M., Witkiewicz W., Langner M. Novel Approach for the Approximation of Vitamin D₃ Pharmacokinetics from In Vivo Absorption Studies. Pharmaceutics. 2023; 15 (3): 783. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030783.
34. Dątek P., Drabik D., Woźniak H., et al. Bioavailability by design — Vitamin D₃ liposomal delivery vehicles. Nanomedicine. 2022; 43: 102552. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102552.
35. Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of different vitamin D oral supplements in laboratory animal model. Medicina (Kaunas). 2019; 55 (6): 265. DOI: 10.3390/medicina55060265.
36. Шух Е. В., Тухомиров С. В., Зайцева Т. А. и др. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальцифе-

- рола у пациентов с нарушением репродуктивной функции. Доктор.Ру. 2019; 4 (159); 54-58.
- Shikh E. V., Tikhomirov S. V., Zaitseva T. A., et al. Analysis of the effectiveness of the use of various dosage regimens and forms of cholecalciferol in patients with impaired reproductive function. Doctor.Ru. 2019; 4 (159): 54-58. DOI: 10.31550 / 1727-2378-2019-159-4-54-58. (In Russ.)
37. Маргиева Т. В., Зимина Е. П., Баклович Е. А. и др. Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 299-302.
- Margieva T. V., Zimina E. P., Bakovich E. A., et al. The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation. PEDIATRICHESKAYAFARMAKOLOGIYA — Pediatric pharmacology. 2016; 13 (3): 299-302. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1581. (In Russ.)
38. Rosendahl J., Valkama S., Holmlund-Suila E., et al. Effect of higher vs standard dosage of vitamin D3 supplementation on bone strength and infection in healthy infants: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2018; 172(7): 646-654. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0602.
39. Van Helmond N., Brobyn T. L., LaRiccia P. J., et al. Vitamin D₃ Supplementation at 5000 IU Daily for the Prevention of Influenza-like Illness in Healthcare Workers: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2022; 15 (1): 180. DOI: 10.3390/nu15010180.
40. Gu J. C., Wu Y. G., Huang W. G., et al. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes. J Clin. Lab. Anal. 2022; 36 (5): e24430. DOI: 10.1002/jcla.24430.
41. Wenclewska S., Szymczak-Pajor I., Drzewoski J., et al. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (12): 2891. DOI: 10.3390/ijms20122891.
42. Хусанходжаева Ф. Т., Салымова Ф. Э., Ахмадалиева Д. Т., Кабилова Г. А. Новый подход к лечению инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа путем добавления витамина D. Uzbek Scholar Journal. 2022; 10: 407-417.
- Khusankhodzhaeva F. T., Salyamova F. E., Akhmadaliev D. T., Kabilova G. A. A new approach to the treatment of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus by the addition of vitamin D. Uzbek Scholar Journal. 2022; 10: 407-417. (In Russ.)
43. Степанова А. П., Каронова Т. Л. Влияние терапии витамином D на выраженность болевого синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23 (2): 165-166.
- Stepanova A. P., Karonova T. L. Effect of vitamin D therapy on the severity of pain in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. Osteoporosis and Bone Diseases. 2020; 23 (2): 165-166. (In Russ.)
44. Степанова А. П., Каронова Т. Л., Галагудза М. М. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18 (4): 19-28.
- Stepanova A. P., Karonova T. L., Galagoudza M. M. Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019; 18 (4): 19-28. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28. (In Russ.)
45. Ebrahimkhani S., Ghavamzadeh S., Mehdizadeh A. The effects of vitamin D and curcuminoids supplementation on anthropometric measurements and blood pressure in type 2 diabetic patients with coexisting hypovitaminosis D: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Clin Nutr ESPEN. 2020; 37: 178-186. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.02.017.
46. Penckofer S., Ridosh M., Adams W., et al. Vitamin D supplementation for the treatment of depressive symptoms in women with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. J Diabetes Res. 2022; 2022: 4090807. DOI: 10.1155/2022/4090807.
47. Johnny E., Jala A., Nath B., et al. Vitamin D Supplementation Modulates Platelet-Mediated Inflammation in Subjects With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Front Immunol. 2022; 13: 869591. DOI: 10.3389/fimmu.2022.869591.
48. Argano C., MallaciBocchio R., Lo Monaco M., et al. An Overview of Systematic Reviews of the Role of Vitamin D on Inflammation in Patients with Diabetes and the Potentiality of Its Application on Diabetic Patients with COVID-19. Int J Mol Sci. 2022; 23 (5): 2873. DOI: 10.3390/ijms23052873.
49. Todd J., McSorley E., Pourshahidi L., et al. Vitamin D3 supplementation in healthy adults: A comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. Br J Nutr. 2016; 116 (8): 1402-1408. DOI: 10.1017/S000711451600347.
50. Jolliffe D. A., Camargo C. A., Sluyter J. D., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021; 9 (5): 276-292. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
51. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., et al. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911-30.
52. Коденцова В. М., Русник Д. В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине. 2020; 21 (4): 3-20.
- Kodentsova V. M., Risnik D. V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. Microelements in medicine. 2020; 21(4): 3-20. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория витаминов и минеральных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14; kodentsova@ion.ru

Русник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»; 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12; biant3@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. of Sci. (Biol.), Chief researcher, Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky proezd, Moscow, 109240, Russia; kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik, Cand. of Sci. (Biol.), Leading researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Lomonosov Moscow State University; 119234, Moscow, Leninskie Gory, 1, p. 12; biant3@mail.ru

Поступила/Received 20.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 17.04.2024

Принята в печать/Accepted 19.04.2024

Иммунологические и микробиологические особенности слизистых ороназофарингеальной области пациентов с постковидным синдромом

А. Р. Маржохова¹З. Ф. Хараева²М. Ю. Маржохова³З. А. Шомахова⁴

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, asya_marzhoh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-5919>

² Кабардино-Балкарский госуниверситет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

³ Кабардино-Балкарский госуниверситет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, madina010@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5677-5249>

⁴ Городская больница № 1, Нальчик, Россия, shomakhovaz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-385X>

Резюме

Введение. Одними из наиболее частых жалоб пациентов, перенесших COVID-19, являются различные гнойно-воспалительные заболевания органов ороназофарингеальной области рецидивирующего характера, в связи с чем актуальным является исследование причин несостоятельности защитного потенциала верхних дыхательных путей, слизистых этой области.

Цель работы. Целью исследования было изучение иммунологических и микробиологических особенностей слизистых ороназофарингеальной области у пациентов с постковидным синдромом, перенесших тяжелую форму COVID-19 и имевших жалобы со стороны органов ороназофарингеальной области.

Материалы и методы. Обследованы пациенты, которые перенесли тяжелую форму новой коронавирусной инфекции от 3 до 6 месяцев назад. Были исследованы концентрации локальных интерлейкинов-1 β , интерлейкина-10, sIgA, факультативно-анаэробная микрофлора слизистых ороназофарингеальной области.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции, через 3-6 месяцев после выписки из стационара сохраняются жалобы на нарушение обоняния, вкуса, дисфонию, шум в ушах. При исследовании факультативно-анаэробной микрофлоры носа и зева пациентов с постковидным синдромом обращает на себя внимание частота выявления штаммов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* независимо от наличия на момент обследования заболеваний в острой стадии, в отличие от пациентов с риносинуситом или фарингитом, не перенесших новую коронавирусную инфекцию. При оценке концентрации sIgA в слюне и материале фарингеального соскоба и локальных концентраций интерлейкина-1 β выявлено, что в группах пациентов с постковидным синдромом уровень sIgA и интерлейкина-1 β независимо от наличия острых форм бактериальных инфекций достоверно от нормы не отличается ($p > 0,05$). То есть в ответ на присутствие патогенных и условно-патогенных бактерий и их активизацию усиления гуморального иммунитета слизистых и активации цитокин-опосредованных реакций защиты слизистых не выявлено, что свидетельствует о локальном иммунодефицитном состоянии.

Ключевые слова: постковидный период, микрофлора слизистых оболочек ороназофарингеальной области, sIgA, цитокины.

Для цитирования: Маржохова А. Р., Хараева З. Ф., Маржохова М. Ю., Шомахова З. А. Иммунологические и микробиологические особенности слизистых ороназофарингеальной области пациентов с постковидным синдромом. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 71-76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.012>

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

Immunological and microbiological features of the mucous membranes of the oronasopharyngeal region of patients with postcovid syndrome

Asiyat R. Marzhokhova¹

Zaira F. Kharaeva²

Madina Yu. Marzhokhova³

Zalina A. Shomakhova⁴

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, asya_marzhoh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4207-5919>

² Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

³ Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, madina010@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5677-5249>

⁴ City Hospital No. 1, Nalchik, Russia, shomakhovaz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-385X>

Abstract

Background. One of the most frequent complaints of patients who have undergone COVID-19 are various purulent-inflammatory diseases of the organs of the oronasopharyngeal region of a recurrent nature, in connection with which it is relevant to investigate the causes of the failure of the protective potential of the upper respiratory tract, mucous membranes of this area. The aim of the study was to study the immunological and microbiological features of the mucous membranes of the oronasopharyngeal region in patients with postcovid syndrome who had suffered a severe form of COVID-19 and had complaints from the organs of the oronasopharyngeal region.

Materials and methods. Patients who suffered a severe form of new coronavirus infection (NCI) from 3 to 6 months ago were examined. Concentrations of local interleukins 1 β , interleukin-10, sIgA, facultative anaerobic microflora of mucous membranes of the oronasopharyngeal region were studied.

Results. The data obtained indicate that patients who have suffered a severe form of new coronavirus infection 3–6 months after discharge from the hospital have complaints of impaired sense of smell, taste, dysphonia, tinnitus. In the study of facultative anaerobic microflora of the nose and pharynx of patients with postcovid syndrome, data on the frequency of detection of strains of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and yeast-like fungi *Candida albicans* are noteworthy, regardless of the presence of acute stage diseases at the time of examination, unlike patients with rhinosinusitis or pharyngitis who have not undergone NCI. When assessing the concentration of sIgA in saliva and in the pharyngeal scraping material and local concentrations of IL-1 β , it was found that in groups of patients with postcovid syndrome, the level of sIgA and IL-1 β , regardless of the presence or absence of acute forms of bacterial infections, did not significantly differ from the norm ($p > 0.05$). That is, in response to the presence of pathogenic and conditionally pathogenic bacteria and their activation, an increase in the humoral immunity of the mucous membranes and activation of cytokine-mediated mucosal protection reactions were not detected, which is evidence of a local immunodeficiency condition.

Keywords: postcovid period, microflora of mucous membranes of the oronasopharyngeal region, sIgA, cytokines.

For citation: Marzhokhova A. R., Kharaeva Z. F., Marzhokhova M. Yu., Shomakhova Z. A. Immunological and microbiological features of the mucous membranes of the oronasopharyngeal region of patients with postcovid syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2024; 5 (27): 71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.012>

Conflict of interests. Not declared.

Постковидный синдром — состояние, возникающее после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) и сохраняющееся длительное время. По определению Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром связан с подтвержденной инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и симптомами, которые не могут быть объяснены другим диагнозом [1]. После перенесенной НКИ разнообразные остаточные клинические симптомы, функциональные и рентгенологические изменения имеют различную выраженность и динамику и могут сохраняться в течение неопределенно долгого времени.

У пациентов с постковидным синдромом описаны различные проявления (нарушения психоэмоционального статуса [2], дисфункция желудочно-кишечного тракта [3, 4], частые и затяжные формы ЛОР-инфекций [5–7], длительно существующие жалобы на астенизацию [8]). Вышеперечисленные жалобы отмечаются как у пожилых людей, так и у молодых и трудоспособных. Ряд пациентов отмечает мышечную слабость [9, 10]. Одними из наиболее частых у пациентов, перенесших НКИ, являются различные гнойно-воспалитель-

ные заболевания ЛОР-органов рецидивирующего характера [9, 5, 7], в связи с чем актуальным становится исследование причин несостоятельности защитного потенциала верхних дыхательных путей и слизистых ороназофарингеальной области.

Всплеск интереса к изучению мукозального иммунитета определяется несколькими факторами — способностью слизистых противостоять первичному размножению многих вирусов, в том числе SARS-CoV-2 [11, 12], большим количеством осложнений у пациентов после выписки из ковидных госпиталей, в том числе со стороны ЛОР-органов [8, 10], и надеждой на эффективность назальных вакцин [12]. Слизистые оболочки (СО) ороназофарингеальной области являются первым естественным барьером против патогенов, поступающих с воздухом. Эпителиальные клетки обеспечивают активность врожденного иммунитета, участвуя в синтезе лизоцима, дефензинов, лактоферрина, белков системы комплемента, цитокинов [13, 14]. Лимфоидная ткань, ассоциированная с носовой и ротовой полостями, ротоглоткой, обеспечивает взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета, формируя Т-клеточный

и гуморальный ответ слизистых на антигенный стимул [15, 16]. В острый период НКИ описаны некоторые особенности состояния мукозального иммунитета, заключающиеся в дефиците локальных цитокинов [8], подавляемых вирусом, и сниженной концентрации sIgA [17].

Целью исследования было изучение иммунологических и микробиологических особенностей СО ороназофарингеальной области у пациентов с постковидным синдромом, перенесших тяжелую форму НКИ и имевших жалобы со стороны ЛОР-органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 85 пациентов, находившихся в реабилитационном отделении Городской клинической больницы № 1 Нальчика по поводу наличия у них постковидного синдрома. Все они в анамнезе имели острую НКИ в тяжелой форме от 3 до 6 месяцев назад и лечились в реанимационном отделении госпиталя особо опасных инфекций № 2 Нальчика. Наиболее частыми у больных были жалобы на снижение физической и умственной работоспособности, ухудшение памяти, головную боль и головокружение, нарушение сна, эмоциональную лабильность, депрессивные состояния. Данные симптомы были расценены как постковидный синдром [1]. При сборе ретроспективных данных установлено, что по поводу НКИ COVID-19 больные лечились в отделении реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Кабардино-Балкарской республики (КБР) Нальчика и после выписки по показаниям проходили в дальнейшем реабилитацию в течение 30 суток. У всех пациентов в остром периоде НКИ поражение легких составило не менее 50%. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с «Временными методическими рекомендациями» (соответствующей по времени версией) [1], включая респираторную поддержку. В реабилитационном отделении проводились стандартные реабилитационные мероприятия, направленные на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажной функции бронхов, улучшение крово- и лимфообращения в пораженных долях легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и (или) уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах пульмональной паренхимы, профилактику возникновения ателектазов, спаечного процесса, коррекцию мышечной астенизации, преодоление стресса, беспокойства, депрессии, нормализацию сна. Медикаментозная терапия заключалась в коррекции свертывающей системы, уровня глюкозы крови, витамин- и сосудистой терапии.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия в момент обследования таких гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, как острый фарингит и (или) острый верхнечелюстной синусит.

Первая группа состояла из перенесших тяжелую форму НКИ на момент обследования с симптомами постковидного синдрома и острым фарингитом и (или) острым верхнечелюстным синуситом (41 человек, 20 женщин, 21 мужчина от 30 до 68 лет).

Вторая группа включала перенесших тяжелую форму НКИ на момент обследования с симптомами постковидного синдрома без патологии ЛОР-органов (44 больных, 24 женщины, 20 мужчин от 30 до 67 лет).

В группы сравнения вошли пациенты с жалобами на инфекции ЛОР-органов в виде острого ринофарингита и (или) острого верхнечелюстного синусита без НКИ

в анамнезе (20 человек, 11 женщин и 9 мужчин от 30 до 65 лет) и здоровые люди (15 человек соответствующей возрастной категории от 30 до 67 лет).

Основными проявлениями острого синусита у пациентов в группах с ЛОР-инфекциями были:

- затруднение носового дыхания (заложенность носа);
- появление отделяемого из носа или носоглотки;
- ощущение давления и (или) боль в области лица;
- снижение или потеря обоняния;
- риноскопические и эндоскопические признаки соответствующей патологии.

Основные клинические симптомы острого фарингита у обследованных заключались в дискомфорте и (или) боли в горле, усиливающихся при глотании, отмечено двустороннее увеличение регионарных лимфатических узлов.

Критериями исключения были возраст младше 18 лет и старше 70 лет, хронические заболевания ЛОР-органов в анамнезе, тяжелая соматическая патология, в том числе сахарный диабет, вирусные гепатиты и другие вирусные инфекционные заболевания в острой стадии.

Все пациенты были обследованы и проинтервьюированы методом анкетирования с их письменного согласия (информированное согласие пациента на обработку персональных данных), при анкетировании обращалось внимание на жалобы со стороны ЛОР-органов в анамнезе после перенесенной НКИ (нарушение обоняния и вкуса, сухость СО, голосовые нарушения, шум в ушах, снижение слуха).

Для оценки микрофлоры СО носа, зева и полости рта (до начала антибиотикотерапии в группах с ЛОР-инфекциями) исследовали общее количество факультативно-анаэробной микрофлоры и присутствие условно-патогенных микроорганизмов на СО. Выделение бактерий из исследуемого материала и их идентификацию производили общепринятыми методами бактериологического исследования на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ им. Х. М. Бербекова и с помощью масс-спектрометрии (масс-спектрометр MALDI-TOF Microflex, Bruker).

Для исследования цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-10) на слизистых зева и носовых ходов (носовую полость в группах с острым верхнечелюстным синуситом в момент обследования предварительно промывали стерильным физраствором) использовали стерильные бумажные штифты (№ 9), которыми касались поверхности СО в течение 30 секунд, затем помещали в эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1 мл) на 40 мин. Затем с помощью пинцета полоски бумаги вынимали, содержимое эппендорфа оценивали на цитокиновую активность с помощью тест-систем для твердофазного иммуноферментного метода «Вектор-Бест» (Россия).

Концентрация sIgA была исследована в смешанной слюне пациентов и фарингеальном соскобе. Смешанную слюну собирал стоматолог утром, натошак, перед чисткой зубов, при пассивном слюноотделении. Фарингеальный соскоб брали цитощеточкой типа D («Юнона», Россия) в пробирку со стерильным физиологическим раствором (1 мл). Доставку в лабораторию осуществляли в течение 4–6 часов. Для определения sIgA использовали твердофазный иммуноферментный метод («Вектор-Бест», Россия).

При статистической обработке результатов исследований использовали проверку нормальности распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. При математической обработке результатов исследований с нормальным распределением были использованы следующие методы: расчет

Таблица 1. Частота выявления патогенной и условно-патогенной факультативно-анаэробной микрофлоры на слизистых носа и зева у пациентов с симптомами постковида, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции от 3 до 6 месяцев назад [таблица составлена авторами] / The detection rate of pathogenic and opportunistic facultative-anaerobic microflora on nasal and pharyngeal mucous membranes in patients with post-COVID-19 syndrome symptoms who had a severe case of new coronavirus infection from 3 to 6 months ago [table compiled by the authors]

Группа	Материал для исследования	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Klebsiella pneumonia</i>		<i>Candida albicans</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	носовые пазухи	12 ²	57,1 ²	0	0	1 ^{1, 2}	4,7 ¹	12 ²	57,1 ²
	зев	18 ^{1, 2}	85,7 ^{1, 2}	31, 2	14,3 ^{1, 2}	5 ²	23,8 ²	7 ^{1, 2}	33,3 ^{1, 2}
2	носовые пазухи	7 ³	50 ³	0	0	4 ^{1, 2, 3}	28,6 ^{1, 3}	8 ³	57,2 ³
	зев	9 ^{1, 3}	64,3 ^{1, 3}	11	7,1 ¹	4 ³	28,6 ³	7 ^{1, 3}	50,0 ^{1, 3}
3	носовые пазухи	4 ^{2, 3}	20,0 ^{2, 3}	0	0	1 ³	5,0 ³	1 ^{2, 3}	5,0 ^{2, 3}
	зев	4 ^{2, 3}	20,0 ^{2, 3}	12	5,0 ²	2 ^{2, 3}	10,0 ^{2, 3}	1 ^{2, 3}	5,0 ^{2, 3}

Примечание. * Статистически достоверные межгрупповые различия по критерию χ^2 : ¹ – различия между группами 1 и 2; ² – различия между группами 1 и 3; ³ – различия между группами 2 и 3.

средних значений и доверительный интервал, вычисленные по данным n измерений. Частоту встречаемости анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных значениях. Достоверность отличий определялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и уровнем доверительной вероятности $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel, Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С добровольного согласия пациенты были проанкетированы на наличие жалоб на нарушения обоняния, вкуса, слуха, шум в ушах. Выяснилось, что через 3–6 месяцев после выписки из стационара у 50% пациентов с постковидным синдромом, перенесших тяжелую форму НКИ и не имеющих на момент обследования острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов (1-я группа), имелась сухость СО ороназофарингеальной области. Остается достаточно высокой доля больных с жалобами на нарушения обоняния и вкуса (42,9% и 35,7% соответственно), в 14,3% случаев были выявлены жалобы на тиннитус и снижение слуха. У пациентов 2-й группы на фоне постковидного синдрома выявлены острые воспалительные заболевания в виде верхнечелюстного синусита и (или) острого фарингита. Пациенты 3-й группы не имели жалоб на нарушение обоняния и вкуса, сухость слизистых.

При исследовании факультативно-анаэробной микрофлоры носа и зева пациентов с постковидным синдромом часто выявлялись штаммы золотистого стафилококка, клебсиелл и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* независимо от наличия на момент обследования заболеваний в острой стадии (табл. 1), в отличие от пациентов с риносинуситом или фарингитом без НКИ в анамнезе. Концентрация sIgA в слюне и фарингеальном соскобе как показатель гуморального мукозального иммунитета была достоверно повышена по сравнению с нормой у пациентов 3-й группы (табл. 2) без НКИ в анамнезе, но с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР-органов на момент обследования ($p < 0,05$). В группах пациентов с постковидным синдромом уровень sIgA независимо от наличия или отсутствия острых форм бактериальных инфекций достоверно от нормы не отличается ($p > 0,05$).

Локальный показатель интерлейкина-1 β повышен в группе пациентов без НКИ в анамнезе с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР-органов на момент обследования (табл. 3) ($p < 0,05$). Несмотря на острую фазу воспалительного заболевания у пациентов второй группы достоверного увеличения концентрации интерлейкина-1 β на СО носовых ходов и зева не обнаружено, как и у пациентов первой группы ($p < 0,05$). Противовоспалительный интерлейкин-10 понижен также только в третьей группе больных ($p < 0,05$), в других группах не отличается от нормы ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Постковидный синдром – патологическое состояние после НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которое может сопровождаться различной симптоматикой [9, 15]. Среди основных проявлений постковидного синдрома достаточно часто встречаются ЛОР-инфекции в виде острых или затяжных форм поражения СО [5]. Полученные нами данные свидетельству-

Таблица 2. Концентрация sIgA в слюне и фарингеальном соскобе пациентов с симптомами постковида, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции от 3 до 6 месяцев назад [таблица составлена авторами] / Concentration of sIgA in saliva and in pharyngeal scrapes of patients with post-COVID-19 syndrome symptoms who had severe case of new coronavirus infection from 3 to 6 months ago [table compiled by the authors]

Группа	Материал для исследования	sIgA, мкг/л
1	Слюна: фарингеальный локус	55,0 \pm 11,0 ⁴ 3,0 \pm 2,0 ⁴
2	Слюна: фарингеальный локус	60,0 \pm 14,0 ⁴ 9,5 \pm 1,0 ⁴
3	Слюна: фарингеальный локус	115,0 \pm 20,0 ^{1, 2, 3} 16,0 \pm 3,0 ^{1, 2, 3}
Здоровые люди	Слюна: фарингеальный локус	75,0 \pm 15,0 ⁴ 6,5 \pm 1,5 ⁴

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых людей; ² – $p < 0,05$ по сравнению с показателями первой группы; ³ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями второй группы; ⁴ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями третьей группы.

Таблица 3. Концентрация интерлейкина-1 β и интерлейкина-10 на слизистых носа и зева пациентов с симптомами постковида, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции от 3 до 6 месяцев назад, пг/мл [таблица составлена авторами] / Concentrations of interleukin-1 β and interleukin-10 on nasal and pharyngeal mucosa of patients with post-COVID-19 syndrome symptoms who had severe case of new coronavirus infection from 3 to 6 months ago, pg/ml [table compiled by the authors]

Группа	Материал для исследования	Интерлейкин-1 β , пг/мл	Интерлейкин-10, пг/мл
1	носовые пазухи	7,0 \pm 2,0 ⁴	5,0 \pm 1,0
	зев	11,0 \pm 3,0 ⁴	4,0 \pm 1,0
2	носовые пазухи	10,0 \pm 3,0 ⁴	4,0 \pm 1,0
	зев	12,0 \pm 2,0 ⁴	4,0 \pm 1,0
3	носовые пазухи	25,0 \pm 3,0 ^{1, 2, 3}	3,0 \pm 2,0 ¹
	зев	35,0 \pm 5,0 ^{1, 2, 3}	3,0 \pm 2,0 ¹
Здоровые	носовые пазухи	5,0 \pm 1,0 ⁴	7,0 \pm 2,0 ⁴
	зев	7,0 \pm 2,0 ⁴	6,0 \pm 2,0 ⁴

Примечание. ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых людей; ² — $p < 0,05$ по сравнению с показателями 1-й группы; ³ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями 2-й группы; ⁴ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями 3-й группы.

ют от том, что у перенесших тяжелую форму НКИ через 3–6 месяцев после выписки из стационара сохраняются жалобы на нарушение обоняния, вкуса, дисфонию, шум в ушах.

Микрофлора СО носа, зева и полости рта является потенциальным источником эндогенного инфицирования и показателем иммунологического состояния организма [18], в связи с чем актуально изучение качественного и количественного состава факультативно-анаэробной микрофлоры СО зева и полости рта у пациентов исследованных групп. Полученные данные свидетельствуют о преобладающем представительстве штаммов золотистого стафилококка как у пациентов с инфекционными заболеваниями ЛОР-органов в момент обследования, так и без клинических симптомов воспалительных заболеваний ороназофарингеальной области (табл. 1). Достаточно высокая частота выявления дрожжеподобных грибов в зеве и носовых ходах во всех группах пациентов подтверждает литературные данные о длительно сохраняющемся состоянии дисбиоза у пациентов с постковидным синдромом [2, 7], что приводит к высокому риску развития ЛОР-патологии.

Основным иммуноглобулином в гуморальной защите СО является sIgA. Предполагается, что назальные антитела играют ключевую роль в нейтрализации вирусов и обеспечивают противомикробный иммунитет в целом, влияя на микробиом СО. В последние годы появились исследования роли sIgA в остром периоде НКИ [17]. При оценке концентрации sIgA в слюне и материале фарингеального соскоба обнаружилось, что в группах пациентов с постковидным синдромом уровень sIgA независимо от наличия или отсутствия острых форм бактериальных инфекций достоверно от нормы не отличается ($p > 0,05$). То есть в ответ на присутствие патогенных и условно-патогенных бактерий и их активизацию усиления гуморального иммунитета слизистых не выявлено, что может расцениваться как показатель локального иммунодефицитного состояния.

Локальный цитокиновый статус СО не всегда коррелирует с сывороточным медиаторным профилем. Достоверных изменений концентраций интерлейкина-10 на слизистых пациентов с постковидным синдромом не зарегистрировано. Локальные концентрации интерлейкина-1 β подтверждают предварительное заключение о наличии сниженного защитного потенциала тканей ороназофарингеальной области у больных с постковидным синдромом, так как, несмотря на наличие острого синусита и (или) фарингита и в отличие от показателей пациентов, имеющих подобную бактериальную патологию, но без перенесенной НКИ в анамнезе, ответа организма в виде повышения концентраций интерлейкина-1 β не выявлено (табл. 3). Поскольку интерлейкин-1 β продуцируется различными клеточными элементами и задействован в противомикробном ответе всего организма и СО в отдельности [19], отсутствие реакции цитокинового каскада у пациентов с постковидным синдромом может расцениваться как один из факторов риска. Возможно, причинами подобного иммунодефицитного состояния СО являются последствия применения иммуносупрессивной терапии в остром периоде НКИ, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, результаты обследования пациентов, перенесших тяжелую форму НКИ, свидетельствуют о наличии локального иммунодефицитного состояния. Выявленные особенности микробиологического и локального иммунологического состояния слизистых ороназофарингеальной области актуализируют постановку задачи более тщательного мониторинга состояния больных с постковидным синдромом и подбора эффективных мер профилактики развития осложнений в данной группе пациентов. **ЛВ**

Вклад авторов:

Маржохова А. Р. — разработка дизайна исследования; сбор и обработка материала, написание текста.

Хараева З. Ф. — разработка дизайна исследования, написание текста, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Маржохова М. Ю. — разработка дизайна исследования, написание текста, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Шомахова З. А. — сбор и обработка материала.

Contribution of authors:

Marzhokhova A. R. — development of the study design; collection and processing of material, text writing.

Kharaeva Z. F. — development of the study design, writing the text, analysing the material, editing, approval of the final version of the article.

Marzhokhova M. Yu. — development of the study design, writing the text, analysing the material, editing, approval of the final version of the article.

Shomakhova Z. A. — collection and processing of material.

Литература/References

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. С. 3–96. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. Problems of standardization in healthcare. 2021. P. 3–96. (In Russ.)
2. Li Y., Scherer N., Felix L., Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021; 16 (3): e0246454. DOI: 10.1371/journal.pone.0246454.

3. Alharbi K. S., Singh Y., Hassan Almalki W., Rawat S., Afzal O., Alfawaz Altamimi A. S., Kazmi I., Al-Abbasi F. A., Alzarea S. I., Singh S. K., Bhatt S., Chellappan D. K., Dua K., Gupta G. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact.* 2022; 358: 109898. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
4. Liu Q., Mak J. W. Y., Su Q., Yeoh Y. K., Lui G. C., Ng S. S. S., Zhang F., Li A. Y. L., Lu W., Hui D. S., Chan P. K., Chan F. K. L., Ng S. C. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022; 71 (3): 544-552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
5. Garg R., Bharangar S., Gupta S., Bhardwaj S. Post Covid-19 Infection Presenting as Rhino-Orbital Mycosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 74 (Suppl 2): 3050-3057. DOI: 10.1007/s12070-021-02722-6.
6. Koumpa F. S., Forde C. T., Manjaly J. G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (11): 238419. DOI: 10.1136/bcr-2020-238419.
7. Ozturk O. E., Bayındır Aslan M. T. The effect of COVID-19 on nasal mucociliary clearance. *Acta Otolaryngol.* 2022; 142 (3-4): 329-332. DOI: 10.1080/00016489.2022.2048072.
8. Peter R. S., Nieters A., Kräusslich H. G., Brockmann S. O., Göpel S., Kindle G., Merle U., Steinacker J. M., Rothenbacher D., Kern W. V; EPILOC Phase I Study Group. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ.* 2022; 379: e071050. DOI: 10.1136/bmj-2022-071050.
9. Gaber T., Ashish A., Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. *Occup Med (Lond).* 2021; 71 (3): 144-146. DOI: 10.1093/occmed/kqab043.
10. Parums D. V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e933446. DOI: 10.12659/MSM.933446.
11. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S., Shima H., Obata Y., Takahashi D., Kato T., Hanazato M., Nakato G., Williams I. R., Hase K., Ohno H. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int Immunol.* 2017; 29 (10): 471-478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.
12. Wang R., Proud D. Editorial: The Response of Mucosal Epithelial Cells to Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 602312. DOI: 10.3389/fcimb.2020.602312.
13. Bamias G., Arseneau K. O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30 (6): 547-552. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000118.
14. Berkten G., Kumral T. L., Saltürk Z., Atar Y., Yildirim G., Uyar Y., Aydoğdu I., Arslanoğlu A. Effect of Deviated Nasal Septum Type on Nasal Mucociliary Clearance, Olfactory Function, Quality of Life, and Efficiency of Nasal Surgery. *J Craniofac Surg.* 2016; 27 (5): 1151-1155. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002696.
15. Gutiérrez-Meza J. M., Jarillo-Luna R. A., Rivera-Aguilar V., Miliar-García A., Campos-Rodríguez R. Cytokine profile of NALT during acute stress and its possible effect on IgA secretion. *Immunol Lett.* 2017; 188: 68-78. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.04.016.
16. Narozny W., Sićko Z., Stankiewicz C. Z., Przewoźny T., Pegiel-Sićko E. The effect of hyperbaric oxygen on nasal mucociliary transport. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002; 27 (3): 140-146. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2002.00548.x.
17. Хасанова А. А., Костинов М. П., Соловьева И. Л., Никитина Т. Н., Хромова Е. А. Динамика клинической симптоматики и секреторного иммуноглобулина А у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Инфекция и иммунитет.* 2022; 12 (6): 1113-1122. DOI: 10.15789/2220-7619-D0C-2042

- Khasanova A. A., Kostinov M. P., Soloveva I. L., Nikitina T. N., Khromova E. A. Dynamics of clinical symptoms and secretory immunoglobulin A in COVID-19 convalescent patients. *Russian Journal of Infection and Immunity Infektsiya i immunitet.* 2022; 12 (6): 1113-1122. (In Russ.)
18. Kovács T., Mikó E., Ujlaki G., Sári Z., Bai P. The Microbiome as a Component of the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1225: 137-153. DOI: 10.1007/978-3-030-35727-6_10.
 19. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22 (4): 189-195. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.

Сведения об авторах:

Маржохова Асият Руслановна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; asya_marzhoh@mail.ru

Хараева Заира Феликсовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Кабардино-Балкарский госуниверситет имени Х. М. Бербекова; 360004, Россия, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; irafe@yandex.ru

Маржохова Мадина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования Кабардино-Балкарский госуниверситет имени Х. М. Бербекова; 360004, Россия, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; madina010@list.ru

Шомахова Залина Ахматовна, заместитель главного врача, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 1» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360001, Нальчик, ул. Головки, 7Д; shomakhovaz@mail.ru

Information about the authors:

Asiyat R. Marzhokhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor. Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; asya_marzhoh@mail.ru

Zaira F. Kharaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik, 360004, Russia; irafe@yandex.ru

Madina Yu. Marzhokhova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik, 360004, Russia; madina010@list.ru

Zalina A. Shomakhova, Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution City Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 7D Golovko str., Nalchik, 360001, Russia; shomakhovaz@mail.ru

Поступила/Received 04.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.04.2024

Принята в печать/Accepted 03.04.2024

Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 2

Н. Г. Астафьева¹
И. Э. Михайлова²
Е. О. Гайсина³
И. А. Перфилова⁴
Е. Н. Удовиченко⁵

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Резюме

Введение. Лейкотриены — липидные медиаторы, образующиеся при активации 5-липоксигеназного пути метаболизма арахидоната. Эти универсальные медиаторы широкого спектра действия влияют практически на все аспекты биологии млекопитающих. В клинической аллергологии и иммунологии они наиболее известны своей ролью в течении иммунозависимых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Результаты. Краткая история их открытия и изучение роли антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и его аналогов), выявление их терапевтического эффекта и возможных нежелательных явлений служат важной иллюстрацией для понимания включения монтелукаста в национальные, международные клинические рекомендации и консенсусы. Монтелукаст — антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1, ингибирует эффекты лейкотриенов и широко используется для лечения астмы и аллергического ринита, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вмешивается в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые лейкотриенами в различных клетках и тканях человеческого организма. В последние годы наблюдается новая терапевтическая стратегия — репозиционирование существующих препаратов. Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к развитию клинических исследований, направленных на повторное использование монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности, ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях нейровоспаления привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цистеиниловых лейкотриенов участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных/неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия. В данном обновленном обзоре также освещаются исследования терапевтического потенциала монтелукаста, выходящие за рамки клинических рекомендаций по лечению ринита и астмы.

Ключевые слова: аллергический ринит, фенотипы астмы, лейкотриены, монтелукаст.

Для цитирования: Астафьева Н. Г., Михайлова И. Э., Гайсина Е. О., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н. Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 2. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 77-87. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.013>

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

Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 2

Natalia G. Astafieva¹

Irina E. Mikhailova²

Ekaterina O. Gaisina³

Irina A. Perfilova⁴

Ekaterina N. Udovichenko⁵

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Abstract

Background. Cysteine leukotrienes are lipid mediators formed upon activation of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonate metabolism. These are universal mediators with a wide spectrum of action, affecting almost all aspects of mammalian biology. In clinical allergy and immunology they are best known for their role in the formation of immune-related diseases of the upper and lower respiratory tract.

Results. A brief history of their discovery and study of the role of leukotriene receptor antagonists (montelukast and its analogs), identification of their therapeutic effect and possible undesirable effects are an important illustration for understanding the inclusion of montelukast in national, international clinical guidelines and consensuses. Montelukast is a cysteinyl-leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits the effects of leukotrienes and is widely used for the treatment of asthma and allergic rhinitis; it is included in the clinical guidelines for the treatment of these diseases. The drug interferes with molecular signalling pathways produced by leukotrienes in various cells and tissues of the human body. In recent years, a new therapeutic strategy has been observed – repositioning of existing drugs. The anti-inflammatory effects of montelukast are not limited to the respiratory system, but are more systemic in nature, which has led to the development of clinical studies aimed at the reuse of montelukast for the treatment of various inflammatory conditions, particularly for the treatment of several neurodegenerative diseases. Recent advances in neuroinflammation research have led to the discovery of several novel inflammatory pathways regulating many cerebral pathologies. Through pharmacological and genetic studies, cysteinyl leukotriene receptors have been shown to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative/neurological diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis and epilepsy. This updated review will also highlight research into the therapeutic potential of montelukast beyond clinical guidelines for rhinitis and asthma.

Keywords: allergic rhinitis, asthma phenotypes, leukotrienes, montelukast.

For citation: Astafieva N. G., Mikhailova I. E., Gaisina E. O., Perfilova I. A., Udovichenko E. N. Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 2. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 77–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.013>

Conflict of interests. Not declared.

Начало статьи читайте в № 4 (27), 2024

Потенциально полезным дополнением к терапии АР в предлагаемых алгоритмах стали таблетированные АЛТР (монтелукаст короткими курсами) [85, 88–90]. Применение АЛТР было поддержано профессиональными организациями — Американской академией семейных врачей (AAFP) и др. [91] и рекомендовано при любой степени тяжести АР. Однако разработчики документов указывают на тот факт, что АЛТР являются менее эффективными, чем ИГКС, поэтому необходимо принимать во внимание тяжесть течения АР, опираясь на ее оценку по ВАШ. Для неполучавших ранее лечения пациентов при значении ВАШ < 5/10 рекомендовано назначение препарата первой линии, в том числе и АЛТР с последующей оценкой по шкале. Пациентам с ВАШ ≥ 5/10 рекомендовано лечение препаратами первой линии только при интермиттирующем течении ринита, при персистирую-

щих симптомах назначаются ИГКС или комбинация ИГКС с антигистаминными препаратами с последующей оценкой по ВАШ. Пациентам, получавшим лечение ранее, также назначается терапия под контролем ВАШ. При ВАШ < 5/10 как для интермиттирующего, так и для персистирующего АР рекомендованы препараты первой линии, в том числе и АЛТР. Повышение баллов ВАШ ≥ 5/10 требует назначения ИГКС или комбинации «ИГКС + антигистамин».

На территории РФ регламентирующим документом по оказанию медицинской помощи пациентам с АР являются Федеральные клинические рекомендации (ФКР), которые базируются на огромном научном и клиническом опыте российских специалистов и международных предложениях [92–94]. Данный документ затрагивает ключевые вопросы ведения пациентов с АР и при сочетании АР с БА. Согласно рекомендациям, всем пациентам с любой степенью тяжести АР целесообразно рассмотреть назначение АЛТР с целью уменьшения назальной симпто-

матики. Кроме того, назначение АЛТР рекомендуется пациентам с АР в сочетании с БА для реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия, т. к. назначение монтелукаста при сочетании АР с БА позволяет контролировать симптомы обоих заболеваний, избегая полипрагмазии [95, 96]. В России зарегистрирован только один препарат из группы АЛТР — монтелукаст. В Национальных клинических рекомендациях по лечению АР (пересмотр 2022 г.) монтелукаст рекомендован для лечения АР как в педиатрической, так и во взрослой практике [97].

Как видно из схемы ступенчатой терапии АР в ФКР (рис. 4), применение АЛТР рекомендовано при любой степени тяжести АР. Предпочтения при их назначении отдается сезонным АР у детей и взрослых — персистирующим ринитам (ПР) у дошкольников. При назначении подросткам и взрослым с ПР АЛТ-препаратов принимается во внимание стоимость лечения, экономические затраты. Монтелукаст (код АТХ: R0DC03) назначается детям от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; от 6 до 15 лет — по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 15 лет — по 10 мг 1 раз в сутки (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень убедительности доказательств — 1).

В ФКР указано, что АЛТР могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии АР. Кроме того, рекомендуется использовать АЛТР при сочетании АР с БА (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень убедительности доказательств — 2). Длительность курсового лечения составляет от 1 до 3 мес и более. Согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата (ЛП) монтелукаст ограничений по длительности терапии АР нет.

АЛТ-препараты в детской практике при АР в структуре так называемого атопического марша могут быть весьма полезными, если рассматривать АР как предшествующую стадию БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. У детей, уже страдающих БА и АР, назначение АЛТ-препаратов позволяет избежать полипрагмазии.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ АЛТР

Обзор безопасности лекарств — процесс постоянный. Начиная с 1997 г., когда успешно прошли первые клинические исследования АЛТР в России, во всех странах проводится постмаркетинговый контроль безопасности применения монтелукаста. К 2008 г. более 2 миллионов людей в мире использовали АЛТ-препараты для лечения БА. В этих наблюдениях продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препаратов, но выявлены редкие осложнения — синдром Чёрджа — Штрауса (1 случай в год на 25 000–150 000 лечившихся пациентов) и влияние на печеночный метаболизм (зафирлукаст) [98]. В дальнейших исследованиях подтвердился благоприятный профиль безопасности и переносимости АЛТР: частота НЯ, прекращение терапии из-за них и ухудшение БА были сходными для АЛТР и плацебо [99, 100].

Хотя за многолетнюю историю использования АЛТР рекомендовали себя как хорошо переносимые и достаточно безопасные препараты, в 2008 г. в FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) стало регистрироваться больше сообщений о НЯ при назначении АЛТР. FAERS — это компьютеризированная информационная база данных о НЯ и ошибках приема лекарств Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA), созданная для поддержки программы постмаркетингового наблюдения за безопасностью всех одобренных в США лекарственных и терапевтических биологических продуктов, а также для измерения случайного вреда от ЛП и установления соотношения риска и пользы [101].

Распространенность нежелательных симптомов у взрослых пациентов была ниже и касалась таких типов нарушений, как тревога, депрессия и агрессия. У детей психоневрологические явления, связанные с АЛТР, чаще встречались в возрасте 4–6 лет [102–104]. У детей чаще, чем у взрослых, отмечались психоневрологические события с разнообразными симптомами и жалобами (преобладание тревожности, возбуждения, синдрома дефицита внимания, когнитивных расстройств, рассеянности, нарушения способности к обучению, депрессии, раздражительности, гнева, агрессии, нарушение

Иммунотерапия (аллерген-специфическая иммунотерапия)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● интраназальные кромоны ● АЛП	Один из: ● ИНГКС (предпочтительно) ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● АЛП	Комбинации ИНГКС с одним или более: ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● АЛП	● Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом** ● Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом Антихолинергетики			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			
Примечание. * нсН1-АГ — неседативные Н1-антигистаминные препараты (пероральные); АЛП — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ** назначение омализумаба в данной ситуации не соответствует показаниям к применению, но возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.			
Рис. 4. Ступенчатый подход к терапии АР. Федеральные клинические рекомендации [92] / Federal clinical guidelines for stepwise therapy of AR [92]			

ния сновидений, ночных кошмаров, суицидальных мыслей и поведения, расстройства аутистического спектра). У детей в возрасте 2-11 лет основными симптомами были нарушения сна, депрессия/тревога, а у подростков (12-17 лет) — депрессия и даже суицидальное поведение [103-105].

В голландской базе данных зафиксированы сообщения о головных болях как НЯ от приема АЛТР, а также сообщалось о ночных кошмарах и депрессии (чаще всего среди всего населения), а у детей достаточно часто наблюдалась агрессия [106].

При анализе нарушения сна как наиболее распространенного из психоневрологических НЯ АЛТР у детей преимущественно в возрасте 5-10 лет отмечены ночные кошмары в 2/3 случаев НЯ [107]. При нарушениях сна, сопровождающихся кошмарами, были случаи пробуждения, за которым следовали возбуждение и гиперактивность. Нарушения сна были представлены также его прерыванием, трудностями засыпания, снижением продолжительности сна, бессонницей, редко — увеличением продолжительности сна [108].

Психоневрологические НЯ АЛТР влияют на качество жизни пациентов с БА и/или АР. Так, в группе школьного возраста было обнаружено значительное снижение общего показателя качества жизни как у детей, так и у родителей по сравнению с группой до лечения ($p < 0,001$ для каждой) [109]. В некоторых исследованиях есть указания на то, что вероятность впервые возникшего психоневрологического синдрома после назначения монтелукаста была почти в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Большинство случаев было представлено тревогой (48,6%) и/или нарушением сна (26,1%) [105]. Причину большей гиперактивности детей исследователи видят в том, что у детей больше энергии, поскольку симптомы БА и/или АР уменьшаются при назначении АЛТР и родители могут интерпретировать это как ненормальное поведение или агрессию [110].

Клиницисты должны знать о связи между монтелукастом и нейропсихиатрическими явлениями у детей с БА и информировать о возможности их возникновения.

С другой стороны, крупное исследование «случай — контроль» с участием 1920 пациентов с БА, подобранных по возрасту, полу и географическому региону, не выявило значительной положительной связи между АЛТР и психоневрологическими НЯ у детей [111]. Вопрос о развитии нейропсихических реакций на фоне применения АЛТР в перечне нежелательных событий остается ключевым, хотя доказательств этой связи недостаточно, особенно во взрослой популяции [112]. В некоторых обсервационных исследованиях был выявлен ряд методологических ограничений, таких как неоднородность групп по тяжести БА, отсутствие данных о взаимосвязи приема других лекарств и случаев НЯ, невозможность проведения метаанализа в силу разнородности дизайна [113]. Многие исследования показывают, что использование АЛТР и разная продолжительность данной терапии не связаны с возникновением таких распространенных заболеваний нервной системы у взрослых пациентов, как деменция, расстройства настроения и панические атаки, суициды [114].

Для выявления корреляции между видами психоневрологических явлений и их влиянием на качество жизни пациентов проанализированы интервалы времени между началом приема АЛТР и возникновением НЯ; динамика их купирования при отмене препаратов; возраст пациентов; причины отмены АЛТР, а также другие НЯ.

Каково влияние интервала времени между началом приема АЛТР и возникновением психоневрологических симптомов? Большинство психоневрологических симптомов возникло

в течение первых 30 дней после начала приема препарата. Дальнейший анализ первого 30-дневного интервала показал, что большинство психоневрологических событий возникло в течение 10 дней после начала приема препарата (78,63%). В ретроспективном когортном исследовании с участием 106 детей средний день от начала приема препарата до появления нейропсихиатрических НЯ на него составил 7 (IQR 2-14) дней [103]. Некоторые исследования показали, что нарушения сна, возбуждение, нервозность и психотические расстройства развиваются в промежутке от нескольких часов до нескольких дней, тогда как депрессия и суицидальное поведение появляются в течение месяцев или лет после инициации лечения [104].

Еще один аспект взаимосвязи АЛТР и нежелательных психоневрологических явлений затрагивается во многих работах — это отмена монтелукаста и исчезновение нежелательных симптомов. В целом частота прекращения приема препарата из-за психоневрологических симптомов составила 16%, чаще всего в течение первых 2 недель их назначения [103]. Кошмары как проявление нарушения сна были основной причиной прекращения приема монтелукаста [107]. В большинстве случаев кошмары исчезали после отказа от приема препарата, но некоторым пациентам потребовалось длительное время, прежде чем они прекратились. Кошмары обычно уменьшались или исчезали в течение нескольких дней (1-7 суток) или недель (чаще в течение 2 недель) после отмены монтелукаста. Однако были также сообщения о нескольких месяцах выздоровления [107].

В большом обзоре о связи между АЛТР и суицидальностью и работе по анализу поведенческих побочных эффектов при клинических испытаниях монтелукаста, которая включала 35 взрослых плацебо-контролируемых клинических исследований и 11 педиатрических плацебо-контролируемых клинических исследований, отмечено, что данные получены в основном из обзоров индивидуальных отчетов о безопасности в базах данных о побочных эффектах. Такая выборка подвержена значительной систематической ошибке в отчетности и не учитывает смешивающие факторы. При анализе научных исследований четких патофизиологических объяснений пока не найдено, и полного понимания механизма нежелательных психоневрологических явлений как важной составляющей их реальной оценки нет [115, 116]. Таким образом, доказательная база связи между АЛТР и психоневрологическими НЯ неоднозначна и неубедительна.

В 2008 г. FDA выдвинуло предупреждение о возможной связи между АЛТР и суицидальным поведением. В последующем в базе данных FDA были найдены и проанализированы все сообщения о психоневрологических НЯ, в том числе о суицидальных мыслях и поведении, потенциально связанных с применением АЛТР с 1998 по 2019 г. Эти данные подвержены значительной предвзятости в отчетности и не учитывают искажающие факторы. В более чем половине случаев было недостаточно информации, чтобы установить причинно-значимую связь с применением АЛТР, также в большинстве случаев пациенты имели и другие предрасполагающие факторы, в том числе прием других лекарств по основному заболеванию БА и/или АР (ИГКС, системные антигистаминные препараты и др.) [117]. Также данные клинических исследований (исследования «случай — контроль» и когортные исследования и др.) убедительно свидетельствуют об отсутствии положительной связи между АЛТР и исходами самоубийств (попытками и смертями) на популяционном уровне [115]. Рядом авторов проведены также исследования, в которых выявлено обратное соотношение: назначение АЛТР ассоциировалось со снижением числа суицидов [118, 119].

В некоторых работах в качестве вероятного механизма развития психоневрологических симптомов рассматривается предположение, что монтелукаст вызывает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и ингибирование выработки серотонина и норадреналина [117]. Однако другие исследования демонстрируют обратное, показывая, что мозг не экспрессирует лейкотриеновые рецепторы, а монтелукаст может даже вызывать ингибирование гематоэнцефалической проницаемости [120–123].

Кроме психоневрологических НЯ при применении АЛТР с частотой, не отличающейся от таковой в группах плацебо, встречались головные боли, одышка (1,30; 95% ДИ 1,20–1,41), головокружение (0,89; 95% ДИ 0,82–0,97), миалгия (1,66; 95% ДИ 1,49–1,84) и мышечные спазмы (2,44; 95% ДИ 2,17–2,74) [106, 124]. Редкими НЯ были аллергический гранулематозный ангиит и некоторые поражения кожи – васкулиты, крапивница и ангионевротический отек. Однако многие исследования свидетельствуют о том, что связь между АЛТР, кожными изменениями и аллергическим гранулематозным ангиитом весьма сомнительна. Сообщалось, что симптомы аллергического гранулематозного ангиита исчезли у некоторых пациентов после отмены монтелукаста. Это можно рассматривать как аргумент в пользу причинно-следственной связи. Однако, по некоторым данным, большинство пациентов, получавших монтелукаст, у которых развились симптомы аллергического гранулематозного ангиита, также получали другие лекарства (ГКС или сальбутамол), что делает связь с монтелукастом неопределенной [106, 125].

В совсем недавнем когортном исследовании была изучена связь между использованием АЛТР во время беременности у пациенток с БА и/или АР и риском психоневрологических НЯ у рожденных ими детей. Это 10-летнее исследование, проведенное в Восточной Азии, с включением более 550 пар «мать – потомство» показало, что использование АЛТР во время беременности не было связано со значительным риском развития психоневрологических нарушений у детей (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра и синдром Туретта), поэтому врач может назначать АЛТР беременным с БА или АР, не опасаясь за психическое здоровье потомства пациенток. Однако данные выводы должны быть подтверждены дальнейшими повторными исследованиями и в неазиатских популяциях [126].

Таким образом, данные научных исследований не продемонстрировали четкой причинно-значимой связи между приемом АЛТР и риском нежелательных психоневрологических нарушений. Необходимо продолжить сбор информации, в том числе о других НЯ, которые встречаются с частотой, не отличающейся от таковой в группах плацебо. Требуются дальнейшие эпидемиологические исследования для количественной оценки риска лечения АЛТР-препаратами.

Психоневрологические НЯ, представленные в основном нарушением сна, тревожностью и гиперреактивностью, могут возникать очень редко, как правило, ассоциированы с тяжелым течением АР и неполным контролем БА и обратимы в течение нескольких дней при отмене препарата. В практической деятельности врачу, назначающему АЛТР, необходимо оценивать соотношение «риск – польза», предупреждать пациентов о возможных психоневрологических нежелательных воздействиях, выявлять какие-либо психические нарушения у пациентов до назначения АЛТР, а при развитии НЯ рекомендовать обращение к докторам, сообщение в органы фармаконадзора и отмену препарата.

Акцент регуляторных органов по лекарственной безопасности на АЛТР и их влиянии на психоневрологические события вполне объясним и связан также с общей статистикой поведенческих расстройств и саморазрушительного поведения в популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения, даже вне всякой связи с фармакотерапией в мире ежегодно происходит 4 млн смертей по причине суицида и 19 млн случаев незавершенных самоубийств. Поэтому при назначении монтелукаста требуется предупреждение о возможных серьезных влияниях на психическое здоровье пациентов [102]. Такое предупреждение о риске НЯ в виде серьезных расстройств психики при применении монтелукаста появилось в документе GINA 2020, а FDA в марте 2020 г. рекомендовало предупреждать о возможных изменениях в поведении и настроении на фоне терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и дженерики) в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке ЛП.

Российские эксперты после неоднократных встреч с врачами опубликовали подробные документы, в которых дали ответ на ряд актуальных вопросов, касающихся применения АЛТР-препаратов в клинической практике. Монтелукаст (антагонист цисЛТР) по-прежнему остается препаратом базисной терапии БА и АР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Не нужно назначать монтелукаст психически нездоровым пациентам. При возникновении психических нарушений следует немедленно отменять его [5, 4].

Эксперты считают, что монтелукаст, как и любой ЛП, следует назначать пациентам, взвесив пользу и риск. Вместе с тем, учитывая, что абсолютное большинство пациентов с БА и АР эффективно и длительно принимают монтелукаст, при хорошей переносимости и отсутствии каких-либо нежелательных побочных эффектов нерационально отказываться от назначения этого препарата. Следует помнить, что чрезмерная осторожность может привести к тому, что эффективное лечение не будет назначено пациентам, которые могут получить от него пользу.

ЗА РАМКАМИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Универсальные клинические эффекты цисЛТР, их вмешательство в молекулярные сигнальные пути в различных клетках и тканях активно изучаются не только при респираторной аллергии, астме и рините, но и при других патологических процессах. С большим или меньшим успехом ведется поиск преимуществ использования АЛТР в терапевтических целях за рамками уже известных клинических рекомендаций.

АЛТР-препараты ранее входили в алгоритм лечения хронической крапивницы [127]. В Кокрейновском обзоре (2023) показано, что лечение монтелукастом по сравнению с плацебо может привести к уменьшению зуда, но доказательства очень неопределенны (два исследования, 87 участников): SMD -1,40, 95% ДИ от -1,87 до -0,92; достоверность доказательств очень низкая [128]. По сути, выводы обзора подтверждают низкую эффективность применения АЛТР при крапивнице. АЛТР не входят в основные алгоритмы лечения. В качестве альтернативной терапии могут назначаться при хронической спонтанной и замедленной крапивнице от давления. Их эффективность при хронической крапивнице основана на клинических исследованиях с низким уровнем доказательности. Однако авторы указывают на необходимость проведения плацебо-контролируемых многоцентровых исследований возможного эффекта добавления различных групп препаратов, в том числе и монтелукаста, в терапию

крапивницы [129–131]. В новом Международном консенсусе по ведению крапивницы препараты этой группы предлагается использовать ограниченно [132]. Подобные указания отражены и в Российских клинических рекомендациях по крапивнице 2023 года. В настоящее время при крапивнице ни в одной стране монтелукаст не зарегистрирован, для доказательства его эффективности необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований [133].

Клиническая эффективность АЛТР продолжает изучаться и при других патологических процессах: ХОБЛ [134], детском апноэ [135], проведении аллерген-специфической иммунотерапии [136], АД и экземе [137, 138], лечении эозинофильных цистита [139], эзофагита и гастроэнтерита. В небольшом исследовании, включавшем 12 пациентов с редко диагностируемым эозинофильным эзофагитом, показана эффективность монтелукаста — АЛТ, обладающего эозинофилостабилизирующим действием. Все больные были рефрактерны к антисекреторной терапии. У 6 из 8 пациентов, получавших монтелукаст, наблюдалось полное исчезновение клинической симптоматики. У 5 из них при поддерживающей терапии препаратом симптомы заболевания не возобновлялись [140, 141].

Монтелукаст может иметь определенные преимущества в лечении полипов у некоторых больных. Показан более значимый эффект у пациентов с круглогодичным АР и назальными полипами (НП) по сравнению с неаллергическим ринитом и НП [142]. Добавление монтелукаста к ИГКС имеет преимущества перед монотерапией, но эффект исчезает после отмены препарата [48, 143]. Монтелукаст значительно влияет на параметры качества жизни, улучшение ее показателей связано с подавлением эозинофильного воспаления [51].

В настоящее время проводится несколько клинических испытаний по использованию монтелукаста в других терапевтических целях. Особый интерес представляют работы по контролю нейровоспаления при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона. Возможным ограничением масштабных исследований в этом направлении является недостаточная изученность механизмов, лежащих в основе ранее зарегистрированных нейropsychиатрических побочных эффектов [144, 145].

В настоящее время не существует окончательного лечения эпилепсии. Доступные лекарства облегчают симптомы и уменьшают приступы судорог. Основной проблемой имеющихся противоэпилептических препаратов является их безопасность и доступность. Повторное использование монтелукаста для лечения эпилепсии может стать альтернативой с лучшим профилем безопасности [146].

В одном из последних обзоров представлена возможная защитная роль монтелукаста в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). ЛТ участвуют в патогенезе атеросклероза, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности. Ингибирование пути ЛТ и цисЛТР1 с помощью монтелукаста может быть эффективным для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Монтелукаст может стать новой эффективной терапией при лечении ОКС за счет ингибирования провоспалительного цисЛТР1 и модуляции воспалительных сигнальных путей. Препарат может ослаблять тромботические явления, ингибируя активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови, которые активируются при развитии ОКС. Для подтверждения потенциального терапевтического действия монтелукаста при лечении ОКС рекомендуются экспериментальные, доклинические и клинические исследования [15, 147].

Противовоспалительное действие монтелукаста позволяет предполагать, что он может играть роль в лечении новой

коронавирусной инфекции (COVID-19). Монтелукаст был предметом небольших исследований вируса *SARS-CoV-2* и будет включен в крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование амбулаторных пациентов с COVID-19 «Ускорение терапевтических вмешательств и вакцин против COVID-19-6», спонсируемое Национальными институтами здравоохранения США [148].

Некоторые исследования на животных продемонстрировали благотворное влияние антагониста цисЛТР1 на ингибирование онкогенеза и прогрессирования некоторых типов рака, особенно колоректального и рака легких. Химиопрофилактические эффекты антагонистов цисЛТР1 были продемонстрированы в двух крупных ретроспективных когортных исследованиях [149]. Таким образом, роль пути цисЛТ при разных вариантах патологии (кроме БА и АР) определена, однако все еще необходимы дальнейшие исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цистеиниловые ЛТ образуются при липоксигеназном метаболизме арахидоновой кислоты и имеют важное клиническое значение как провоспалительные медиаторы при ряде иммунозависимых заболеваний, таких как БА, АР и др., а препараты, ингибирующие действие этих молекул, уже давно успешно используются для борьбы с данными заболеваниями [150, 151].

Монтелукаст — антагонист цисЛТР1 ингибирует эффекты ЛТ и широко используется для лечения БА и АР, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вводится в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые ЛТ в различных клетках и тканях человеческого организма.

За многолетнюю историю использования АЛТР зарекомендовали себя как хорошо переносимые и достаточно безопасные препараты. В 2018 г. приблизительно 9,3 млн пациентов любого возраста получили отпускаемый по рецепту монтелукаст в амбулаторных розничных аптеках США. Из них примерно 2,3 млн были младше 17 лет. В этой когорте пациентов у детей и взрослых отмечен хороший баланс между эффективностью и НЯ. Однако увеличение числа публикаций о монтелукасте и более пристальный анализ безопасности фармакотерапии (не только монтелукаста) акцентировали внимание врачей и пациентов, получающих это препарат, на возможности развития таких НЯ, как психоневрологические события.

В связи с этим регуляторные органы в сфере обращения лекарств в марте 2020 г. рекомендовали делать предупреждения о возможных изменениях поведения и настроения во время терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и дженерики) путем письменного упоминания о них не только в инструкции, но на каждой упаковке ЛП. А в руководство GINA-2020 внесено предупреждение о серьезных побочных эффектах для психического здоровья при применении монтелукаста для лечения БА и аллергии [152].

В национальных согласительных документах и клинических рекомендациях российские эксперты предоставили ответы на актуальные вопросы, касающиеся применения АЛТ-препаратов в клинической практике [4, 5].

Пока нет четких биомаркеров, позволяющих прогнозировать побочные эффекты при приеме монтелукаста. Все лекарства имеют побочные эффекты даже при правильном применении в соответствии с назначением. Важно знать, что люди по-разному реагируют на все ЛП в зависимости от здоровья, болезней, генетических факторов, приема других лекарств и многих других моментов. Перед назначением монтелукаста врач должен рассмотреть его преимущества

и риски, а пациент должен быть проинформирован о риске развития психоневрологических расстройств.

Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к появлению клинических исследований повторного использования монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях нейровоспаления привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цисЛТ участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных и неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия.

Обобщение важных данных о роли цисЛТ в патофизиологии, а также обсуждение потенциала АЛТР как блокаторов клеточных и молекулярных аспектов различных заболеваний расширяет возможные терапевтические варианты для клинической практики. **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

- Peters-Golden M., Henderson W. R. Jr. Leukotrienes. N Engl J Med. 2007; 357 (18): 1841-1854. DOI: 10.1056/NEJMra071371.
- Busse W., Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. Chest. 2005; 127 (4): 1312-1326. DOI: 10.1378/chest.127.4.1312.
- Serezani C. H., Divangahi M., Peters-Golden M. Leukotrienes in Innate Immunity: Still Underappreciated after All These Years? J Immunol. 2023; 210 (3): 221-227. DOI: 10.4049/jimmunol.2200599.
- Авдеев С. Н., Генне Н. А., Ильина Н. И. и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕйкоТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)». Российский аллергологический журнал. 2023; 20 (2): 130-142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
- Avdeev S. N., Geppe N. A., Ilyina N. I., et al. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: consensus document "Bronchial Asthma and Leukotriene receptor antagonists (BALLET)". Russian Journal of Allergy. 2023; 20 (2): 130-142. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
- Ильина Н. И., Курбачёва О. М., Ненашева Н. М., Астафьева Н. Г., Бельтюков Е. К. и др. Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ. Российский Аллергологический журнал. 2020; 17 (3): 121-129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>.
- Ilyina N. I., Kurbacheva O. M., Nenashina N. M., Astafieva N. G., Belyukov E. K., et al. Safety and effectiveness of antileukotriene drugs: current data. Conclusion of RAACI experts. Russian Journal of Allergy. 2020; 17 (3): 121-129. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>.
- Feldberg W., Kellaway C. H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. J Physiol. 1938; 94 (2): 187-226. DOI: 10.1113/jphysiol.1938.sp003674.
- Kellaway C. H., Trethewie E. R. The liberation of a slow reacting substance smooth-muscle stimulating substance in anaphylaxis. Quart J Exp Physiol. 1940; 30: 121-145. DOI: 10.1113/expphysiol.1940.sp000825.
- Schild H. O., Hawkins D. F., Mongar J. L., et al. Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen; histamine release and muscular contraction. Lancet. 1951; 2 (6679): 376-382. DOI: 10.1016/s0140-6736(51)91554-1.
- Адо А. Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. 424 с.
- Адо А. Д. General allergology. M.: Medicine, 1978. 424 p. (In Russ.)
- Brocklehurst W. E. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. J Physiol. 1960; 151 (3): 416-435. DOI: 10.1113/jphysiol.1960.sp006449.
- Wyllie J. H., Piper P. J., Vane J. R. Fate of prostaglandins in the lungs. Br J Surg. 1969; 56 (8): 623.
- Samuelsson B., Borgeat P., Hammarström S., Murphy R. C. Introduction of a nomenclature: leukotrienes. Prostaglandins. 1979; 17 (6): 785-787. DOI: 10.1016/0090-6980(79)90052-2.
- Folco G., Murphy R. C. Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharmacol Rev. 2006; 58 (3): 375-388. DOI: 10.1124/pr.58.3.8.
- James A. J., Penrose J. F., Cazaly A. M., et al. Human bronchial fibroblasts express the 5-lipoxygenase pathway. Respir Res. 2006; 7 (1): 102. DOI: 10.1186/1465-9921-7-102.
- Alomair B. M., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., et al. Montelukast and Acute Coronary Syndrome: The Endowed Drug. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15 (9): 1147. DOI: 10.3390/ph15091147.
- Montuschi P., Sala A., Dahlén S.-E., Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. Drug Discov Today. 2007; 12 (9-10): 404-412. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.03.004.
- Ohnishi H., Miyahara N., Gelfand E. W. The role of leukotriene B4 in allergic diseases. Allergol Int. 2008; 57: 291-298. DOI: 10.2332/allergolint.08-RAI-0019.
- Sarau H. M., Ames R. S., Chambers J., et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. Mol Pharmacol. 1999; 56 (3): 657-663. DOI: 10.1124/mol.56.3.657.
- Lynch K. R., O'Neill G. P., Liu Q., et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. Nature. 1999; 399 (6738): 789-793. DOI: 10.1038/21658.
- Mellor E. A., Frank N., Soler D., et al. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes (CysLT2R) by human mast cells: Functional distinction from CysLT1R. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100 (20): 11589-93. DOI: 10.1073/pnas.2034927100.
- Wittenberger T., Hellebrand S., Munck A., et al. GPR99, a new G protein-coupled receptor with homology to a new subgroup of nucleotide receptors. BMC Genomics. 2002; 3: 17. DOI: 10.1186/1471-2164-3-17.
- Yokomizo T., Nakamura M., Shimizu T. Leukotriene receptors as potential therapeutic targets. J. Clin. Investig. 2018; 128: 2691-2701. DOI: 10.1172/JCI97946.
- Kanaoka Y., Maekawa A., Austen K. F. Identification of GPR99 protein as a potential third cysteinyl leukotriene receptor with a preference for leukotriene E4 ligand. J. Biol. Chem. 2013; 288: 10967-10972. DOI: 10.1074/jbc.C113.453704.
- Liu M., Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases. Allergol. Int. 2015; 64: 17-26. DOI: 10.1016/j.
- Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.
- Biochemistry: Textbook / Ed. E. S. Severina. 2nd ed., rev. M.: GEOTAR-MED, 2004. 784 p. (In Russ.)
- Gauvreau G. M., Boulet L. P., FitzGerald J. M., et al. A dual CysLT1/2 antagonist attenuates allergen-induced airway responses in subjects with mild allergic asthma. Allergy. 2016; 71: 1721-1727. DOI: 10.1111/all.12987.
- Itadani S., Yashiro K., Aratani Y., et al. Discovery of Gemilukast (ONO-6950), a Dual CysLT1 and CysLT2 Antagonist As a Therapeutic Agent for Asthma. J. Med. Chem. 2015; 58: 6093-6113. DOI: 10.1021.
- Электронный ресурс <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.10.2023.
- Electronic resource <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.10.2023.
- Jonsson E. W. Functional characterisation of receptors for cysteinyl leukotrienes in smooth muscle. Acta Physiol Scand Suppl. 1998; 641: 1-55.

30. Pizzichini E., Leff J. A., Reiss T. F., et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999; 14 (1): 12-18. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
31. Wermuth H. R., Badri T., Takov V. Montelukast. 2023 Mar 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29083616.
32. Alfieri A. B., Tramontana M., Cialdai C., et al. Heterogeneous effect of leukotriene CysLT1 receptor antagonists on antigen-induced motor and inflammatory responses in guinea-pig airways. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2007; 27 (1): 39-46. DOI: 10.1111/j.1474-8673.2006.00388.x.
33. Zhang Y. J., Zhang L., Wang S. B., et al. Montelukast modulates lung CysLT(1) receptor expression and eosinophilic inflammation in asthmatic mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25 (10): 1341-1346.
34. Maeda T., Khurana S. Heterogeneity of Treatment Response to Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2023; 1426: 143-161. DOI: 10.1007/978-3-031-32259-4_7.
35. Dahlin A., Litonjua A., Lima J. J., et al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Pharmacogenomic Loci For Therapeutic Response to Montelukast in Asthma. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129385. DOI: 10.1371/journal.pone.0129385.
36. Henderson W. R. Jr., Chiang G. K., Tien Y. T., Chi E. Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (7): 718-728. DOI: 10.1164.
37. Nayak A. P., Deshpande D. A., Penn R. B. New targets for resolution of airway remodeling in obstructive lung diseases. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-680. DOI: 10.12688/f1000research.14581.1.
38. Ненашева Н. М., Астафьева Н. Г. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Под ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. *Nenasheva N. M., Astafieva N. G. Bronchial asthma: pathogenesis and phenotypes. Respiratory medicine: manual: in 3 volumes. Ed. A. G. Chuchalina. 2nd ed., revised. and additiona. M.: Litterra, 2017. (In Russ.)*
39. Kowalski M. L., Bavek S. Aspirin exacerbated respiratory disease. *Global Atlas of Asthma*; ed. Akdis C. A., Agache I. EAACI, 2013: 92-94.
40. Kowalski M. L., Asero R., Bavek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68 (10): 1219-1232. DOI: 10.1111/all.12260.
41. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А., Михайлова И. Э. Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 1, часть 2). Часть 1. *Лечащий Врач*. 2016; 4: 7-12; Часть 2. *Лечащий врач*. 2016; 5: 82-88. *Astafieva N. G., Gamova I. V., Kobzev D. Yu., Udovichenko E. N., Perfilova I. A., Mikhailova I. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as causes of exacerbation of asthma and other respiratory diseases: diagnosis and treatment (part 1, part 2). Part 1. Lechaschi Vrach. 2016; 4: 7-12; Part 2. Lechaschi Vrach. 2016; 5: 82-88. (In Russ.)*
42. Rajan J. P., Wineinger N. E., Stevenson D. D., White A. A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (3): 676-81.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.
43. Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson N. F., Bochner B. S., Busse W. W., et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009: 1227-1243.
44. Laidlaw T. M., Boyce J. A. Updates on immune mechanisms in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (2): 301-309. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.021.
45. Hellings P. W., Lau S., Scadding G. K., et al. EUFOREA summit in Brussels 2023: inspiring the future of allergy & respiratory care. *Front Allergy*. 2023; 4: 1236977. DOI: 10.3389/falgy.2023.1236977.
46. Stevens W. W., Cahill K. N. Mechanistic and clinical updates in AERD: 2021-2022. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (6): 1448-1456. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.03.015.
47. Striz I., Golebski K., Strizova Z., et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023; 137 (9): 727-753. DOI: 10.1042/CS20190281.
48. Stewart R. A., Ram B., Hamilton G., Weiner J., Kane K. J. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139 (5): 682-687. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.07.010.
49. Zhang H. P., Jia C. E., Lv Y., Gibson P. G., Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014; 35 (4): 278-287. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3745. PMID: 24992547.
50. Virchow J. C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H.; MONICA study group. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med*. 2010; 104 (5): 644-651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
51. Pauli C., Fintelmann R., Klemens C., et al. Polyposis nasi – improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinootologie*. 2007; 86 (4): 282-286. German. DOI: 10.1055/s-2007-966094.
52. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Ожирение и бронхиальная астма (часть 1, часть 2). Часть 1. *Лечащий Врач*. 2014; 4: 8-12; Часть 2. *Лечащий Врач*. 2014; 5: 100-108. *Astafieva N. G., Gamova I. V., Udovichenko E. N., Perfilova I. A. Obesity and bronchial asthma (part 1, part 2). Part 1. Lechaschi Vrach. 2014; 4: 8-12; Part 2. Lechaschi Vrach. 2014; 5: 100-108. (In Russ.)*
53. Цибулькина В. Н., Цибулькин Н. А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? *Практическая медицина*. 2011; 54: 36-41. *Tsibulкина V. N., Tsibulkin N. A. Bronchial asthma and obesity: coincidence or pattern? Practical medicine. 2011; 54: 36-41. (In Russ.)*
54. Chavey C., Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1 (7): 674-677. DOI: 10.18632/aging.100064.
55. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. R., et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (3): 584-592. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.053.
56. Gonzalez-Urbe V., Romero-Tapia S. J., Castro-Rodriguez J. A. Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine. *J Clin Med*. 2023; 12 (19): 6207. DOI: 10.3390/jcm12196207.
57. Trinh H. K. T., Lee S. H., Cao T. B. T., Park H. S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med*. 2019; 13 (12): 1169-1178. DOI: 10.1080/17476348.2019.1670640.
58. Schatz M., Zeiger R. S., Zhang F., et al. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1 (6): 618-622. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.07.009.
59. Peters-Golden M., Swern A., Bird S. S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006; 27 (3): 495-503. DOI: 10.1183/09031936.06.00077205.
60. Ненашева Н. М. Целевая терапия бронхиальной астмы с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 5: 46-54. *Nenasheva N. M. Targeted therapy of bronchial asthma using leukotriene receptor antagonists. Russian Journal of Allergy. 2013; 5: 46-54. (In Russ.)*
61. Minic P. B., Sovtic A. D. Exercise intolerance and exercise-induced bronchoconstriction in children. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017; 9 (1): 21-32. DOI: 10.2741/e782.
62. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P., et al. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (2): 383-389. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.007.
63. Roche A., Ahmaren O., Healy F. The role of leukotriene receptor antagonists in exercise induced bronchoconstriction in children. *Diagnosis (Berl)*. 2014; 1 (3): 213-222. DOI: 10.1515/dx-2014-0024.
64. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни. *Лечащий Врач*. 2011; 1: 21-27. *Astafieva N. G., Gamova I. V., Kobzev D. Yu., Udovichenko E. N., Perfilova I. A. Difficulties in diagnosis and treatment of bronchial asthma in children of the first five years of life. Lechaschi Vrach. 2011; 1: 21-27. (In Russ.)*
65. Knorr B., Nguyen H. H., Kearns G. L., et al. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41 (6): 612-619. DOI: 10.1177/00912700122010492.

66. Moeller A., Lehmann A., Knauer N., et al. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43 (2): 179-86. DOI: 10.1002/ppul.20753.
67. Garcia Garcia M. L., Wahn U., Gilles L., et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics.* 2005; 116 (2): 360-369. DOI: 10.1542/peds.2004-1172.
68. Vaquerizo M. J., Casan P., Castillo J., et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003; 58 (3): 204-210. DOI: 10.1136/thorax.58.3.204.
69. Price D. B., Hernandez D., Magyar P., et al. Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax.* 2003; 58 (3): 211-216. DOI: 10.1136/thorax.58.3.211.
70. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M. L., et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (4): 315-322. DOI: 10.1164/rccm.200407-894OC.
71. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики / Коорд. Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2022. National program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention / Coord. N. A. Geppe, N. G. Kolosova, E. G. Kondurina, et al. 6th ed., revised, and additional. M.: MedCom-Pro, 2022. (In Russ.)
72. Dong S., Zhong Y., Lu W., Jaing H., Mao B. Montelukast for Postinfectious Cough: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *West Indian Med J.* 2015; 65 (2): 350-357. DOI: 10.7727/wimj.2014.219.
73. Brodrie M., Gupta A., Rodriguez-Martinez C. E., et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (10): CD008202. DOI: 10.1002/14651858.CD008202.pub2.
74. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Bronchial asthma", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)
75. Электронный ресурс <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Дата обращения: 23. 10.2023. Electronic resource <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Accessed: 23.10.2023.
76. Niimi A., Fukunaga K., Taniguchi M., et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergol Int.* 2023; 72 (2): 207-226. DOI: 10.1016/j.alit.2023.02.006.
77. Ducharme F. M., Lasserson T. J., Cates C. J. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub4.
78. Moral L., Asensi Monzó M., Juliá Benito J. C., et al. Pediatric asthma: The REGAP consensus. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021; 95 (2): 125.e1-125.e11. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.02.007.
79. Castro-Rodriguez J. A., Rodriguez-Martinez C. E., Ducharme F. M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53 (12): 1670-1677. DOI: 10.1002/ppul.24176.
80. Morice A. H., Millqvist E., Biekstene K., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
81. Электронный ресурс <file:///C:/Users/Laptop/Downloads/Cough%20in%20Adults.pdf>. Дата обращения: 23. 10.2023. Electronic resource <file:///C:/Users/Laptop/Downloads/Cough%20in%20Adults.pdf>. Accessed: 23.10.2023.
82. Tang Q., Lei H., You J., et al. Evaluation of efficiency and safety of combined montelukast sodium and budesonide in children with cough variant asthma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (25): e26416. DOI: 10.1097/MD.00000000000026416.
83. Joo H., Moon J. Y., An T. J., et al. Revised Korean Cough Guidelines, 2020: Recommendations and Summary Statements. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2021; 84 (4): 263-273. DOI: 10.4046/trd.2021.0038.
84. Bousquet J., Khataev N., Cruz A. A., et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 Suppl 86: 8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
85. Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015; 70 (5): 474-494. DOI: 10.1111/all.12573.
86. Bousquet J., Schünemann H. J., Togias, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70-80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
87. Bousquet J., Schunemann H. J., Fonseca J., et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy.* 2015; 70: 1372-1392. DOI: 10.1111/all.12686.
88. Wise S. K., Lin S. Y., Toskala E., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (2): 108-352. DOI: 10.1002/alar.22073.
89. Bousquet J., Anto J. M., Bachert C., et al. ARIA digital anamorphosis: Digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. *Allergy.* 2021; 76 (1): 168-190. DOI: 10.1111/all.14422.
90. Астафьева Н. Г., Кобзев Д. Ю., Гамова И. В., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н., Скучаева Л. В., Михайлова И. Э. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. *Лечащий Врач.* 2018; 4: 7-18. Astafyeva N. G., Kobzev D. Yu., Gamova I. V., Perfilova I. A., Udovichenko E. N., Skuchaeva L. V., Mikhailova I. E. Multifaceted rhinitis: a modern view of diagnosis and treatment algorithm. *Lechaschi Vrach.* 2018; 4: 7-18. (In Russ.)
91. Sur D. K., Plesa M. L. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2015; 92: 985-992.
92. Федеральные клинические рекомендации «Аллергический ринит», 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Allergic rhinitis", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)
93. Астафьева Н. Г., Баранов А. А., Вишнева Е. А. и др. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (1): 100-141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. Astafyeva N. G., Baranov A. A., Vishneva E. A. and others. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2022; 19 (1): 100-141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. (In Russ.)
94. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». Non nocere. Новый терапевтический журнал. 2023; (4): 44-52. Clinical guidelines "Allergic rhinitis". Non Nocere. New Therapeutic Journal. 2023; (4): 44-52. (In Russ.)
95. Хаитов М. Р., Намазова-Баранова Л. С., Ильина Н. И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *РАЖ.* 2020; 17 (1): 7-22. Khaitov M. R., Namazova-Baranova L. S., Ilyina N. I. and others. ARIA 2019: algorithms for providing care for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2020; 17 (1): 7-22. (In Russ.)
96. Watts K., Chavasse R. J. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012 (5): CD006100. DOI: 10.1002/14651858.CD006100.pub2.
97. Федеральные клинические рекомендации «Аллергический ринит», 2022. https://raaci.ru/dat/pdf/project_AR.pdf. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Allergic rhinitis", 2022. https://raaci.ru/dat/pdf/project_AR.pdf. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)

98. Craig S. S., Dalziel S. R., Powell C. V., et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8 (8): CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
99. Nwokoro C., Pandya H., Turner S., et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (10): 796-803. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70186-9.
100. Miligkos M., Bannuru R. R., Alkofide H., et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (10): 756-767. DOI: 10.7326/M15-1059.
101. Law S. W. Y., Wong A. Y. S., Anand S., et al. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2018; 41 (3): 253-265. DOI: 10.1007/s40264-017-0607-1.
102. Bian S., Li L., Wang Z., et al. Neuropsychiatric side reactions of leukotriene receptor antagonist, antihistamine, and inhaled corticosteroid: A real-world analysis of the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (10): 100594. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100594.
103. Benard B., Bastien V., Vinet B., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700148. DOI: 10.1183/13993003.00148-2017.
104. Aldea Perona A., Garcia-Saiz M., Sanz Alvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase((R)) Drug Saf. 2016; 39: 69-78. DOI: 10.1007/s40264-015-0360-2. PMID: 26620206.
105. Glocker-Lauf S. D., Finkelstein Y., Zhu J., Feldman L. Y., To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019; 209: 176-182.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
106. Haarman M. G., van Hunsel F., de Vries T. W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5 (5): e00341. DOI: 10.1002/prp2.341.
107. Watson S., Kaminsky E., Taavola H., Attalla M., Yue Q. Y. Montelukast and Nightmares: Further Characterisation Using Data from VigiBase. *Drug Saf.* 2022; 45 (6): 675-684. DOI: 10.1007/s40264-022-01183-2.
108. Al-Shamrani A., Alharbi S., Kobeisy S., et al. Adverse Drug Reactions (ADRs) of Montelukast in Children. *Children (Basel).* 2022; 9 (11): 1783. DOI: 10.3390/children9111783.
109. Yilmaz Bayer O., Turktas I., Ertoyl Karagol H. I., Soysal S., Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J Asthma.* 2022; 59 (3): 580-589. DOI: 10.1080/02770903.2020.1861626.
110. De Vries T. W., van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child.* 2016; 101 (10): 968-970. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310315.
111. Cereza G., Doladé N. G., Laporte J.-R. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1574-1575. DOI: 10.1183/09031936.00092812.
112. Larenas-Linnemann D. Leukotriene Receptor Antagonists and the Risk of Neuropsychiatric Disease: Could There Be a Genetic Predisposition? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (12): 4298-4299. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.017.
113. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., Herttua K., Fazal S. Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (5): e2213643. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643.
114. Shim J. S., Kim M. H., Kim M. H., Cho Y. J., Chun E. M. Risk of Neuropsychiatric Diseases According to the Use of a Leukotriene Receptor Antagonist in Middle-Aged and Older Adults with Asthma: A Nationwide Population-Based Study Using Health Claims Data in Korea. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (12): 4290-4297. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.06.007.
115. Khalid F., Aftab A., Khatri S. The Association Between Leukotriene-Modifying Agents and Suicidality: A Review of Literature. *Psychosomatics.* 2018; 59 (1): 19-27. DOI: 10.1016/j.psych.2017.08.005.
116. Philip G., Hustad C. M., Malice M. P., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (4): 699-706.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.011.
117. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA Drug Safety Communication. March 4, 2020.
118. Schumock G. T., Gibbons R. D., Lee T. A., et al. Relationship between leukotriene-modifying agent prescriptions dispensed and rate of suicide deaths by county in the US. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011; 3: 47-52. DOI: 10.2147/DHPS.S23665.
119. Schumock G. T., Stayner L. T., Valuck R. J., et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (2): 368-375. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.035.
120. Singh R. K., Tandon R., Dastidar S. G., Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* 2013; 50 (9): 922-931. DOI: 10.3109/02770903.2013.823447.
121. Biber N., Toklu H. Z., Solakoglu S., et al. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009; 23 (6): 577-584. DOI: 10.1080/02699050902926317.
122. Chen F., Ghosh A., Lin J., et al. 5-lipoxygenase pathway and its downstream cysteinyl leukotrienes as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 844-855. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.022.
123. Nigam S. K. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14 (1): 29-44. DOI: 10.1038/nrd4461.
124. Bisgaard H., Skoner D., Boza M. L., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44 (6): 568-579. DOI: 10.1002/ppul.21018.
125. Di Salvo E., Patella V., Casciaro M., Gangemi S. The leukotriene receptor antagonist Montelukast can induce adverse skin reactions in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020; 60: 101875. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101875.
126. Tsai H. J., Wu C. S., Chang Y. C., Yao T. C. Use of Leukotriene-Receptor Antagonists During Pregnancy and Risk of Neuropsychiatric Events in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (3): e231934. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1934.
127. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/ EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69 (7): 868-887. DOI: 10.1111/all.12313.
128. Boehlke C., Joos L., Coune B., et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 4 (2023): CD008320. DOI: 10.1002/14651858.CD008320.pub4.
129. Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res.* 2005; 297 (3): 134-138. DOI: 10.1007/s00403-005-0586-4.
130. McBayne T. O., Siddall O. M. Montelukast treatment of urticaria. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (5): 939-492. DOI: 10.1345/aph.1G006.
131. Zazzali J. L., Broder M. S., Chang E., et al. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (2): 98-102. DOI: 10.1016/j.anai.2011.10.018.
132. Zuberbier T., Abdul Latiff A. H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022; 77 (3): 734-766. DOI: 10.1111/all.15090.
133. DeMarco P. J. Chronic Idiopathic Urticaria. *Northeast Florida Medicine.* 2008; 59 (2): 15-17.
134. Gueli N., Verrusio W., Linguanti A. et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A preliminary report. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 52 (1): e36-9. DOI: 10.1016/j.archger.2010.04.014.

135. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Bandler H., P. Gozal D. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest*. 2014; 146 (1): 88-95. DOI: 10.1378/chest.13-2288.
136. Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K., et al. New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10 (1): 3. DOI: 10.1186/1710-1492-10-3.
137. Broshtilova V., Gantcheva M. Therapeutic Hotline: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (1): 90-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2009.01295.x.
138. Friedmann P. S., Palmer R., Tan E., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37 (10): 1536-1540. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02811.x.
139. Yu S., Zhang Z., Li G. Montelukast as a successful treatment for eosinophilic cystitis in an asthmatic woman patient. *Pak J Med Sci*. 2013; 29 (5): 1280-1282. DOI: 10.12669/pjms.295.3492.
140. Attwood S. E., Lewis C. J., Brondor C. S., et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003; 52 (2): 181-185. DOI: 10.1136/gut.52.2.181.
141. El-Alali E. A., Abukhiran I. M., Alhmod T. Z. Successful use of montelukast in eosinophilic gastroenteritis: a case report and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21 (1): 279. DOI: 10.1186/s12876-021-01854-x.
142. Kieff D. A., Busaba N. Y. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114 (12): 941-945. DOI: 10.1177/000348940511401209.
143. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl S29): 1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
144. Datusalia A. K., Singh G., Yadav N., et al. Targeted Delivery of Montelukast for the Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21 (10): 913-925. DOI: 10.2174/1871527320666210902163756.
145. Wallin J., Svenningsson P. Potential Effects of Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5606. DOI: 10.3390/ijms22115606.
146. Tesfaye B. A., Hailu H. G., Zewdie K. A., et al. Montelukast: The New Therapeutic Option for the Treatment of Epilepsy. *J Exp Pharmacol*. 2021; 13: 23-31. DOI: 10.2147/JEP.S27720.
147. Xu Q., Lu T., Song Z., et al. Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2023; 17 (10): 986-997. DOI: 10.1111/crj.13629.
148. McCarthy M. W. Montelukast as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother*. 2023; 24 (5): 551-555. DOI: 10.1080/14656566.2023.2192866.
149. Tsai M. J., Chang W. A., Chuang C. H., et al. Cysteinyl Leukotriene Pathway and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 120. DOI: 10.3390/ijms23010120.
150. SRS-A to leukotrienes. The dawning of a new treatments / Ed Holgate S., Dahlen S/-E. *Proc. of a sci. meeting London*. Okt. 1996. First publ. 1997. 336 p.
151. Княжеская Н. П. Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; (2): 110-115. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-110-115>.
- Knyazheskaya N. P. Leukotriene receptor antagonists in different phenotypes of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2014; (2): 110-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-110-115>.
152. Электронный ресурс https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Дата обращения: 25.10.2023. Electronic resource https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Accessed: 25.10.2023.

Сведения об авторах:

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; astang@mail.ru

Михайлова Ирина Эдуардовна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; irina7kis@mail.ru

Гайсина Екатерина Олеговна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; geo.15.03@mail.ru

Перфилова Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; perfira@mail.ru

Удовиченко Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; udokate@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Astafieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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; astang@mail.ru

Irina E. Mikhailova, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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; irina7kis@mail.ru

Ekaterina O. Gaisina, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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; geo.15.03@mail.ru

Irina A. Perfilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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; perfira@mail.ru

Ekaterina N. Udovichenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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; udokate@mail.ru

Поступила/Received 16.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 18.03.2024

Принята в печать/Accepted 20.03.2024

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Школа молодых ученых	НИИР имени В. А. Насоновой, Москва	Ревматологи	07.06-08.06	2 дня
Актуальные вопросы гепатологии	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «гастроэнтерология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия», «лечебное дело»	03.06-11.06	1 нед
Актуальные вопросы заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ	РНИМУ, кафедра терапевтической стоматологии ИС, Москва	Стоматологи-терапевты	13.05-17.05	1 нед
Актуальные вопросы и новые технологии в онкологии головы и шеи	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи	03.06-07.06	1 нед
Актуальные вопросы оториноларингологии в практике врача-педиатра	РНИМУ, кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО, Москва	Педиатры	13.05-17.05	1 нед
Ультразвуковая диагностика в гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета, Москва	Акушеры-гинекологи, врачи ультразвуковой диагностики	20.05-24.05	1 нед
Анестезиология, реаниматология и неотложная медицина	МГМСУ, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	20.05-24.05	1 нед
Кровотечения в акушерско-гинекологической практике	МГМСУ, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета, Москва	Акушеры-гинекологи, врачи общей практики, врачи функциональной диагностики, врачи СМП	20.05-24.05	1 нед
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней лечебного факультета, Москва	Офтальмологи	27.05-21.06	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва	Терапевты	13.05-07.06	1 мес
Инфекционные болезни в практике педиатра	РМАНПО, кафедра детских инфекционных болезней педиатрического факультета, Москва	Врачи специальностей: «инфекционные болезни», «анестезиология-реаниматология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «паразитология», «педиатрия», «педиатрия» (после специалитета), «скорая медицинская помощь», «эпидемиология»	15.05-11.06	1 мес
Нарушения ритма и проводимости сердца	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Врачи специальностей: «кардиология», «терапия», «функциональная диагностика»	15.05-28.05	2 нед
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	13.05-08.06	1 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Врачи специальностей: «нефрология», «анестезиология-реаниматология», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «ревматология», «терапия», «урология», «эндокринология»	13.05-8.06	1 мес