

# Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 11 2024



## ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

• Терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах • Патофизиология розацеа • Клиническое наблюдение локализованной склеродермии • Поражение ногтей при красном плоском лишае

• Бруцеллез в Астраханской области • Структура ОКИ в Архангельской области • Эксперименты в изучении инфекционных заболеваний • Брюшной тиф • Сопряженность хронического тонзиллита с хронической описторхозной инвазией • Острая ВИЧ-инфекция в семейном очаге • Метод ПЦР для диагностики кори



## ИНФЕКЦИИ

### Страничка педиатра

• Стандартизация провокационных проб в качестве метода диагностики пищевой аллергии у детей

### Актуальная тема

• Инновационные направления терапии астенического синдрома • Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у коморбидного больного • Гамма-ритм у больных с ишемическим инсультом

### Событие

• Решение сложных вопросов липидологии • Индивидуальный подход к статинотерапии • Комплексный подход к лечению диабетической полинейропатии • Нутритивная поддержка в процессе восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



9 771560 451700 0

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 № 11 2024**

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР** Марина Чиркова

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Ирина Ковалёва

**КОРРЕКТОР** Наталья Данилова

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА** Татьяна Кыртикова

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

E-mail: pract@osp.ru

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

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ** Галина Блохина

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА** Денис Самсонов

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

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

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

© ООО «Издательство «Открытые системы»», Оригинал-макет, 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 — 29.11.2024 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 «Минин»

Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Культуры, д. 11 корп. 2, кв. 120

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 № 11 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 — 29.11.2024

**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 «Минин»

ap. 120, 11 b. 2, Kultury str., Nizhny Novgorod, 603003, Russia

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** Michail Borisov

**DIRECTOR GENERAL** Galina Gerasina

**COMMERCIAL DIRECTOR** Tatyana Filina





**О. Н. Минушкин**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. М. Мкртумян**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Т. Е. Морозова**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ч. Н. Мустафин**, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Ю. Г. Мухина**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Л. С. Намазова-Баранова**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Е. А. Насонов**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**С. В. Недогода**, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работы, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

**Г. И. Нечаева**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

**Г. А. Новик**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

**С. И. Овчаренко**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. Ю. Овчинников**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. Н. Прилепская**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. А. Ревякина**, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

**Е. Б. Рудакова**, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

**В. М. Свистушкин**, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. И. Синопальников**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. С. Скотников**, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. В. Смирнов**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. М. Студеникин**, д.м.н., профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

**Ю. Л. Солдатский**, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

**Л. Г. Турбина**, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Н. В. Торопова**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**Е. Г. Филатова**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Н. В. Чичасова**, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**А. Г. Чучалин**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**М. Н. Шаров**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**М. Н. Шаполин**, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**В. Ю. Шило**, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**Л. Д. Школьников**, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

**П. Л. Щербakov**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

**Л. А. Щеплягина**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**П. А. Щеплев**, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Федерации, главный уролог Московской области

**Н. Д. Ющук**, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

**З. Ш. Ашуров**, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**В. З. Жалалова**, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

**Ч. Р. Рагимов**, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

**А. Ш. Иноятов**, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**Н. Фаткулина**, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

**В. Фейгина**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

## 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. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- N. I. Briko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Gallyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Geppe**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics. acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. 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**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

**M. N. Shatokhin**, 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 № 11 2024

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

**Дерматовенерология****Dermatovenereology**

**9 Наружная терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах/ Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Я. В. Кашеева**

**9 External therapy of erosive and ulcerative skin lesions in chronic dermatoses/ N. V. Zilberberg, M. M. Kokhan, Ya. V. Kashcheeva**

**16 Экспосом-факторы и сопутствующая системная патология в патофизиологии розацеа/ Е. А. Пиругина, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская**

**16 Exposome factors and concomitant systemic pathology in the pathophysiology of rosacea/ E. A. Pirugina, Yu. N. Perlamutrov, K. B. Olkhovskaya**

**22 Клиническое наблюдение локализованной склеродермии, ассоциированной со злокачественным процессом, с обширным поражением кожных покровов, дебютировавшей на фоне приема противоподагрического средства/ П. О. Казакова**

**22 Clinical case of morphea associated with a malignant process with extensive skin lesions, which debuted against the background of taking anti-gouty remedy/ P. O. Kazakova**

**26 Поражение ногтей при красном плоском лишае: обзор литературы/ Р. В. Саранюк, Т. А. Гостева**

**26 Nail lesions in red squamous lichen planus: a review of the literature/ R. V. Saranyuk, T. A. Gosteva**

**31 Клинико-эпидемиологические аспекты бруцеллеза в Астраханской области/ Л. П. Черенова, Р. С. Аракельян, А. Р. Богдалова, М. М. Хок, Г. Г. Руденко**

**31 Clinical and epidemiological aspects of brucellosis in the Astrakhan region/ L. P. Cherenova, R. S. Arakelyan, A. R. Bogdalova, M. M. Hok, G. G. Rudenko**

**37 Структура острых кишечных инфекций в Архангельской области с 2020 по 2022 год. Клинический случай микст-формы острой кишечной инфекции/ М. А. Поздеева, Ю. С. Цветкова, М. А. Кашунина**

**37 Structure of acute intestinal infections in the Arkhangelsk region from 2020 to 2022. A clinical case of a mixed form of acute intestinal infection/ M. A. Pozdeeva, Yu. S. Tsvetkova, M. A. Kashunina**

**42 Значение экспериментальных заражений в изучении инфекционных заболеваний. Опыт отечественных ученых/ О. Ю. Леонтьева, Д. А. Шанина, Ю. С. Трусова, И. М. Кобелев**

**42 The importance of experimental infections in the study of infectious diseases. experience of domestic scientists/ O. Yu. Leonteva, D. A. Shanina, Yu. S. Trusova, I. M. Kobelev**

**48 Брюшной тиф: эпидемиологическая эволюция и особенности клинического случая в Новосибирске/ Е. И. Краснова, Ю. В. Казакова, В. Г. Кузнецова, В. В. Проворова, Л. Л. Позднякова, Е. Н. Усолкина, Л. М. Панасенко, Е. А. Гайдук, П. Р. Дмитриева**

**48 Typhus: epidemiological evolution and features of a clinical case in Novosibirsk/ E. I. Krasnova, Yu. V. Kazakova, V. G. Kuznetsova, V. V. Provorova, L. L. Pozdnyakova, E. N. Usolkina, L. M. Panasencko, E. A. Gaiduk, P. R. Dmitrieva**

**54 О сопряженности хронического тонзиллита с хронической описторхозной инвазией у жителей Тюменского региона/ А. И. Извин, А. В. Рудзевич**

**54 On the association of chronic tonsillitis with chronic opisthorchiasis invasion in residents of the Tyumen region/ A. I. Izvin, A. V. Rudzevich**

**Инфекции.****Вакцинопрофилактика****Infections. Vaccine prophylaxis**

	<b>58 Острая ВИЧ-инфекция в семейном очаге/</b> З. А. Хохлова, Т. Н. Лоншакова, Т. В. Середа, М. Е. Батаева
	<b>58 Acute HIV infection in family/</b> Z. A. Khokhlova, T. N. Lonshakova, T. V. Sereda, M. E. Bataeva
	<b>65 Опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации/</b> Т. Л. Замотаева, Е. А. Черкашин, М. А. Ниналалов, Ж. Б. Понежева, В. Г. Акимкин
	<b>65 Experience in using the polymerase chain reaction method for diagnosis of measles in the Russian Federation/</b> T. L. Zamotaeva, E. A. Cherkashin, M. A. Ninalalov, Zh. B. Ponezheva, V. G. Akimkin
<b>Страничка педиатра</b>	<b>70 Стандартизация провокационных проб в качестве метода диагностики пищевой аллергии у детей Российской Федерации: протокол исследования и предварительные результаты/</b> Д. М. Левина, С. О. Лукьянова, Н. В. Зиновьева, Ю. В. Петрова, М. А. Румянцев, С. А. Кончина, Е. И. Яковлева, А. Б. Чашухина, А. И. Колотилина, И. А. Корсунский, Д. Б. Мунблит, И. И. Афуков, А. А. Корсунский, Л. А. Федорова
<b>Pediatrician's page</b>	<b>70 Standardization of oral food challenges as a method for diagnosis of food allergy in children of the Russian Federation: study protocol and preliminary results/</b> D. M. Levina, S. O. Lukyanova, N. V. Zinovieva, Ju. V. Petrova, M. A. Rumyantsev, S. A. Konchina, E. I. Iakovleva, A. B. Chashchukhina, A. I. Kolotilina, I. A. Korsunskiy, D. B. Munblit, I. I. Afukov, A. A. Korsunskiy, L. A. Fedorova
<b>Актуальная тема</b>	<b>80 Современные представления о причинах, патогенезе и инновационных направлениях терапии астенического синдрома в клинической практике/</b> С. А. Живолупов, А. А. Смирнова
<b>Topical theme</b>	<b>80 Modern ideas about the causes, pathogenesis and innovative areas of therapy for asthenic syndrome in clinical practice/</b> S. A. Zhivolupov, A. A. Smirnova
	<b>90 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у коморбидного больного, рефрактерная к ингибиторам протонной помпы. Чем можно помочь?/</b> И. Г. Пахомова
	<b>90 Gastroesophageal reflux disease in a comorbid patient, refractory to proton pump inhibitors. How can we help?/</b> I. G. Pakhomova
	<b>96 Гамма-ритм у больных с ишемическим инсультом/</b> Л. Б. Новикова, К. М. Шарапова
	<b>96 Gamma rhythm in patients with ischemic stroke/</b> L. B. Novikova, K. M. Sharapova
<b>Событие</b>	<b>103 Решение сложных вопросов липидологии: 2+3!/</b> И. С. Буянова
<b>Event</b>	<b>103 Solving complex issues in lipidology: 2+3!/</b> I. S. Buyanova
	<b>114 Действуем как можно раньше и назначаем на как можно дольше! Индивидуальный подход к статинотерапии/</b> М. В. Чиркова
	<b>114 We act as early as possible and prescribe for as long as possible! Individualised approach to statin therapy/</b> M. V. Chirkova
	<b>118 Комплексный подход к лечению пациента с диабетической полинейропатией/</b> М. В. Чиркова
	<b>118 A comprehensive approach to the treatment of a patient with diabetic polyneuropathy/</b> M. V. Chirkova
	<b>122 Роль нутритивной поддержки в процессе восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения/</b> Т. В. Новикова, М. В. Чиркова
	<b>122 The role of nutritional support in the recovery process of patients with acute cerebral circulatory failure/</b> T. V. Novikova, M. V. Chirkova



# Наружная терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах

Н. В. Зильберберг<sup>1</sup> ✉

М. М. Кохан<sup>2</sup>

Я. В. Кашеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия, [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7407-7575>

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия, [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>

<sup>3</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия, [yan.kashheeva@yandex.ru](mailto:yan.kashheeva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1974-3336>

## Резюме

**Введение.** Эрозии и язвы могут наблюдаться при многих заболеваниях кожи. Под наблюдением находились 20 больных хроническими дерматозами, госпитализированных в ГБУ СО «УрНИИДВиИ» (Екатеринбург). У всех пациентов дерматозы носили хронический рецидивирующий характер с длительностью заболевания от 7 месяцев до 9 лет. Во время проведения данного наблюдения больным назначались стандартная системная терапия в соответствии с тяжестью кожного процесса, предусмотренная клиническими рекомендациями, а также наружное средство антисептического действия новейшего поколения — гель, в состав которого входят современный антисептик и поверхностно-активное вещество.

**Результаты.** Обоснована целесообразность применения данного геля в наружной терапии эрозивно-язвенных дефектов кожи при хронических дерматозах. Представлены результаты оценки эффективности и безопасности топического применения геля у больных акантолитической пузырчаткой (вульгарная форма), хронической пиодермией и у пациентов с длительно незаживающими трофическими язвами. Диапазон длительности заболевания варьировал от 7 месяцев до 9 лет. Клиническое наблюдение проводилось в течение 14 дней использования препарата как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Показана высокая эффективность геля в отношении регресса перифокального отека и эритемы кожи, снижения степени экссудации, уменьшения гнойного отделяемого из язв и эрозий. Применение геля способствует полному очищению эрозивно-язвенных поверхностей от фибрина, активной краевой эпителизации дефектов кожи, сокращению общей площади раневой поверхности на 24,6–66,3%, в том числе за счет активного формирования грануляций. Оценка динамики таких клинических симптомов, как жжение, зуд и болезненность, а также мониторинг дерматологического индекса качества жизни продемонстрировали полный регресс болевых и других субъективных ощущений у больных, а также практически полное восстановление качества жизни пациентов (регресс дерматологического индекса качества жизни на 69,5–77,6%).

**Ключевые слова:** хронический дерматоз, трофические язвы, акантолитическая пузырчатка, хроническая пиодермия, наружная терапия

**Для цитирования:** Зильберберг Н. В., Кохан М. М., Кашеева Я. В. Наружная терапия эрозивно-язвенных поражений кожи при хронических дерматозах. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 9–15. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.001>

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

## External therapy of erosive and ulcerative skin lesions in chronic dermatoses

Natalia V. Zilberberg<sup>1</sup> ✉

Muza M. Kohan<sup>2</sup>

Yana V. Kashcheeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia, [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7407-7575>

<sup>2</sup> Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia, [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>

<sup>3</sup> Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia, [yan.kashheeva@yandex.ru](mailto:yan.kashheeva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1974-3336>

## Abstract

**Background.** Erosions and ulcers can be observed in many skin diseases. There were 20 patients with chronic dermatoses hospitalised at the Ural Research Institute of Dermatology and Immunopathology (Ekaterinburg). All patients had chronic recurrent dermatoses with disease duration from 7 months to 9 years. During this observation the patients were prescribed standard systemic therapy in accordance with the severity of the skin process, provided by clinical recommendations, as well as external antiseptic agents of the latest generation – gel, which includes a modern antiseptic and surfactant.

**Results.** The article provides rationale for the use of the gel in external therapy of erosive and ulcerative skin defects in patients with chronic dermatoses. The article presents the results of efficacy and safety evaluation of using Prontosan gel during the topical treatment of patients with pemphigus vulgaris, chronic pyoderma and chronic non-healing trophic ulcers. The duration of the disease ranged from 7 months to 9 years. Clinical observation was conducted for 14 days of applying the medication, both in inpatient facilities and outpatient conditions. The gel proved to be highly effective in prompting the regression of perifocal edema and erythema, in reducing the exudation intensity and the amount of purulent discharge from ulcers and erosive defects. Application of the gel induces complete clearing of erosive and ulcerous surfaces from fibrin, promotes active marginal epithelization of skin defects, reduces total wound surface area by 24.6–66.3%, in particular due to the active forming of the granulation tissue. Evaluation of the dynamics of clinical symptoms such as burning sensation, itching and soreness, as well as monitoring of the dermatologic life quality index demonstrated complete regression of pain and other subjective sensations in patients, as well as almost complete restoration of the patients' quality of life (regression of DLQI by 69.5–77.6%).

**Keywords:** chronic dermatosis, trophic ulcers, acantholytic vesicles, chronic pyoderma, external therapy

**For citation:** Zilberberg N. V., Kokhan M. M., Kashcheeva Ya. V. External therapy of erosive and ulcerative skin lesions in chronic dermatoses. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.001>

**Conflict of interests.** Not declared.

**П**оражения кожи, протекающие с нарушением ее целостности и образованием поверхностных (эрозии) или глубоких (язвы) дефектов, могут наблюдаться при многих заболеваниях кожи. Развитие этих морфологических элементов может быть обусловлено многочисленными факторами: локальной ишемией (нейротрофические язвы и др.), инфекционно-воспалительными процессами (пиодермией), травмами при патомимии, в том числе и незначительно выраженными. Проблемой в дерматологии также является ситуация, при которой поверхностные эрозии и язвы у больных буллезными дерматозами, развивающиеся на коже после вскрытия первичных элементов — пузырей, возникающие в местах трения, давления, при травматизации кожи, носят длительный, торпидный характер, несмотря на проводимую системную терапию (вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигOID и др.). В клинической практике дерматологи сталкиваются с трудностями в лечении длительно незаживающих эрозивно-язвенных дефектов также при трофических язвах различного генеза, язвенной пиодермии.

Характер, особенности течения и прогноз определяют нозологическую форму заболевания. Общим фактором, ухудшающим как течение, так и прогноз любого патологического процесса, сопровождающегося образованием эрозивных и язвенных элементов, является присоединение вторичной инфекции, что требует назначения, помимо специальных (патогенетических) средств (глюкокортикостероиды — ГКС и иммунодепрессанты при пузырчатке, системных васкулятах; сосудорасширяющие препараты при трофических язвах; антибиотики при пиодермии и т. д.), средств, направленных на стимуляцию заживления эрозий и язв, местных и системных антибактериальных препаратов (АБП). Однако применение указанных как системных, так и топических препаратов может сопровождаться целым рядом побочных эффектов, в частности, иммуносупрессивным действием, торможением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, что отрицательно сказывается на процессах эпителизации эрозивно-язвенных очагов. Присоединение вторичной инфекции, вызванной одним или несколькими возбудителями, может наблюдаться более чем у половины пациентов с хроническими заболеваниями кожи [1, 2]. Заживление раневой поверхности часто замедляется из-за

присутствия в ране экссудата, образований в виде пленок, корок и струпа из омертвевшей ткани и клеточного детрита и/или биопленок [3–5], с трудом удаляемых и создающих благоприятные условия для роста патогенной микрофлоры. Кроме того, даже внешне чистые раны, особенно посттравматические, могут быть контаминированы микроорганизмами, способными вызывать инфекционные осложнения.

Для снижения риска полипрагмазии и достижения эффекта заживления эрозивно-язвенных очагов без повышения дозы вводимых системных препаратов (ГКС, АБП и цитостатиков) рационально проведение комплексной наружной терапии, с внедрением инновационных подходов и средств, позволяющих ускорить процессы эпителизации при кожных процессах, сопровождающихся формированием эрозивно-язвенных элементов. Среди созданных в последние годы препаратов этим требованиям отвечает гель Пронтосан, относящийся к средствам антисептического действия новейшего поколения, в состав которого входят современный антисептик и поверхностно-активное вещество [4, 6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 20 больных с хроническими дерматозами, госпитализированных в ГБУ СО «УрНИИДВиИ» (Екатеринбург), среди них:

- 4 пациента с акантолитической пузырчаткой (средний возраст составил  $54,5 \pm 14,6$  года, женщин — 3, мужчин — 1);
- 12 пациентов с трофическими язвами (средний возраст —  $53 \pm 25,6$  года, женщин — 4, мужчин — 8);
- 4 больных хронической пиодермией с эрозивно-язвенными дефектами (средний возраст —  $23 \pm 4,0$  года, среди них женщин — 2, мужчин — 2).

Возрастной диапазон пациентов, включенных в исследование, составил 18–79 лет.

У всех пациентов дерматозы носили хронический рецидивирующий характер с длительностью заболевания от 7 месяцев до 9 лет. Ранее больные неоднократно получали терапию в амбулаторном и стационарном режимах с достижением клинической ремиссии сроком от 6 месяцев до 1 года. Во время проведения данного наблюдения больным назначалась стандартная системная терапия в соответствии с тяжестью кожного процесса, пред-

усмотренная клиническими рекомендациями (КР), при этом в качестве наружного средства использовали гель Пронтосан.

Для мониторингирования клинических данных использовалась «Индивидуальная карта оценки эффективности применения препарата» с указанием демографических данных, предыдущих методов лечения и их эффективности/неэффективности; фиксировались в динамике клинические проявления процесса в зависимости от сроков терапии. Показатели раневого процесса (симптомы и жалобы) оценивались лечащим врачом в баллах с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов, где «0» — отсутствие симптома, а «10» — максимальная его выраженность. Степень влияния заболевания на качество жизни пациентов оценивалась по стандартному показателю дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до начала и после окончания наружной терапии. Дополнительно в карте фиксировали переносимость наружной терапии и наличие у пациентов нежелательных явлений (НЯ) при применении геля Пронтосан, их частоту и выраженность.

После туалета эрозивно-язвенных дефектов кожи антисептическим раствором для более тщательного удаления обильных скоплений фибрина, плотно лежащих пленок и корок на поверхность раны наносили гель Пронтосан толщиной слоя не менее 3 мм. Сверху слой геля покрывался стерильным перевязочным материалом до следующей перевязки. На начальном этапе перевязки выполнялись ежедневно, а по мере очищения раны — через 1-2 дня с нанесением геля Пронтосан слоем толщиной от 3 до 5 мм (согласно инструкции к препарату гель может оставаться на ране до нескольких дней).

Нанесение геля выполняли с частотой, достаточной для полного удаления всех пленок и некротических тканей и достижения оптимального очищения раны для ускорения ее заживления. Терапию с использованием геля Пронтосан проводили в течение 2 недель. Первичные фактические данные сформированы в виде таблиц, проведена статистическая обработка данных с использованием методов описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Терапия больных трофическими язвами

Все пациенты с трофическими язвами имели длительный анамнез заболевания от 5 до 10 лет с момента установления диагноза. У всех 12 больных кожные проявления сопровождались патологией сосудов нижних конечностей: варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность — (11 больных), у одного пациента диагностирована комбинированная венозная и артериальная недостаточность. Трофические язвы на фоне заболеваний сосудов были пред-

ставлены язвенными дефектами размером от 2,0×2,5 до 4,0×2,0 см с участками гиперемии вокруг язв, неровными краями, гипертрофическими периферическими валиками, нечеткими контурами, не кровоточили. Из язв наблюдалось умеренное количество серозно-гнойного отделяемого с неприятным запахом, отмечался фибринозный налет.

В табл. 1 представлены данные клинического мониторинга данной группы больных (до начала терапии, через 7 и 14 дней проведения наружного лечения с использованием средства Пронтосан). До начала лечения пациенты с трофическими язвами имели жалобы на интенсивные болевые ощущения —  $8,3 \pm 2,9$  балла в среднем по группе, серозно-гнойное отделяемое различной степени интенсивности —  $7,8 \pm 2,1$  балла, застойную эритему по периферии язвенных дефектов ( $3,1 \pm 2,1$  балла), умеренный перифокальный отек ( $1,9 \pm 1,6$  балла). Через неделю от начала наружной терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности болевых ощущений от  $8,3 \pm 2,9$  до  $5,5 \pm 2,7$  балла, значительного уменьшения отека ( $1,1 \pm 0,6$  балла), эритемы вокруг язвенных дефектов ( $1,7 \pm 1,2$  балла), степени экссудации от  $7,3 \pm 1,8$  до  $5,1 \pm 1,4$  балла и гнояного отделяемого от  $7,8 \pm 2,1$  до  $2,7 \pm 1,6$  балла. Также наблюдалось активное очищение раны от фибрина ( $1,7 \pm 1,1$  балла), появление грануляций ( $3,8 \pm 1,4$  балла), начало краевой эпителизации ( $3,5 \pm 2,4$  балла) и возрастание площади общего заживления раны на  $14,7 \pm 3,8\%$  от исходного состояния. На 14-й день наблюдения отмечалось отсутствие перифокального отека и эритемы, практически полное очищение язвенных дефектов от фибрина ( $0,9 \pm 0,4$  балла) и наличие минимального гнояного отделяемого ( $1,6 \pm 1,4$  балла), активное появление грануляций ( $7,7 \pm 2,4$  балла) и краевой эпителизации ( $6,1 \pm 1,6$  балла), регресс язвенного процесса на  $24,6 \pm 5,3\%$  от исходных значений. Клинический пример представлен на рис. 1 (А, Б).

Рис. 2 иллюстрирует средние показатели динамики процесса при лечении больных с трофическими язвами с применением геля Пронтосан.

В целом по группе в динамике наружной терапии в течение двух недель у больных с трофическими язвами полностью регрессировали симптомы перифокального отека и эритемы кожи. Регресс боли и жжения после лечения составил  $80,0\%$  от исходного; уменьшение степени экссудации — на  $75,0\%$ ; гнояного отделяемого — на  $79,0\%$ ; произошло очищение эрозивно-язвенных поверхностей от фибрина на  $74,0\%$  от такового до начала терапии.

### Терапия больных вульгарной пузырчаткой

Под наблюдением находились 4 пациента с акантолической пузырчаткой (вульгарная форма). Среди них один мужчина

Таблица 1. Динамика регресса симптомов у больных трофическими язвами (n = 12) [таблица составлена авторами] / Dynamics of symptom regression in patients with trophic ulcers (n = 12) [table compiled by the authors]

Показатели раневого заживления/ период контроля	До лечения, min-max	M ± m	На 7-й день терапии, min-max	M ± m	На 14-й день терапии, min-max	M ± m
Боль, жжение	6-10	$8,3 \pm 2,9$	3-7	$5,5 \pm 2,7$	1-3	$1,7 \pm 1,2$
Перифокальный отек	1-4	$1,9 \pm 0,6$	0-2	$1,1 \pm 0,6$	0	0
Эритема кожи	1-6	$3,1 \pm 2,1$	1-3	$1,7 \pm 1,2$	0	0
Степень экссудации	3-10	$7,3 \pm 1,8$	2-7	$5,1 \pm 1,4$	1-3	$1,7 \pm 0,1$
Гнойное отделяемое	4-10	$7,8 \pm 2,1$	1-4	$2,7 \pm 1,6$	0-3	$1,6 \pm 0,4$
Очищение от фибрина	2-5	$3,5 \pm 1,7$	1-3	$1,7 \pm 1,1$	0-2	$0,9 \pm 0,4$
Грануляции	0-1	$0,3 \pm 0,1$	3-5	$3,8 \pm 1,4$	6-10	$7,7 \pm 2,4$
Начало краевой эпителизации	0-2	$0,8 \pm 1,1$	2-5	$3,5 \pm 2,4$	5-8	$6,1 \pm 1,6$
Заживление раны (в % от исходного)	0	0	10-20	$14,7 \pm 3,8$	20-30	$24,6 \pm 5,3$



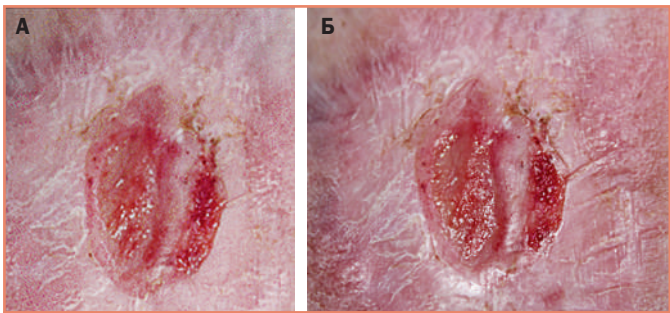


Рис. 1. Больной К., 65 лет. Диагноз «трофическая язва левой голени». (А). До применения геля. (Б). После 14-дневного применения геля Пронтосан [предоставлено авторами] / Patient K., 65 years old. Diagnosis: Trophic ulcer of the left shin. (A). Before application of gel. (B). After 14-day application of Prontosan gel [provided by the authors]



Рис. 2. Динамика снижения выраженности симптомов у больных трофическими язвами [предоставлено авторами] / Dynamics of symptom severity reduction in patients with trophic ulcers [provided by the authors]

с дебютом заболевания и 3 женщины с обострением вульгарной пузырчатки, у которых процесс носил длительный, рецидивирующий характер с обострениями через 8-12 месяцев. На момент осмотра пациенты имели множественные эрозивные элементы различных размеров от 1,0 до 5,0-7,0 см в диаметре с обильным серозно-гнойным отделяемым, часть из них — покрытые сероз-

но-гнойными корочками. Пациенты с обострением вульгарной пузырчатки получали базисную терапию, включающую системные ГКС и метотрексат, на фоне которой сохранялись множественные эрозивные высыпания, диктующие необходимость поиска и назначения эффективных топических препаратов, ускоряющих процессы эпителизации без увеличения доз базисных препаратов. Данные о клиническом мониторинге эффективности терапии представлены в табл. 2.

До начала лечения пациенты с диагнозом «вульгарная пузырчатка» имели выраженные болевые ощущения в местах эрозивно-язвенных высыпаний, что в среднем по группе составило  $8,3 \pm 1,9$  балла, обильное серозно-гнойное отделяемое ( $8,8 \pm 1,1$  балла), периферическую эритему ( $0,7 \pm 0,5$  балла) и незначительный перифокальный отек ( $0,6 \pm 1,2$  балла). Через неделю от начала наружной терапии выраженность болевых ощущений уменьшилась в среднем до  $4,3 \pm 1,7$  балла, практически регрессировала отечность ( $0,3 \pm 0,5$  балла), эритема вокруг эрозивно-язвенных дефектов снизилась до  $0,3 \pm 0,2$  балла, процесс экссудации сократился с  $7,3 \pm 1,8$  до  $5,1 \pm 1,4$  балла и гнойное отделяемое — с  $8,8 \pm 1,1$  до  $3,3 \pm 1,6$  балла. Наблюдалось активное очищение раны от фибрина ( $1,1 \pm 0,5$  балла), появление грануляций —  $4,8 \pm 1,1$  балла, начало краевой эпителизации —  $4,2 \pm 1,4$  балла. Заживление раны (в % от исходной площади) составило  $24,6 \pm 5,3\%$ .

На 14-й день от начала наружной терапии гелем Пронтосан полностью исчезли болевые ощущения в местах эрозивных и язвенных высыпаний, отмечалось отсутствие перифокального отека и эритемы, язвенные дефекты практически очистились от фибрина ( $0,5 \pm 0,4$  балла). Визуализировались активные мелкие грануляции в длительно незаживающих глубоких эрозивно-язвенных очагах ( $7,7 \pm 2,4$  балла), наблюдалась не только активная краевая эпителизация ( $8,1 \pm 1,6$  балла), но и полное заживление в среднем на  $60,1 \pm 8,7\%$  от исходных значений. Клинический пример представлен на рис. 3 (А, Б).

Терапия больных хронической пиодермией

Под наблюдением находились 4 пациента с пиодермией (эрозивно-язвенная форма). Среди них 2 мужчин и 2 женщины в возрасте от 18 до 27 лет. На момент осмотра пациенты имели эрозивные и язвенные дефекты кожного покрова различных размеров (от 5,0 до 10,0 см в диаметре) с обильным гнойно-геморрагическим отделяемым. Все пациенты получали стандартную системную терапию в зависимости от тяжести кожного процесса в соответствии с актуальными КР, включающую системные АБП, дезинтоксикационную инфузионную терапию и противовоспалительные средства, при этом в качестве основного наружного средства исполь-

Таблица 2. Динамика регресса симптомов у больных вульгарной пузырчаткой (n = 4) [таблица составлена авторами] / Dynamics of symptom regression in patients with vulgar vesicular disease (n = 4) [table compiled by the authors]

Показатели раневого заживления/ период контроля	До лечения, min-max	M ± m	На 7-й день терапии, min-max	M ± m	На 14-й день терапии, min-max	M ± m
Боль, жжение	7-10	8,3 ± 1,9	3-6	4,3 ± 1,7	0-1	0,4 ± 0,5
Перифокальный отек	1-3	0,6 ± 0,2	0-1	0,3 ± 0,5	0	0
Эритема кожи	1-3	0,7 ± 0,5	0-2	0,3 ± 0,2	0	0
Степень экссудации	5-10	7,3 ± 1,8	2-7	5,1 ± 1,4	0-2	0,7 ± 1,1
Гнойное отделяемое	8-10	8,8 ± 1,1	2-5	3,3 ± 1,6	0-1	0,6 ± 1,4
Очищение от фибрина	2-4	3,5 ± 0,8	1-2	1,1 ± 0,5	0-1	0,5 ± 0,4
Грануляции	0-1	0,3 ± 0,4	3-6	4,8 ± 1,1	6-10	7,7 ± 2,4
Начало краевой эпителизации	0-1	0,5 ± 0,4	3-5	4,2 ± 1,4	7-10	8,1 ± 1,6
Заживление раны (в % от исходного)	0	0	20-30	24,6 ± 5,3	50-70	60,1 ± 8,7



Рис. 3. Больной М., 40 лет. Диагноз «акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма с поражением кожи и слизистых». (А). До применения геля Пронтосан. (Б). После 14-дневного применения геля Пронтосан [предоставлено авторами] / Patient M., 40 years old. Diagnosis: Acantholytic vesicular vesicles, vulgar form with skin and mucous membrane lesions. (A). Before application of Prontosan gel. (B). After 14-days of application of Prontosan gel [provided by the authors]

зовали гель Пронтосан. Данные о клиническом мониторинге эффективности терапии представлены в табл. 3.

До начала наружной терапии гелем Пронтосан пациенты с пиодермией имели выраженные болевые ощущения ( $7,1 \pm 0,9$  балла), умеренное серозно-гнойное отделяемое ( $6,8 \pm 1,3$  балла), периферическую эритему ( $4,8 \pm 1,1$  балла) и перифокальный отек ( $3,8 \pm 1,2$  балла). Через неделю от начала наружной терапии выраженность болевых ощущений уменьшилась в 3,4 раза ( $2,1 \pm 0,7$  балла), значительно уменьшилась отечность (до  $0,3 \pm 0,5$  балла), сократилась эритема вокруг язвенных дефектов ( $2,1 \pm 0,8$  балла), уменьшились экссудация ( $1,9 \pm 0,8$  балла) и количество гнойного отделяемого ( $2,6 \pm 1,1$  балла). Также наблюдалось активное очищение раны от фибрина ( $0,7 \pm 1,1$  балла), появление грануляций ( $5,8 \pm 1,1$  балла), начало краевой эпителизации ( $5,5 \pm 1,4$  балла) и заживление раны на  $23 \pm 5,8\%$  от исходных значений.

На 14-й день от начала наружной терапии полностью исчезли болевые ощущения в местах эрозивных и язвенных

высыпаний, отмечалось отсутствие перифокального отека, эритемы и гнойного отделяемого, язвенные дефекты очистились от фибрина. Визуализировались грануляции в большом количестве ( $8,7 \pm 1,1$  балла), наблюдались активная краевая эпителизация ( $6,7 \pm 1,2$  балла) и заживление раны ( $66,3 \pm 7,3\%$ ). Клинический пример представлен на рис. 4 (А, Б).

### ДИНАМИКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИНДЕКСА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Изменения качества жизни пациентов в динамике терапии фиксировали с применением стандартизованного ДИКЖ. В табл. 4 представлена позитивная динамика индекса ДИКЖ в процессе проведения терапии у больных всех групп (хроническая пиодермия, вульгарная пузырчатка, трофические язвы).

Анализ данных до начала лечения свидетельствует о значимом отрицательном влиянии наличия эрозивно-язвенных

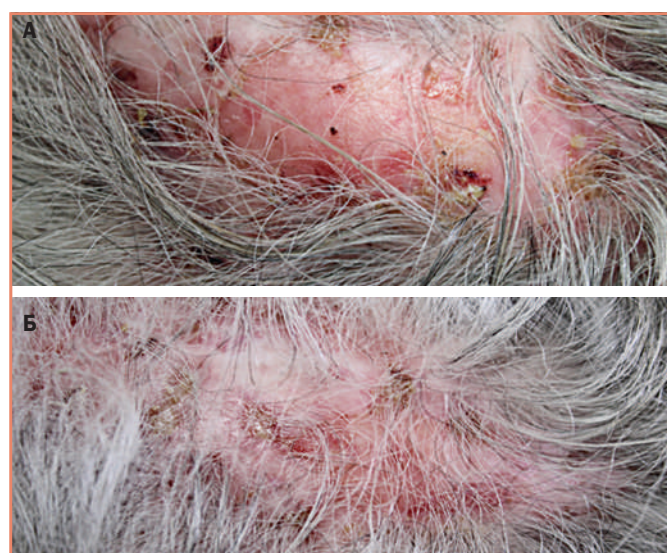


Рис. 4. Больная И., 62 года. Диагноз «вторичная хроническая пиодермия у больной буллезным эпидермолизом». (А). До применения геля Пронтосан. (Б). После 14-дневного применения геля Пронтосан [предоставлено авторами] / Patient I., 62 years old. Diagnosis: Secondary chronic pyoderma in a patient with epidermolysis bullosa. (A). Before application of Prontosan gel. (B). After 14-day application of Prontosan gel [provided by the authors]

Таблица 3. Динамика регресса симптомов у больных язвенной пиодермией (n = 4) [таблица составлена авторами] / Dynamics of symptom regression in patients with ulcerative pyoderma (n = 4) [table compiled by the authors]

Показатели раневого заживления/ период контроля	До лечения, min-max	M ± m	На 7-й день терапии, min-max	M ± m	На 14-й день терапии, min-max	M ± m
Боль, жжение	6-8	$7,1 \pm 0,9$	1-3	$2,1 \pm 0,7$	0	0
Перифокальный отек	2-5	$3,8 \pm 1,2$	0-1	$0,3 \pm 0,5$	0	0
Эритема кожи	3-6	$4,8 \pm 1,1$	1-3	$2,1 \pm 0,8$	0	0
Степень экссудации	6-10	$7,4 \pm 2,1$	1-3	$1,9 \pm 0,8$	0-1	$0,4 \pm 0,5$
Гнойное отделяемое	5-8	$6,8 \pm 1,3$	2-4	$2,6 \pm 1,1$	0	0
Очищение от фибрина	3-5	$4,1 \pm 0,8$	1-2	$0,7 \pm 1,1$	0	0
Грануляции	0-1	$0,3 \pm 0,4$	4-7	$5,8 \pm 1,1$	7-10	$8,7 \pm 1,1$
Начало краевой эпителизации	0-2	$0,8 \pm 1,1$	3-7	$5,5 \pm 1,4$	6-8	$6,7 \pm 1,2$
Заживление раны (в % от исходного)	0	0	20-30	$23 \pm 5,8$	60-80	$66,3 \pm 7,3$



дефектов на качество жизни пациентов: так, наиболее высокие средние показатели ДИКЖ до лечения были получены у больных трофическими язвами ( $26,5 \pm 2,5$  балла из 30 максимально возможных), у пациентов с пиодермией ДИКЖ до лечения был в среднем по группе  $18,5 \pm 1,5$  балла, у больных с вульгарной пузырчаткой —  $16,8 \pm 1,4$  балла. Показатели ДИКЖ после окончания терапии достоверно снижались во всех группах больных, а у пациентов с вульгарной пузырчаткой и пиодермией после лечения составляли менее 5 баллов, что свидетельствовало о практически полном восстановлении качества жизни. У пациентов с трофическими язвами  $\Delta$  ДИКЖ была максимальной ( $18,6 \pm 2,7$  балла), регресс ДИКЖ достигал  $69,5 \pm 4,0\%$  от исходного, однако ДИКЖ после лечения в среднем по группе был более 5 баллов ( $7,8 \pm 1,0$  балла), что определяло остаточное отрицательное влияние на качество жизни пациентов и, возможно, было связано с персистирующими поражениями сосудов нижних конечностей и локальной ишемией в местах высыпаний.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В табл. 5 обобщены сведения о НЯ, возникших в период применения средства Пронтосан. Наблюдения показали, что НЯ при наружной терапии отсутствовали у 55,0% пациентов. У 6 больных отмечалось незначительное преходящее жжение. Отмена препарата потребовалась только одному пациенту (5,0%) из числа наблюдаемых больных. Также у одного пациента отмечался легкий зуд в местах нанесения препарата Пронтосан, что не потребовало его отмены. У 2 пациентов (10,0%) появилось чувство стягивания кожи в местах нанесения геля Пронтосан, лечение при этом не прерывалось. Данные НЯ практически регрессировали к пятому дню наружной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено обобщение клинического опыта использования геля Пронтосан в терапии дерматологических больных с эрозивно-язвенными дефектами кожи, осложненными вторичной инфекцией у 20 пациентов, в том числе у 12 — с трофическими язвами, у четырех — с пиодермией и еще у четырех — с акантолитической (вульгарной) пузырчаткой. Среди наблюдаемых больных было 11 мужчин и 9 женщин. Пациенты были в возрасте от 18 до 79 лет, имели длительный анамнез хронического дерматоза, на момент мониторинга находились в стадии обострения кожного процесса различной степени

Таблица 4. Динамика изменения показателя стандартизованного индекса качества жизни у наблюдаемых больных до и после терапии с применением средства Пронтосан [таблица составлена авторами] / Dynamics of changes in the standardised quality of life index in observed patients before and after therapy with Prontosan treatment [table compiled by the authors]

Нозологии до лечения	ДИКЖ до лечения	ДИКЖ после лечения	$\Delta$ ДИКЖ	Регресс ДИКЖ, %
Хроническая пиодермия	$18,5 \pm 1,5$	$4,0 \pm 0,5^*$	$14,4 \pm 2,0$	$77,6 \pm 3,7$
Вульгарная пузырчатка	$16,8 \pm 1,4$	$4,3 \pm 0,7^*$	$12,5 \pm 1,9$	$73,9 \pm 3,5$
Трофические язвы	$26,5 \pm 2,5$	$7,8 \pm 1,0^*$	$18,6 \pm 2,7$	$69,5 \pm 4,0$

Примечание. \*  $p < 0,05$  при сравнении показателя до и после лечения.

Таблица 5. Частота развития НЯ и побочных эффектов в процессе терапии [таблица составлена авторами] / Incidence of adverse events and side effects in the course of therapy [table compiled by the authors]

НЯ и осложнения	Трофические язвы (n = 12)	Вульгарная пузырчатка (n = 4)	Хроническая пиодермия (n = 4)
Жжение	3 (25,0%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)
Зуд	1 (9,0%)	0	0
Чувство стягивания кожи	0	1 (25,0%)	1 (25,0%)

тяжести. Пациенты получали стандартную системную терапию в соответствии с тяжестью кожного процесса, предусмотренную актуальными КР по различным нозологиям, при этом в качестве наружного средства использовали гель Пронтосан. Для мониторингирования клинических данных использована «Индивидуальная карта оценки эффективности применения препарата» с указанием демографических данных, предшествующих методов лечения и их эффективности/неэффективности; фиксировались в динамике клинические проявления процесса в зависимости от сроков терапии. Показатели раневого процесса оценивались в баллах с использованием ВАШ от 0 до 10 баллов; оценивался показатель ДИКЖ до и после окончания лечения; фиксировались НЯ.

В результате клинического наблюдения за 12 пациентами с трофическими язвами установлено, что через неделю от начала наружной терапии гелем Пронтосан у всех пациентов отмечалась положительная динамика выраженности симптомов, а в течение двух недель после наружной терапии у больных трофическими язвами полностью регрессировали симптомы перифокального отека и эритемы кожи. Регресс жалоб на жжение после лечения составил 80,0% от исходного; степень экссудации снизилась на 75,0%; гнойное отделяемое уменьшилось на 79,0%; эрозивно-язвенные поверхности очистились от фибрина на 74,0% от состояния до начала наружной терапии. Исследование показало, что терапия больных трофическими язвами, проводимая с наружным использованием геля Пронтосан, способствовала уменьшению клинических проявлений у большинства из них и заживлению раневых поверхностей на 24,6% от исходного значения.

У больных вульгарной пузырчаткой после первой недели терапии с использованием наружного средства Пронтосан наблюдалось значимое снижение поражения кожи и нарушения ее целостности. На 14-й день от начала наружной терапии полностью регрессировали болевые ощущения в местах эрозивных и язвенных высыпаний, отмечалось отсутствие перифокального отека и эритемы, язвенные дефекты практически очистились от фибрина. Визуализировались активные мелкие грануляции в длительно не заживающих глубоких эрозивно-язвенных очагах до  $7,7 \pm 2,4$  балла, наблюдалась не только активная краевая эпителизация ( $8,1 \pm 1,6$  балла), но и эпителизация дефектов кожи в среднем на 60,1 от исходного значения. Введение в комплексную терапию больных вульгарной пузырчаткой препарата Пронтосан способствовало более активному заживлению эрозивно-язвенных дефектов кожи.

В результате клинического наблюдения отмечено, что после 14-дневного наружного лечения с применением геля Пронтосан у больных пиодермией проявления и размеры эрозивно-язвенных дефектов значимо уменьшились, полностью регрессирова-



ли болевые ощущения в местах высыпаний, отмечалось отсутствие перифокального отека, эритемы и гнойного отделяемого, язвенные дефекты очистились от фибрина. Визуализировались грануляции в большом количестве ( $8,7 \pm 1,1$  балла), наблюдались активная краевая эпителизация ( $6,7 \pm 1,2$  балла) и заживление эрозивно-язвенных очагов на  $66,3\%$  от исходного значения.

У больных хроническими дерматозами, получавших терапию с использованием геля Пронтосан, ДИКЖ достоверно снижался во всех наблюдаемых группах. После окончания терапии среднее значение ДИКЖ у  $55,0\%$  больных составляло менее 5 баллов, что свидетельствовало о практически полном восстановлении качества жизни. Наблюдения показали, что нежелательные эффекты терапии отсутствовали у большинства пациентов, а имевшиеся у четырех больных незначительное жжение и зуд носили легкий, умеренный и преходящий характер. У двух пациентов отмечалось легкое чувство стягивания кожи в местах нанесения геля Пронтосан, лечение при этом не прерывалось. Данные НЯ практически регрессировали к пятому дню терапии. Все пациенты отмечали отличную и хорошую переносимость наружного применения геля Пронтосан вне зависимости от сроков использования.

## Выводы

1. В клинической практике дерматологи часто сталкиваются с трудностями в наружной терапии длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи при различных нозологиях, в том числе хронических дерматозах с нарушением целостности кожного покрова. Фактором, ухудшающим течение и прогноз патологического процесса, сопровождающегося образованием эрозивных и язвенных элементов, является присоединение вторичной инфекции, что диктует необходимость, помимо специальных (патогенетических) средств, поиска препаратов, направленных на стимуляцию заживления эрозий, язв и других нарушений целостности кожного покрова.

2. Введение в комплексную терапию больных с эрозивно-язвенными дефектами геля Пронтосан показало высокую эффективность в отношении эпителизации раневых поверхностей, очищения от гнойного отделяемого и фибринозного налета уже в первые дни применения препарата. Наружное применение геля Пронтосан обеспечивает активное появление грануляций и заживление эрозий и язв, регресс болевых симптомов, воспалительных проявлений в виде отека и эритемы в области поражений кожи.

3. Динамика ДИКЖ до и после проведенного лечения свидетельствовала о практически полном восстановлении качества жизни пациентов, применявших гель Пронтосан.

4. Возможно проведение наружной терапии гелем Пронтосан как в стационарном, так и в амбулаторном режиме до полного регресса клинической симптоматики эрозивно-язвенных дефектов кожи.

5. Гель Пронтосан удобен и прост в применении, хорошо переносится больными хроническими дерматозами и не вызывает клинически значимых побочных эффектов. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Зильберберг Н. В.  
Концепция и дизайн исследования — Зильберберг Н. В.  
Написание текста — Зильберберг Н. В.  
Сбор и обработка материала — Кашеева Я. В.  
Обзор литературы — Кашеева Я. В.  
Анализ материала — Кохан М. М.  
Редактирование — Зильберберг Н. В.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Зильберберг Н. В.  
**Contribution of authors:**  
Concept of the article — Zilberberg N. V.

Study concept and design — Zilberberg N. V.  
Text development — Zilberberg N. V.  
Collection and processing of material — Kascseeva Ya. V.  
Literature review — Kascseeva Ya. V.  
Material analysis — Kokhan M.M.  
Editing — Zilberberg N. V.  
Approval of the final version of the article — Zilberberg N. V.

## Литература/References

1. Табалыев А. Т., Ыдырысов И. Т. Особенности препарата Пронтосан в комплексном лечении гнойных ран. Бюллетень науки и практики. 2023; 12 (9): 222-227.  
Tabalbyev A. T., Ydyrysov I. T. Features of the drug Prontosan in the complex treatment of purulent wounds. Bulletin of science and practice. 2023; 12 (9): 222-227. (In Russ.)
2. Воробьев А. С., Левчик Е. Ю. Опыт применения раствора и геля «Пронтосан» в местном лечении гнойных ран различного происхождения. УРМЖ. 2009; 1: 71-75  
Vorobyev A. S., Levchik E. Yu. S. Solution and gel "prontosan" in local treatment of different purulent wounds. URMZh. 2009; 1: 71-75. (In Russ.)
3. Еньчева Ю. А., Кузнецова М. В., Рубцова Е. А., Афанасьевская Е. В., Самарцев В. А. Влияние хлоргексидина и «Пронтосана» на биопленку, сформированную staphylococcus aureus (исследование in vitro). Пермский медицинский журнал. 2015; 1: 84-91.  
Encheva Yu. A., Kuznetsova M. V., Rubtsova E. A., Afanasievskaya E. V., Samartsev V. A. Chlorhexidine and "Prontosan" effect on biofilm formed by Staphylococcus aureus (in vitro study). Permskiy meditsinskii zhurnal 2015; 32 (1): 84-91. (In Russ.)
4. Пронтосан. Инструкция по применению.  
Prontosan. Patient information leaflet. (In Russ.)
5. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr. Microbiol. Immunol. 2008; 322: 107-131.
6. Крылов К. М., Крылов П. К. Современные возможности местного лечения ожогов. Амбулаторная хирургия. 2010; 1 (37): 30-35.  
Krylov K. M., Krylov P. K. Modern opportunities of local treatment of burns. Ambulatonnaya khirurgiya. 2010; 1 (37): 30-35. (In Russ.)
7. Гринцов А. Г., Гринцова А. А., Каратаева К. О. Комплексное лечение венозных трофических язв нижних конечностей. Флебология, 2022; 2-2 (16): 35.  
Grintsov A. G., Grintsova A. A., Karataeva K. O. Complex treatment of venous trophic ulcers of the lower extremities. Flebologiya, 2022; 2-2 (16): 35. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Зильберберг Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»; Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mail.ru  
**Кохан Муза Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»; Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; mkokhan@yandex.ru  
**Кашеева Яна Викторовна**, к.м.н., младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии, заведующая дерматовенерологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»; Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; yan.kashcheeva@yandex.ru

## Information about the authors:

**Natalia V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; zilberberg@mail.ru  
**Muza M. Kokhan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific research Department of Dermatology, State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru

**Yana V. Kashcheeva**, Cand. of Sci. (Med.), junior research assistant of Scientific research Department of Dermatology, Head of hospital Department of Dermatovenereology, State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; yan.kashcheeva@yandex.ru

Поступила/Received 02.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.11.2024

Принята в печать/Accepted 03.11.2024

# Экспосом-факторы и сопутствующая системная патология в патофизиологии розацеа

Е. А. Пиругина<sup>1</sup> ✉

Ю. Н. Перламутров<sup>2</sup>

К. Б. Ольховская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия, Поликлиника № 6 имени Г. Е. Порхачевой, Москва, Россия, [Exomich@inbox.ru](mailto:Exomich@inbox.ru)

<sup>2</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия, [Y.perlamutrov@mail.ru](mailto:Y.perlamutrov@mail.ru)

<sup>3</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия, [Olhovskaya\\_kira@mail.ru](mailto:Olhovskaya_kira@mail.ru)

## Резюме

**Введение.** Розацеа — это хроническое рецидивирующее дерматологическое заболевание, которое поражает кожу лица. Характерным для розацеа являются возникновение эритемы, папул, телеангиэктазий, отека, пустул или сочетание данных проявлений. В настоящий момент розацеа рассматривается как мультифакторное заболевание с широким спектром экзогенных и эндогенных триггеров.

**Цель работы.** Анализ русскоязычных и иностранных научных изданий по влиянию триггерных факторов и сопутствующей системной патологии на розацеа.

**Материалы и методы.** В ходе данного исследования был проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников с помощью электронных баз данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка, ScienceDirect в области дерматовенерологии, содержащих информацию об этиопатогенезе розацеа, триггерных факторах и сопутствующей патологии, влияющих на заболевание.

**Результаты.** Неблагоприятными триггерными факторами розацеа являются фармакологические, иммунологические, инфекционные, климатические, термические и алиментарные. Кожа с проявлениями розацеа наиболее чувствительна к перепадам температуры, особенно к жаре. В развитии розацеа играют роль различные факторы, включая нарушение защитной функции эпидермиса, воспаление, индуцированное кателицидиновыми антимикробными пептидами, изменения в реактивности сосудов, усиление врожденного иммунитета, нейрогенное воспаление, ангиогенез, фиброз и гиперколонизация клещами рода *Demodex*. Предполагается, что розацеа не ограничивается только кожей, а может быть связана с различными системными нарушениями, такими как патология желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические расстройства, эндокринопатии.

**Заключение.** Определение и устранение триггеров имеют решающее значение для успешного лечения и профилактики этого заболевания.

**Ключевые слова:** розацеа, мультифакторное заболевание, коморбидность, сопутствующие заболевания, ангионевроз, триггерные факторы

**Для цитирования:** Пиругина Е. А., Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Экспосом-факторы и сопутствующая системная патология в патофизиологии розацеа. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 16-21. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.002>

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

## Exposome factors and concomitant systemic pathology in the pathophysiology of rosacea

Elena A. Pirugina<sup>1</sup> ✉

Yuriy N. Perlamutrov<sup>2</sup>

Kira B. Olkhovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia, G. E. Porkhacheva Polyclinic No. 6, Moscow, Russia, [Exomich@inbox.ru](mailto:Exomich@inbox.ru)

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia, [Y.perlamutrov@mail.ru](mailto:Y.perlamutrov@mail.ru)

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia, [Olhovskaya\\_kira@mail.ru](mailto:Olhovskaya_kira@mail.ru)

## Abstract

**Background.** Rosacea is a chronic, relapsing dermatological disease that affects the skin of the face. Rosacea is characterized by the occurrence of erythema, papules, telangiectasia, edema, pustules, or a combination of these manifestations. Currently, rosacea is considered a multifactorial disease with a wide range of exogenous and endogenous triggers.

**Objective.** Purpose of the study: analysis of Russian-language and foreign scientific publications on the influence of trigger factors and concomitant systemic pathology on rosacea.

**Materials and methods.** During this study, a search and analysis of domestic and foreign literary sources was carried out using electronic databases PubMed, Elibrary, CyberLeninka, ScienceDirect in the field of dermatovenereology, containing information on the etiopathogenesis of rosacea, trigger factors, and concomitant pathologies affecting the disease.

**Results.** Unfavorable trigger factors for rosacea are pharmacological, immunological, infectious, climatic, thermal and nutritional. Skin with rosacea is most sensitive to temperature changes, especially heat. Various factors play a role in the development of rosacea, including disruption of the protective function of the epidermis, inflammation induced by cathelicidin antimicrobial peptides, changes in vascular reactivity, enhanced innate immunity, neurogenic inflammation, angiogenesis, fibrosis, and hypercolonization by *Demodex* mites. It is assumed that rosacea is not limited only to the skin, but may be associated with various systemic disorders, such as pathologies of the gastrointestinal tract, cardiovascular diseases, neurological disorders, and endocrinopathies.

**Conclusion.** Identifying and eliminating triggers is critical to successfully treating and preventing this disease.

**Keywords:** rosacea, multifactorial disease, comorbidity, concomitant diseases, angioneurosis, trigger factors

**For citation:** Pirugina E. A., Perlamutrov Yu. N., Olkhovskaya K. B. Exposome factors and concomitant systemic pathology in the pathophysiology of rosacea. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 16-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Р**озацеа — распространенное хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением кожи лица в виде эритемы, папул, пустулезных элементов с периодами обострения и ремиссии, классическим ремиттирующим течением, которое наблюдается преимущественно у пациентов со светлыми фототипами кожи по Фитцпатрику. Заболеваемость увеличивается с возрастом, при этом клиническое течение характеризуется рецидивами [1]. Среди пациентов с розацеа доминируют женщины. Заболевание обычно начинается в третьем и четвертом десятилетиях жизни, а наибольшая частота проявления приходится на возраст между 40 и 50 годами. Это время, когда люди обычно находятся на пике своего расцвета и активности. Также стоит отметить, что розацеа чаще встречается у светлокотых людей с первым и вторым типом светочувствительности кожи [2].

Клиническая классификация, принятая национальным комитетом экспертов, выделяет четыре основных подтипа розацеа: эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и глазной. Болезнь может менять свою степень тяжести и переходить из одной категории в другую. Пациенты могут иметь признаки нескольких подтипов, а преобладающие особенности и области поражения способны меняться с течением времени [3].

Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа характеризуется временным покраснением лица в сочетании с персистирующей центрофациальной эритемой и расширенными сосудами.

Папулопустулезная розацеа проявляется эритемой различной степени в центральной части лица и различным числом небольших папул и пустул.

Фиматозная розацеа чаще всего поражает нос (ринофима) и проявляется гипертрофией тканей с утолщением кожи и гиперплазией сальных желез.

Симптомы офтальморозацеа включают неспецифические жалобы на сухость в глазах, ощущение песка, слезотечение

и зуд. Более тяжелая форма проявляется в виде блефарита, часто с инъекцией конъюнктивы, телеангиэктазиями края века, образованием халязиона, или ячменя [4].

Заболевание имеет глобальную распространенность, оцениваемую примерно в 5,5% среди взрослого населения. Мужчины и женщины страдают в равной степени. Кроме того, розацеа чаще наблюдается в популяциях со светлой кожей кельтского и североевропейского происхождения. У людей с цветной кожей розацеа часто является нераспознанным заболеванием. Национальное исследование амбулаторной медицинской помощи США по расовому распределению пациентов с розацеа показало, что 2% из них были чернокожими, 2,3% — выходцами из Азии или с островов Тихого океана и 3,9% — из Латинской Америки или латиноамериканцами [5].

Дерматоз может значительно влиять на психоэмоциональное состояние пациентов из-за видимых изменений на коже лица. Эти физические проявления могут привести к психологическим проблемам (ухудшение самооценки, тревожность, депрессия, социальная изоляция). Пациенты с розацеа нередко испытывают страх перед негативным восприятием окружающих, что может сказываться на их социальной активности. Заболевание способно повысить уровень тревоги и депрессии, в то время как психологические факторы, включая стресс, чувство вины, социальную тревожность, могут усиливать покраснение кожи, провоцируя ухудшение состояния [6].

Розацеа представляет собой многофакторную патологию, в развитии которой играет роль множество механизмов. Согласно современной гипотезе, розацеа развивается вследствие взаимодействия различных факторов, включая гиперреактивность сосудов, нейрососудистую дисрегуляцию, а также патологические воспалительные процессы. Вместе с тем патологическая воспалительная реакция играет важную роль в развитии розацеа. Воспаление может быть вызвано различными факторами, такими как нарушение барьерной функции кожи, дисбиоз микробиома, воздействие внешних



раздражителей и иммунологические реакции. В качестве провоцирующих факторов могут выступать воздействие ультрафиолетового излучения (УФИ), экстремальные температуры, нарушения в питании, психоневрологические расстройства и гормональный дисбаланс. Микроциркуляторное русло играет важную роль в развитии розацеа, в том числе в расширении капилляров, гиперреактивности сосудов и воспалении. Однако механизмы этих нарушений до конца не ясны, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области [7].

Целью настоящего исследования было проанализировать русскоязычные и иностранные научные издания о влиянии триггерных факторов и сопутствующей системной патологии на розацеа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования авторы провели тщательный анализ современной научной литературы, включая как отечественные, так и зарубежные публикации. Проанализированы базы данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка, ScienceDirect за период с 2017 по 2024 годы, изучены 100 научных публикаций, 26 из которых попало в список литературы. На основе проведенного анализа авторы сделали выводы о влиянии триггерных факторов и сопутствующей системной патологии на развитие розацеа. Методология метаанализа не применялась, критерии PRISMA не использовались в связи с особенностями проведенного обзора, выполненного с соблюдением требований порядка проведения подобных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Розацеа представляет собой ангионевроз, при котором происходят расширение сосудов и деструкция окружающей периваскулярной соединительной ткани. Точный механизм развития розацеа до сих пор понятен неполностью — возникновение клинических признаков может быть обусловлено множеством факторов. Среди них — генетическая предрасположенность, нарушения регуляции иммунной системы

и функции эпидермального барьера, нейровоспаление, дисбаланс нейроваскулярной регуляции, дисфункция сосудов и нейронов. В патогенезе розацеа также участвуют различные инфекционные агенты (*Demodex* spp., *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Helicobacter pylori* и *Bartonella quintana*). Факторы, способствующие появлению симптомов, нарушают нормальную работу нервно-сосудистой и иммунной систем, активируя рецепторы транзитного потенциала ваниллоидов (TRPV) и другие воспалительные медиаторы в коже пациентов. Сложность патогенеза предполагает, что розацеа имеет не только кожные проявления, но также может быть связана с различными системными нарушениями, включая заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистую патологию, неврологический дисбаланс и воспалительные реакции, активизирующие как врожденный, так и адаптивный иммунитет (рис.) [8].

В развитии розацеа играют роль многочисленные факторы (изменения температуры, воздействие жары или холода, солнечных лучей, интенсивная физическая активность, употребление острой пищи и алкоголя, нарушение барьерной функции кожи), что может провоцировать или усиливать симптомы данного заболевания. Различные компоненты патофизиологии розацеа предполагают отклонения в реакциях врожденного иммунитета, нейрогенное воспаление и повышенную реакцию сосудов. Стимуляция врожденного иммунитета через рецептор TLR2 (toll-подобный рецептор 2), ионные каналы TRP (транзиентного рецепторного потенциала), а также высвобождение провоспалительных цитокинов содействуют клиническим проявлениям и симптомам розацеа [9].

Было отмечено, что люди с семейным анамнезом розацеа более склонны к развитию данного дерматоза. Одно исследование обзорного характера, включающее 275 пар близнецов, страдающих розацеа (233 гомозиготных и 42 гетерозиготных), выявило, что 46% факторов, влияющих на развитие заболевания, обусловлены генетическими причинами, в то время как 54% связаны с триггерными факторами (включая воздействие УФИ, курение и употребление алкоголя). Таким образом, результаты обзорного исследования, проведенного на популяции близнецов, указывают на значительное влияние генетических факторов в развитии розацеа. Также выявлено, что большая часть случаев заболевания связана с воздействием триггерных факторов, таких как УФИ, курение и употребление алкоголя. Это говорит о комплексном характере процесса развития розацеа, где наследственная предрасположенность сочетается с внешними воздействиями, что подчеркивает важность как генетических исследований, так и принятия мер по предотвращению триггерных факторов для эффективного лечения данного дерматоза [10, 11].

В 2023 г. А. Guertler и А. Volsky провели контролируемое исследование и комплексный анализ, в котором изучалось влияние диеты на пациентов с розацеа. В исследование вошли 105 человек с данным заболеванием. Целью исследования было изучение особенностей питания и определение связи между диетой и риском развития розацеа. Субъективная оценка подтвердила, что большинство пациентов отмечали влияние погрешностей в питании на состояние своей кожи и выделили важность учета питания. Алкоголь, особенно вино, был определен пациентами как основной провоцирую-



ший фактор развития дерматоза. Это соответствует предшествующим данным, указывающим на влияние употребления алкоголя на развитие розацеа.

Интересно, что некоторые виды продуктов, казалось бы, несвязанных между собой (фрукты, специи, шоколад и цитрусовые), также были названы пищевыми триггерами розацеа. Предполагаемый патогенетический механизм, способствующий обострению при употреблении данных продуктов, возможно, ассоциирован с присутствием коричневого альдегида. Это вещество может активировать ионные каналы переходного рецепторного потенциала (TRP), найденные в сенсорных нервных окончаниях и кератиноцитах. Активация этих каналов приводит к высвобождению нейроактивного пептида субстанции Р, вызывая воспалительные реакции и расширение артериол в коже при розацеа. Кофе также был идентифицирован как фактор, провоцирующий ее симптомы. Тем не менее новейшие исследования свидетельствуют о том, что у любителей кофе риск развития розацеа в действительности ниже. Возможно, это связано с кофеином, который способствует сужению сосудов. Следует учитывать, что в этой когорте наличие реакции может быть обусловлено общим сосудорасширяющим эффектом горячих напитков [12].

Одним из провоцирующих факторов розацеа является нарушение барьерной функции кожи. У пациентов часто отмечаются сухость и повышенная чувствительность кожи лица, что может усиливать симптомы. В ходе прогрессирования заболевания наблюдается снижение экспрессии белков, ответственных за поддержание нормального функционирования кожного барьера, которое чаще всего проявляется увеличением потери влаги, что обусловлено изменениями в кровоснабжении эпидермиса. Такие отклонения могут оказать влияние на течение заболевания и способствовать его усугублению [13].

Врожденная (неспецифическая) иммунная система защищает поверхность эпителия от инфекций, физических и химических травм. Одной из важных частей этой системы являются toll-подобные рецепторы (TLR), которые реагируют на инфекционные агенты, химические и физические повреждения, а также клеточные изменения, вызванные УФИ. Активация TLR инициирует сигнальные процессы, направленные на борьбу с патогенами, включая выработку антимикробных пептидов и высвобождение воспалительных сигнальных молекул. У пациентов с розацеа выявлена повышенная активация TLR2 и увеличенная экспрессия некоторых антимикробных пептидов, таких как кателицидин, а также преобладание протеазы KLK5. Эти процессы коррелируют с выраженностью характерных клинических признаков розацеа (эритема, телеангиэктазии, формирование папул и пустул). Когда переходные рецепторы TLR активируются, это провоцирует высвобождение определенных вазоактивных нейропептидов, таких как субстанция Р, CGRP (пептид, связанный с геном кальцитонина), VIP (вазоактивный кишечный пептид) и PACAP (полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза). Их уровни повышаются при розацеа. Субстанция Р играет роль в локальной регуляции кровотока и может вызывать дегрануляцию мастоцитов, что повышает концентрацию провоспалительных цитокинов, хемокинов и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Это может указывать на возможное возникновение нейрогенных воспалительных процессов [14].

Страдающие розацеа демонстрируют повышенные уровни кателицидина, сериновых протеаз и матриксных металлопротеиназ в области кожи лица. УФИ (как солнечное, так и от других источников) вызывает повреждение кератиноцитов, что приводит к высвобождению кателицидинового пептида LL-37 и двухцепочечной РНК. Этот процесс стимулирует увеличение выраженности молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что ведет к активации врожденных иммунных клеток и их притоку в дерму, способствуя воспалительному процессу при розацеа [15].

УФИ обладает способностью стимулировать рост новых кровеносных сосудов и приводит к увеличению телеангиэктазий из-за усиления экспрессии фактора роста эндотелия, а также вызывать сверхэкспрессию металлопротеиназы MMP-1, связанной с дегенерацией коллагена в дерме. УФИ может нарушать баланс между окислительными и антиоксидантными путями, способствуя повышению уровня пероксида в сыворотке и снижению активности тканевой супероксиддисмутазы, что часто наблюдается при розацеа. Активные формы кислорода, образующиеся при воздействии УФИ, стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов фибробластами и кератиноцитами. Кроме того, УФИ может вызвать стресс эндоплазматического ретикула, активируя механизм TLR2, который в свою очередь усиливает врожденные иммунные реакции. Кателицидин LL-37 может усиливать чувствительность к УФИ, увеличивая провоспалительные и проангиогенные эффекты, что приводит к усилению выделения ИЛ-1β и ангиогенных свойств эндотелиальных клеток. УФИ вызывает повреждение кератиноцитов, что приводит к высвобождению кателицидина LL-37 и двухцепочечной РНК. Этот процесс способствует усилению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, таких как ICAM и VCAM, что приводит к увеличению притока нейтрофилов и моноцитов в дерму. Эти данные указывают на роль УФИ не только как триггера, но и как возможную причину возникновения розацеа [16].

В нормальных условиях кожа содержит разнообразные комменсальные микроорганизмы, включая *Staphylococcus epidermidis* и *Demodex* spp. У пациентов с розацеа наблюдаются отличия в составе микробиоты кожи с повышенной нагрузкой комменсалов и появлением бактерий, которые обычно не характерны для нормальной микробиоты кожи. Однако остается неясным, является ли этот дисбаланс микроорганизмов фактором, способствующим возникновению розацеа, или результатом уже происходящих изменений в коже [17].

У пациентов с розацеа часто выявляют системные заболевания ЖКТ — гастрит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, болезнь Крона, язвенный колит, целиакию и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке — СИБР (Wooetal., 2020). Кроме того, исследования указывают на влияние микробиоты кишечника на состояние кожи. Это может происходить напрямую при нарушении кишечного барьера или косвенно — через регуляцию системного иммунитета или образования короткоцепочечных жирных кислот [18].

Научные исследования пытаются выявить связь между СИБР и розацеа. Одной из теорий является возможность влияния СИБР на проницаемость кишечной стенки, что, в свою очередь, может спровоцировать переход бактериальных продуктов и воспалительных медиаторов в кровоток и вызывать воспаление в коже. Кроме того, исследования показывают, что состав кишечной микробиоты может вызвать иммунные реакции. Наличие СИБР способно спровоцировать розацеа через повышение уровня цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , подавление ИЛ-17 и активацию иммунной реакции, осуществляемой с помощью Т-хелперов-1. Однако стоит отметить, что связь между СИБР и розацеа все еще является объектом исследований. Механизм, объединяющий эти два заболевания, требует дальнейшего изучения для подтверждения этой связи [19].

Было установлено, что инфекция *Helicobacter pylori* может быть фактором риска развития розацеа, однако убедительных свидетельств об этой связи пока не имеется. Наблюдения также указывают на заметное улучшение клинических симптомов розацеа после эрадикации *H. pylori*. Несмотря на эти данные, патогенетическая связь до сих пор остается недостаточно подтвержденной [20, 21].

Проявления метаболического синдрома (МС), включая инсулинорезистентность, могут наблюдаться у пациентов с розацеа. Оценка наличия МС у таких пациентов может способствовать его раннему выявлению, что в свою очередь способно оказать влияние на тяжесть проявлений дерматоза. Кроме того, сахарный диабет и дислипидемия являются часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, а пациенты с повышенным индексом массы тела (ИМТ) имеют повышенный риск развития заболевания [22].

Мигрень и розацеа также связаны с нейровоспалением и активацией нейропептидов, таких как PACAP-38 (полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза) и CGRP (пептид, связанный с геном кальцитонина). Тем не менее для обоих заболеваний существуют и другие предполагаемые механизмы. В дополнение к этому оба заболевания ассоциируются с другими механизмами. Общие черты также могут включать демографические характеристики, триггеры и сопутствующие факторы. Демографические особенности, триггеры и связанные нейропептиды подтверждают возможность общего патофизиологического механизма [23].

Много споров вызывает связь между розацеа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Несмотря на ряд исследований риска развития болезней сердца и сосудов, понимание этой взаимосвязи остается неоднозначным. Свежее научное исследование, проведенное в США, не выявило прямой корреляции между розацеа и ССЗ. Однако эта работа проводилась в течение одного года и не учитывала множество ключевых факторов риска (ФР), таких как курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, ИМТ, артериальное давление и дислипидемия. Эти ФР наиболее распространены среди пациентов с розацеа. Для полного понимания связи между розацеа и ССЗ необходимы дополнительные исследования, учитывающие разнообразные ФР, чтобы определить их реальное влияние на связь между этими состояниями [24].

Современные стратегии терапии розацеа направлены на облегчение симптомов болезни и поддержание длитель-

ной ремиссии. Разнообразие клинических форм дерматозов и индивидуальные особенности каждого пациента свидетельствуют о важности комплексного подхода к лечению. Идентификация подтипов заболевания и выявление триггеров имеют ключевое значение для выбора оптимальных методов терапии. Для достижения более эффективных результатов лечения и улучшения качества жизни пациентов необходимы дальнейшие исследования. Более глубокое изучение причин, патогенеза и особенностей развития розацеа критически важно для формирования комплексных методов лечения. Это понимание может значительно улучшить результаты лечения и продлить период ремиссии. Разнообразные проявления розацеа требуют индивидуализированного подхода к лечению, учитывающего тяжесть состояния пациента, влияние на качество жизни, присутствие сопутствующих заболеваний, триггеры и степень соблюдения предписанных мероприятий. В целом комплексный подход к лечению розацеа, основанный на понимании его многогранных аспектов, позволяет достичь лучших результатов в терапии данного заболевания [25, 26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Розацеа является сложным и многогранным дерматологическим заболеванием, в развитии которого ключевую роль играют генетические, нейроэндокринные и внешнесредовые факторы. Определение и устранение триггеров имеет решающее значение для успешного лечения этого заболевания. Исследование ФР, способных провоцировать розацеа, позволит лучше понять, что может вызвать или усилить ее проявления. Это поможет разработать профилактические меры, способствующие снижению частоты и тяжести симптомов у страдающих розацеа. Дальнейшие исследования также будут способствовать разработке персонализированных подходов к лечению и улучшению качества жизни больных. **ЛВ**

## Вклад авторов:

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

## Contribution of authors:

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

## Литература/References

1. Searle T., Al-Niaimi F., Ali F. R. Rosacea. Br J Hosp Med (Lond). 2021; 2 (82): 1-8. DOI: 10.12968/hmed.2020.0417.
2. Аюнова К. Р., Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы розацеа. Лечащий Врач. 2022; 5-6: 30-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005.
3. Ayupova K. R., Yusupova L. A. Current state of the problem of rosacea. Lechaschi Vrach. 2022; 5-6: 30-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005. (In Russ.)
4. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? Clin Dermatol. 2019; 6 (37): 629-635. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.032.
5. Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., et al. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. Mol Vis. 2021; 27 (13): 323-353.
6. Na-Young Kang C., Shah M., Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. Skin Therapy Lett. 2021; 4 (26): 1-8.
7. Yang X., Cai M. New Insights into the Mutual Promotion of Rosacea, Anxiety, and Depression from Neuroendocrine Immune Aspects. Clin Cosmet Invest Dermatol. 2023; 16 (29): 1363-1371. DOI: 10.2147/CCID.S413237.



7. Матушевская Ю. И. Новые аспекты патогенеза розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 31: 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-31-52-58.  
Matushevskaya Yu. I. New aspects of the pathogenesis of rosacea. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022; 31: 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-31-52-58. (In Russ.)
8. Zuuren E. J., Arents B. W., Linden M. M., et. al. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021; 4 (22): 457-465. DOI: 10.1007/s40257-021-00595-7.
9. Daou H., Paradiso M., Hennessy K., et. al. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2021; 1 (11): 1-12. DOI: 10.1007/s13555-020-00460-1.
10. Dall'Oglio F., Fusto C., Micali G. Intrafamilial Transmission of Rosacea Spanning Six Generations: A Retrospective Observational Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2022; 2 (15): 35-39.
11. Kim H. B., Na E. Y., Yun S. J., et. al. The Effect of Capsaicin on Neuroinflammatory Mediators of Rosacea. Ann Dermatol. 2022; 4 (34): 261-269. DOI: 10.5021/ad.21.223.
12. Guertler A., Volsky A., Eijkenboom Q., et. al. Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients. 2023; 20 (15): 4405. DOI: 10.3390/nu15204405.
13. Maggioni D., Cimicata A., Praticò A., et. al. Preliminary Clinical Evaluation of a Topical Product for Reducing Slight Rosacea Imperfections. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020; 13: 299-308. DOI: 10.2147/CCID.S24784.
14. Rainer B. M., Kang S., Chien A. L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. 2017; 1 (9): 1361574. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361574.
15. McCoy W. H. "Shedding Light" on How Ultraviolet Radiation Triggers Rosacea. J Invest Dermatol. 2020; 3 (140): 521-523. DOI: 10.1016/j.jid.2019.09.008.
16. Morgado-Carrasco D., Granger C., Trullas C., et. al. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. J Cosmet Dermatol. 2021; 11 (20): 3415-3421. DOI: 10.1111/jocd.14020.
17. Luo X., Zhou N., Wu L., et. al. Development of an animal model for rosacea like skin lesions caused by Demodex. Exp Ther Med. 2022; 4 (24): 618. DOI: 10.3892/etm.2022.11555.
18. Kim H. S. Microbiota in Rosacea. Am J Clin Dermatol. 2020; 21: 25-35. DOI: 10.1007/s40257-020-00546-8.
19. Wang F., Chi Ch. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. Adv Ther. 2021; 3 (38): 1415-1424. DOI: 10.1007/s12325-021-01624-x.
20. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Айвазова Т. В. Современный взгляд на этиопатогенез розацеа, роль диеты и микробиома кишечника в течении заболевания. Дерматовенерология. Косметология. 2022; 2 (8): 99-110.  
Perlamutrov Yu. N., Olkhovskaya K. B., Aivazova T. V. Modern view on the etiopathogenesis of rosacea, the role of diet and intestinal microbiome in the course of the disease. Dermatovenereologiya. Kosmetologiya. 2022; 2 (8): 99-110. (In Russ.)
21. Zhu W., Hamblin M. R., Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. Front Microbiol. 2023; 14 (10): 1108661. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1108661.
22. Pektas S. D., Cinar N., Pektas G., et. al. Thiol/disulfide homeostasis and its relationship with insulin resistance in patients with rosacea. J Cosmet Dermatol. 2022; 6 (21): 2655-2661. DOI: 10.1111/jocd.14477.
23. Wienholtz N. K., Christensen C. E., Haugaard J. H., et. al. Cohort profile: CopenhagenROsaceaCOhort (COROCO) and CopenhagenMIGraineCOhort (COMICO). BMJ Open. 2020; 8 (10): 039445.
24. Choi D., Cho S., Choi S., et. al. Association of Rosacea With Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021; 19 (10): 020671. DOI: 10.1161/JAHA.120.020671.
25. Schaller M., Almeida L. M., Bewley A., et. al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSaceaCONsensus 2019 panel. Br J Dermatol. 2020; 5 (182): 1269-1276. DOI: 10.1111/bjd.18420.
26. Ковалева Ю. С., Решетова С. В., Николаева М. Г. Акцент на азелаиновую кислоту в топической терапии розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (5): 103-108. DOI: 10.17116/klinderma202120051103.  
Kovaleva Yu. S., Reshetova S. V., Nikolaeva M. G. Emphasis on azelaic acid in topical therapy of rosacea. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2021; 20 (5): 103-108. DOI: 10.17116/klinderma202120051103. (In Russ.)

# Сведения об авторах:

**Пиругина Елена Александровна**, аспирант кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; дерматолог, Медицинский центр «Поликлиника № 6 имени Г. Е. Порхачевой»; Россия, 129329, Москва, ул. Кольская, 2, корп. 3; Exomich@inbox.ru

**Перламутров Юрий Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; Y.perlamutrov@mail.ru

**Ольховская Кира Брониславовна**, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; Olhovskaya\_kira@mail.ru

# Information about the authors:

**Elena A. Pirugina**, Postgraduate student of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; dermatologist, Medical Center Polyclinic No. 6 named after G. E. Porkhachevoi; 2 b 3 Kolskaya Str., Moscow, 129329, Russia; Exomich@inbox.ru

**Yuriy N. Perlamutrov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; Y.perlamutrov@mail.ru

**Kira B. Olkhovskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; Olhovskaya\_kira@mail.ru

Поступила/Received 07.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 04.06.2024

Принята в печать/Accepted 07.06.2024

## Клиническое наблюдение локализованной склеродермии, ассоциированной со злокачественным процессом, с обширным поражением кожных покровов, дебютировавшей на фоне приема противоподагрического средства

П. О. Казакова

Наро-Фоминская больница, Наро-Фоминск, Россия, ООО «Столичная Диагностика 50», п. Тучково, Рузская обл., Россия, [daphna94@mail.ru](mailto:daphna94@mail.ru)

### Резюме

**Введение.** Локализованная склеродермия может быть ассоциирована со злокачественным процессом, протекающим в организме. Дебют склеродермии не всегда совпадает с началом клинических проявлений онкологической патологии. Процесс может иметь первичное, вторичное или независимое развитие. Авторы из разных стран корреспондируют случаи как параллельного развития обоих состояний, так и развитие локализованной склеродермии на фоне лечения онкологической патологии при длительно существующей локализованной склеродермии. Кроме того, некоторые вещества, судя по всему, могут провоцировать развитие не опухоль-ассоциированной формы локализованной склеродермии.

**Результаты.** В статье представлен клинический пример локализованной склеродермии, ассоциированной с раком эндометрия и дебютировавшей на фоне приема противоподагрического препарата. Пациентка, перенесшая нервосберегающую расширенную экстирпацию матки с придатками, верхней частью влагалища и тазовой лимфаденэктомией по поводу эндометриоидной аденокарциномы, начала прием противоподагрического препарата в связи с повышением уровня мочевой кислоты в крови. После трех недель приема препарата в рекомендованной врачом дозировке она отметила появление зуда и болезненных ощущений на коже спины. При продолжении приема появились высыпания, постепенно занявшие большую часть кожи туловища, верхних и нижних конечностей.

**Заключение.** Помимо ассоциации локализованной склеродермии со злокачественным процессом и возможной причастностью аллопуринола в качестве триггера кожного процесса, интересными становятся обширность поражения кожи и активность течения заболевания. Также остается невыясненным, имеет ли место развитие локализованной склеродермии на фоне злокачественного процесса или же триггером послужил исключительно прием противоподагрического препарата либо к нынешнему состоянию пациентки привела совокупность всех факторов.

**Ключевые слова:** локализованная склеродермия, морфеа, аденокарцинома, противоподагрические препараты

**Для цитирования:** Казакова П. О. Клиническое наблюдение локализованной склеродермии, ассоциированной со злокачественным процессом, с обширным поражением кожных покровов, дебютировавшей на фоне приема противоподагрического средства. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 22–25. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.003>

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

# Clinical case of morphea associated with a malignant process with extensive skin lesions, which debuted against the background of taking anti-gouty remedy

Polina O. Kazakova

Naro-Fominsk Hospital, Naro-Fominsk, Russia, Stolichnaya Diagnostika 50 LLC, Tuchkovo village, Ruza district, Russia, daphna94@mail.ru

## Abstract

**Background.** Localized scleroderma may be associated with a malignant process occurring in the body. The onset of scleroderma does not always coincide with the onset of clinical manifestations of oncology. The process can have a primary, secondary or independent development. Authors from different countries correspond to cases of both parallel development of both conditions, as well as the development of localized scleroderma against the background of cancer treatment and oncological processes against the background of long-term localized scleroderma. In addition, some substances, apparently, can provoke the development of localized scleroderma of a non-tumor-associated form.

**Results.** An article presents a clinical case of morphea associated with endometrial cancer and made a debut as a result of medicine intake. A patient who underwent nerve-sparing extended extirpation of the uterus and appendages, with the upper part of the vagina and pelvic lymphadenectomy for endometrioid adenocarcinoma. After one year, increase in uric acid in the blood was found, so allopurinol was prescribed. After three weeks of the drug intake, she noticed itching and painful sensations on the skin of the back. After keeping taking the pills, rashes appeared, gradually occupying most of the skin of the trunk, upper and lower extremities.

**Conclusion.** Besides the association of morphea with a malignant process and the possible involvement of allopurinol as a trigger of the skin process, the vastness of the skin lesion and the disease course become interesting. It also remains unclear whether there is a development of localized scleroderma against the background of a malignant process, the trigger was solely taking an anti-gouty drug, or whether there is a combination of all factors that led to the current condition of the patient.

**Keywords:** localized scleroderma, morphea, diagnosis, pathology

**For citation:** Kazakova P. O. Clinical case of morphea associated with a malignant process with extensive skin lesions, which debuted against the background of taking anti-gouty remedy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 22-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.003>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Л**окализованная склеродермия, также называемая морфеа, — хроническое заболевание соединительной ткани, которое проявляется очагами локального воспаления с постепенным формированием в них склероза и (или) атрофии кожи с возможным поражением прилежащих тканей. Процесс способен поражать различные участки тела [1].

Этиология данного заболевания не установлена, однако существует предположение о взаимодействии генетических и внешних факторов, способствующих аномальному синтезу коллагена, гликопротеинов, изменениям микроциркуляции, а также патологии гуморального и клеточного иммунитета [2].

Большинство случаев локализованной склеродермии имеет доброкачественное течение [1]. Прослеживается коморбидность с некоторыми заболеваниями, чаще всего эндокринной системы, что диктует необходимость персонализированного подхода к ведению больных с морфеа [2, 3]. Отмечается роль механического воздействия

в дебюте локализованной склеродермии [4].

Кроме того, описано немало эпизодов локализованной склеродермии, связанной со злокачественным процессом. Чаще всего описывают возникновение локализованной склеродермии как осложнения лучевой терапии или на фоне аутоиммунных заболеваний [5-7].

Зарубежные авторы сообщают о связи возникновения морфеа на молочных железах с силиконовыми имплантатами из-за содержащихся в них соединений кремния [8]. Описаны некоторые случаи, когда после мастэктомии в комбинации с химиотерапией по поводу рака молочной железы пациентке был установлен силиконовый имплант, после чего дебютировала склеродермия. Такие сообщения представляют интерес, так как помимо вероятного развития склеродермии из-за содержания соединений кремния в грудном импланте, речь может идти и о ее связи со злокачественным процессом или последующим лечением [5].

Согласно опубликованным российскими учеными данным, опухоль-ассоциированная склеродермия может дебютировать не одновременно с онкологическим процессом. Отмечается возможность первичного, вторичного или независимого развития двух процессов относительно друг друга [9]. Иногда этому могут способствовать как методы лечения одного из состояний (лучевая терапия или прием ингибиторов иммунных контрольных точек), так и провокация локального онкогенеза длительно протекающим воспалительным процессом [10, 11].

Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы является средством, нарушающим синтез мочевой кислоты, что уменьшает отложение ее солей в жидких средах организма и делает препарат золотым стандартом лечения подагры. Накапливаются положительные результаты длительного применения аллопуринола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек [12]. Несмотря на неоспоримую пользу препарата, встречаются упоминания о грозных осложнениях



на фоне его приема, например, описан случай синдрома Стивенса — Джонсона и тяжелого лекарственного поражения печени на фоне терапии аллопуринолом, а также увеличение заболеваемости некоторыми зоонозами [13, 14].

Представляем вашему вниманию случай дебюта локализованной склеродермии с торпидным течением на фоне приема аллопуринола у пациентки со злокачественным заболеванием в недавнем прошлом.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В июле 2022 г. пациентка Б., 67 лет, перенесла нервосберегающую расширенную экстирпацию матки с придатками, верхней частью влагалища и тазовой лимфаденэктомией по поводу эндометриоидной аденокарциномы, в связи с чем регулярно наблюдается у онколога по месту жительства. Во время одного из плановых приемов в сентябре 2023 г. онколог заметил повышение уровня мочевой кислоты в анализе крови (438 мкмоль/л), в связи с чем был назначен аллопуринол (100 мг/сут). После трех недель приема препарата пациентка отметила появление зуда и болезненных ощущений в области спины, а на фоне его дальнейшего приема возникли высыпания на коже спины, зуд и болезненность в проекции сыпи усилились.

Пациентка прекратила принимать аллопуринол и начала прием антигистаминных препаратов (Супрастин в таблетках), а также использовала детский крем наружно. Наблюдая постепенное распространение высыпаний, больная обратилась к дерматологу в марте 2024 г., когда был выставлен диагноз «склеродермия», проведена терапия антигистаминными препаратами и наружными смягчающими средствами. После незначительного улучшения пациентка была направлена на стационарное лечение. Диагноз «локализованная склеродермия» подтвержден гистологически.

Из сопутствующих заболеваний имеются начальная катаракта, гипертоническая болезнь 2-й степени, 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений — 3, подагрический артрит, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени, а также вторичные коксартрозы.

По поводу сопутствующих заболеваний амбулаторно наблюдается у терапевта и эндокринолога.

Отмечает аллергическую реакцию в виде затруднения дыхания на бензилпенициллин.

Поражение воспалительного характера обширно распространено на коже (рис. 1). Очаги морфеа отмечаются

на коже туловища, конечностях (рис. 2). Представлены монотипными пятнами розово-коричневого цвета с синюшным оттенком, индурированными в основании. Границы нечеткие, поверхность гладкая, атрофическая. По периферии элементов визуализируется сиреневатый венчик роста. Кожа в области высыпаний собирается в складку, свободна от роста пушковых волос. Слизистые оболочки, ногтевые пластины кистей и стоп интактны.

При лабораторном исследовании выявлено повышение некоторых показателей биохимического анализа крови (С-реактивный белок — 6,0 МЕ/л, глюкоза — 8,35 ммоль/л, общий холестерин — 6,6 ммоль/л), что можно объяснить



Рис. 1. Поражение кожи задней поверхности туловища [предоставлено автором] / Lesion of the skin of the posterior surface of the trunk [provided by the author]



Рис. 2. Поражение кожи передней поверхности туловища [предоставлено автором] / Lesion of the skin of the anterior surface of the trunk [provided by the author]

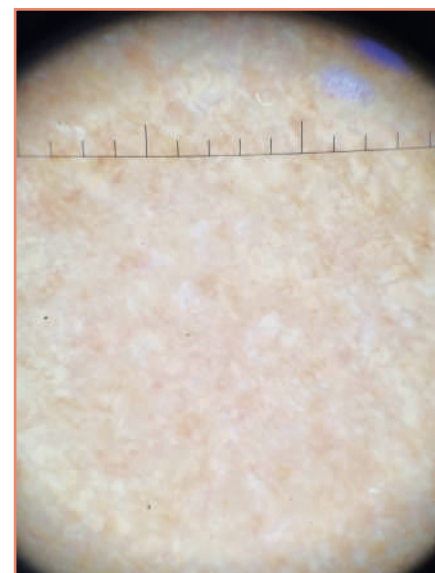


Рис. 3. Дерматоскопия первичных очагов морфеа [предоставлено автором] / Dermatoscopy of primary foci of morphea [provided by the author]

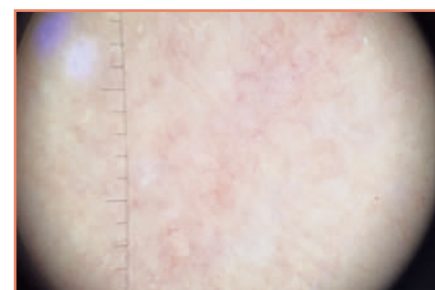


Рис. 4. Дерматоскопия свежих очагов морфеа [предоставлено автором] / Dermatoscopy of recent morphea foci [provided by the author]

выраженностью и обширностью патологического процесса, а также сопутствующими заболеваниями. В связи с отрицательными результатами анализов на антинуклеарный фактор и антитела к ядерным антигенам ревматолог исключил системное воспалительное заболевание соединительной ткани.

При дерматоскопии очагов аппаратом dermlime handyscope отмечаются белые облака, пигментные включения, бледная гиперемия в более ранних очагах (рис. 3), в свежих очагах симптом белых облаков выражен меньше, однако визуализируются красные сосуды неправильной формы (рис. 4).

Учитывая распространенность и течение процесса, к стандартной терапии присоединили раствор метотрексата — 15 мг 1 раз в 7 дней, таблетки фолиевой кислоты (5 мг).

На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде отсутствия появления свежих высыпаний, регресса венчика роста по их периферии.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение дерматолога по месту жительства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай представляет интерес, так как демонстрирует ситуацию, при которой возможно развитие локализованной склеродермии как на фоне злокачественного процесса, так и дебютировавшей вследствие приема противоподагрического препарата, несмотря на то что данных о возможности причастности аллопуринола к дебюту заболевания авторами найдено не было. Нельзя также исключать возможность совокупного воздействия всех описанных выше причин, приведших к нынешнему состоянию пациентки. **ЛВ**

## Литература/References

### 1. Клинические рекомендации.

Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с. Kubanova A. A. Dermatovenereologiya. Editor. A. A. Kubanovoj. Moscow: DJeKS-PRESS, 2010. 428 p. (In Russ).

### 2. Дворников А. С., Скрипкина П. А.,

Дворников С. К. и др. Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия

в сочетании с приобретенным витилиго:

клиническое наблюдение. Архив внутренней медицины. 2017; т. 7, 1 (33): 60–65.

### 3. Dvornikov A., Skripkina P., Dvornikov S.,

Raksha A., Minkina O. Tumor-associated localized scleroderma in conjunction with acquired dissiminated form of vitiligo: a clinical case. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2017; т. 7, 1 (33): 60–65. (In Russ.)

### 4. Гринева Е. М., Корнишева В. Г., Гулордава М. Д.

Коморбидные заболевания у больных локализованной склеродермией. Проблемы медицинской микологии. 2022; 2 (24): 64. Grineva E. M., Kornisheva V. G., Gulordava M. D. Comorbid diseases in patients with morphea. Problems in Medical Mycology. 2022; 2 (24): 64. (In Russ)

### 5. Abadías-Granado I., Feito-Rodríguez M.,

Nieto-Rodríguez D., et al. Isomorphic Morphea in a Girl Motorcyclist. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019; 110 (6): 509–510. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2018.02.037. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30795836.

### 6. Ashack K. A., Kuritza V., Visconti M. J.,

Ashack L. Dermatologic Sequelae Associated with Radiation Therapy. Am J Clin Dermatol. 2020; 21 (4): 541–555. DOI: 10.1007/s40257-020-00519-x. PMID: 32410134.

### 7. Machan A., Oumakhir S., Khalidi M., et al.

Radiation-induced morphea: autoimmunity as a risk factor. Neth J Med. 2019; 77 (1): 29–31. PMID: 30774102.

### 8. Mittal A., Mittal V., Panse G., et al. Radiation-

induced morphea: Association with autoimmune comorbidities, severity, and response to therapy. J Am Acad Dermatol. 2019; 81 (1): 260–262. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.039.

### 9. Wollina U., Schönlebe J. Morphea after Silicone

Implants. Acta Dermatovenereol Croat. 2023; 31 (1): 45–47. PMID: 37843092.

### 10. Moretti A., Bianchi F., Abbate I. V., et al. Localized

morphea after breast implant for breast cancer: A case report. Tumori. 2018; 104 (6): NP25–NP28. DOI: 10.1177/0300891618763209. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29714655.

### 11. Bhardwaj M., Chiu M. N., Pilkhwah Sah S.

Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. Cutan Ocul Toxicol. 2022; 41 (1): 73–90.

DOI: 10.1080/15569527.2022.2034842. Epub

2022 Feb 20. PMID: 35107396.

### 12. Wollina U., Buslau M., Heinig B., Petrov I.,

Unger E., Kyriopoulou E., Koch A., Köstler E., Schönlebe J., Haroske G., Doede T., Pramatarov K. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. Int J Low Extrem Wounds. 2007; 6 (4): 291–298. DOI: 10.1177/1534734607308731. PMID: 18048875.

### 13. Cicero A. F. G., Pirro M., Watts G. F., et al.

Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Drugs. 2018; 78 (1): 99–109. DOI: 10.1007/s40265-017-0839-5. PMID: 29139092.

### 14. Колосова Т. Н., Байкова О. А. Случай развития

синдрома Стивена — Джонсона и тяжелого лекарственного поражения печени при приеме аллопуринола. Терапия. 2023; 9 (65): 217–218. Kolosova T. N., Baikova O. A. Case of Stephen-Johnson syndrome and severe drug-induced liver damage when taking allopurinol. Terapiya. 2023; 9 (65): 217–218. (In Russ.)

## Сведения об авторе:

**Казакова Полина Олеговна,**

дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Наро-Фоминская больница»; Россия, 143300, Наро-Фоминск, ул. Калинина, 1; дерматовенеролог, Общество с ограниченной ответственностью «Столичная Диагностика 50»; Россия, 143132, Московская область, Рузский район, п. Тучково, ул. Лебеденко, 21; daphna94@mail.ru

## Information about the author:

**Polina O. Kazakova, dermatovenerologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region Naro-Fominsk Hospital; 1 Kalinina str., Naro-Fominsk, 143300, Russia; dermatovenerologist, Limited Liability Company "Stolichnaya Diagnostics 50"; 21 Lebedenko str., Tuchkovo village, Ruza district, Moscow region, 143132, Russia; daphna94@mail.ru**

**Поступила/Received 07.06.2024**

**Поступила после рецензирования/Revised 09.07.2024**

**Принята в печать/Accepted 11.07.2024**

## Поражение ногтей при красном плоском лишае: обзор литературы

Р. В. Саранюк<sup>1</sup>

Т. А. Гостева<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Кабинет дерматологии и венерологии «Дерма Эксперт», Курск, Россия, [roman.saranuk@gmail.com](mailto:roman.saranuk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

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

### Резюме

**Введение.** Красный плоский лишай представляет собой хроническое воспалительное заболевание, поражающее слизистые, кожу и ее придатки. Поражения ногтей при красном плоском лишае достаточно распространены, что приводит к негативному психологическому и физическому влиянию на пациентов. Помимо поражения ногтей на фоне основного заболевания, встречаются и изолированные формы, при которых у пациентов с красным плоским лишаем поражаются только ногтевые пластины без вовлечения кожи и слизистых оболочек. Изменения ногтевых пластин при красном плоском лишае могут иметь необратимый характер, разрушая саму ногтевую пластину и весь ногтевой аппарат.

**Цель работы.** Целью данной статьи являлось исследование наиболее распространенных поражений ногтей при красном плоском лишае.

**Материалы и методы.** В период с апреля по июль 2024 года нами был проведен анализ публикаций из баз данных PubMed и eLibrary, посвященных поражению ногтей при красном плоском лишае. Поисковые запросы включали «поражение ногтей, красный плоский лишай», «красный плоский лишай», «nail lichen planus», «trachionychia», «twenty nail dystrophy», «dermoscopy nail lichen planus».

**Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что наиболее часто встречающимися поражениями ногтей при красном плоском лишае являются продольные борозды, общие дистрофические изменения ногтей в виде их ломкости, онихорексии и трахионихии. Также было отмечено, что для красного плоского лишая характерны тяжелые необратимые изменения ногтей, такие как анонихия и птеригиум. В ходе данной работы нами была отмечена эволюция патологических изменений ногтей при красном плоском лишае. Данное наблюдение может быть полезно в ходе диагностического поиска и выбора тактики лечения на ранних стадиях поражения.

**Заключение.** Своевременная диагностика патологических изменений ногтей при красном плоском лишае имеет решающее значение в выборе тактики ведения пациентов. Развитие необратимых поражений ногтевых пластин при красном плоском лишае должно быть предотвращено терапией более ранних патологических изменений.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, онихорексия, птеригиум, трахионихия

**Для цитирования:** Саранюк Р. В., Гостева Т. А. Поражение ногтей при красном плоском лишае: обзор литературы. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 26-30. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.004>

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

## Nail lesions in red squamous lichen planus: a review of the literature

Roman V. Saranyk<sup>1</sup>

Tatyana A. Gosteva<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Dermatology and Venereology office "Derma Expert", Kursk, Russia, [roman.saranuk@gmail.com](mailto:roman.saranuk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

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

### Abstract

**Background.** Lichen planus is a chronic inflammatory disease affecting the mucous membranes, skin and its appendages. Nail lesions in lichen planus are quite common, which leads to a negative psychological and physical impact on patients. In addition to nail lesions against the background of the underlying disease, there are also isolated forms in which only the nail plates are affected in patients with lichen planus without involving the skin and mucous membranes. Changes in the nail plates in lichen planus can be irreversible, destroying the nail plate itself and the entire nail apparatus.

**Objective.** The aim of this article was to study the most common nail lesions in lichen planus.



**Materials and methods.** In the period from April to July 2024, we analyzed publications from the PubMed and eLibrary databases devoted to nail lesions in lichen planus. The search queries included "Nail lichen planus", "Lichen planus", "Nail lichen planus", "Trachionychia", "Twenty nail dystrophy", "Dermoscopy nail lichen planus".

**Results.** The study revealed that the most common nail lesions in lichen planus are longitudinal grooves, general dystrophic changes in the nails in the form of their fragility, onychorrhexis and trachionychia. It was also noted that lichen planus is characterized by severe irreversible changes in the nails, such as anonychia and pterygium. In the course of this work, we noted the evolution of pathological changes in the nails in lichen planus. This observation can be useful in the diagnostic search and choice of treatment tactics in the early stages of the lesion.

**Conclusion.** Timely diagnosis of pathological changes in the nails in lichen planus is crucial in choosing patient management tactics. The development of irreversible lesions of the nail plates in lichen planus should be prevented by treating earlier pathological changes.

**Keywords:** lichen planus, onychorrhexis, pterygium, trachionychia

**For citation:** Saranyuk R. V., Gosteva T. A. Nail lesions in red squamous lichen planus: a review of the literature. Lechaschi Vrach. 2024; 11 (27): 26-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.004>

**Conflict of interests.** Not declared.

**К**расный плоский лишай (КПЛ) представляет собой хроническое доброкачественное воспалительное заболевание, поражающее кожу, ее придатки и слизистые оболочки [1]. Существует множество форм КПЛ с различными клиническими проявлениями. Несмотря на это классическими поражениями кожи при КПЛ считаются пурпурные полигональные плоские папулы, пересеченные тонкими белыми линиями и сопровождающиеся зудом [2]. По данным различных исследований, поражения ногтей встречаются у 10-15% пациентов с КПЛ [1, 3, 4]. Тяжесть поражений ногтевых пластин при КПЛ зависит от структур ногтевого аппарата, вовлеченных в патологический процесс (матрица ногтя или ногтевое ложе). Изменения ногтей при КПЛ могут провоцировать выраженные психологические и функциональные нарушения у пациентов, приводя в дальнейшем к необратимым патологическим изменениям ногтевого аппарата. В данной статье рассмотрены клинические проявления поражений ногтей при КПЛ, вопросы дерматоскопической картины заболевания, освещены возможные варианты лечения.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЙ НОГТЕЙ ПРИ КПЛ

Поражение ногтевых пластин встречается примерно у 10-15% пациентов с КПЛ [1, 3, 4]. Чаще поражения ногтей можно встретить у взрослых пациентов по сравнению с детьми; ногтевые пластины пальцев рук поражаются чаще, чем ног [5]. Изолированное поражение ногтей без вовлечения кожи и слизистых оболочек встречается очень редко и наблюдается преимущественно у мужчин на пятом и шестом десятилетии жизни [4].

При КПЛ поражается как матрица ногтя, так и ногтевое ложе. От тяжести поражения той или иной части аппарата ногтя зависит прогноз заболевания, так как некоторые патологические изменения, например, дорсальный птеригиум, являются необратимыми. По данным различных исследований наиболее характерными изменениями ногтей при КПЛ являются:

- истончение;
- онихорексис;
- продольные борозды;

- меланонихия;
- пятнистая, красная, деформированная лунула;
- онихошизис;
- трахионихия;
- дорсальный птеригиум;
- анонихия;
- линии Бо;
- онихолизис;
- подногтевой гиперкератоз;
- продольные геморрагии;
- эритема ногтевого ложа;
- онихомадезис;
- точечные углубления [6, 7] (табл. 1).

Разнообразие клинических признаков поражений ногтей при КПЛ является результатом трансформации одного типа дистрофии в другой по ходу развития воспалительного процесса. Так, онихорексис как один из самых распространенных типов ониходистрофий при КПЛ [6, 7] является тяжелой формой продольных борозд – другого типа ониходистрофий, который также относится к частым вариантам поражения

Таблица 1. Виды поражения ногтей при КПЛ [таблица составлена авторами] / Types of nail lesions in red squamous lichen planus [table compiled by the authors]

Поражения матрицы ногтя	Поражения ногтевого ложа
Истончение ногтевых пластин	Онихолизис
Онихорексис	Подногтевой гиперкератоз
Продольные борозды	Продольные геморрагии
Меланонихия	Эритема ногтевого ложа
Пятнистая, красная, деформированная лунула	Приподнятие центральной части ногтя (Pup tent sign)
Онихошизис	
Трахионихия	
Дорсальный птеригиум	
Анонихия	
Линии Бо	
Онихомадезис	
Точечные углубления	



ногтей при КПЛ [6, 7]. При дальнейшем распространении онихорексиса в направлении матрицы ногтя может произойти фрагментация ногтевой пластины (рис. 1, 2).

Наиболее тяжелыми необратимыми типами поражений ногтей при КПЛ являются дорсальный птеригиум и анонихия. Дорсальный птеригиум представляет собой разрастание проксимальной складки, дальнейшее соединение ее с матрицей ногтя, а затем с ногтевым ложем. Данный тип дистрофии является одним из наиболее характерных признаков поражений ногтей при КПЛ [2]. Прогрессирование дорсального птеригиума может привести к расщеплению ногтевой пластины с дальнейшей атрофией ногтевого ложа и развитием тотальной и (или) частичной анонихии (рис. 3).

Кроме того, отдельно следует выделить такой тип ониходистрофии при КПЛ, как трахионихия. Трахионихия представляет собой расстройство ногтевого аппарата, характеризующееся появлением множественных выраженных продольных борозд или однородных множественных точечных углублений в зависимости от клинической формы заболевания. Впервые формы трахионихии были описаны Ваган [8] в 1981 г., где трахионихия была разделена на блестящую и непрозрачную, что напрямую влияет на дальнейший прогноз заболевания. В литературе описано множество случаев идиопатического течения трахионихии преимущественно у детей [9]. Несмотря на это КПЛ имеет очень большую ассоциацию с развитием трахионихии [10, 11] наравне с псориазом [12] и очаговой алопецией [8, 13, 14].

Таблица 2. Дерматоскопические признаки поражений ногтей при КПЛ [таблица составлена авторами] / Dermatoscopic signs of nail lesions in red squamous leishmaniasis [table compiled by the authors]

Поражение матрицы ногтя	Поражение ногтевого ложа
Грубость и ломкость ногтей	Фрагментация ногтей
Точечные углубления	Продольные геморрагии
Красная/пятнистая лунула	Онихолизис
Онихорексис	Подногтевой гиперкератоз
Продольные борозды	
Хромонихия	
Продольные борозды, сходящиеся к центру ногтя	
Продольные линейные полосы дисхромии	
Продольное расщепление ногтей	

ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЙ НОГТЕЙ ПРИ КПЛ

Дерматоскопические признаки поражений ногтей при КПЛ во многом схожи с клиническими, но благодаря этому исследованию можно выявить нарушения на более ранних стадиях. Патологические изменения включают в себя грубость и ломкость ногтей, точечные углубления, красную или пятнистую лунулу, онихорексис, продольные борозды (рис. 4), продольное расщепление (рис. 5) и фрагментацию ногтей, хромонихию, продольные геморрагии, онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные борозды, сходящиеся к центру ногтя, продольные линейные полосы дисхромии [15-18] (табл. 2).

Дерматоскопические признаки поражений ногтей при КПЛ во многом схожи с клиническими, но позволяют раньше диагностировать патологические изменения и начать терапию.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ НОГТЕЙ ПРИ КПЛ

Терапия поражений ногтей при КПЛ представляет собой сложную клиническую задачу. На сегодняшний день существует множество исследований, посвященных долгосроч-



Рис. 2. Эволюция поражений ногтей при КПЛ: а — множественные продольные борозды, общее истончение ногтевых пластин; б, в — развитие онихорексиса в местах наиболее глубоких продольных борозд [предоставлено авторами] / Evolution of nail lesions in red flat lice: a — multiple longitudinal furrows, general thinning of nail plates; b, c — development of onychorrhexis in the places of the deepest longitudinal furrows [provided by the authors]



Рис. 3. Дорсальный птеригиум и субтотальная анонихия при КПЛ [предоставлено авторами] / Dorsal pterygium and subtotal anonychia in red squamous lichen planus [provided by the authors]

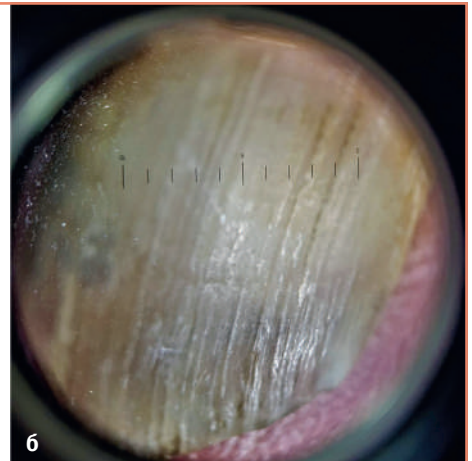


Рис. 4. Множественные глубокие продольные борозды ногтя при КПЛ: а — клиническая картина; б — дерматоскопическая картина [предоставлено авторами] / Multiple deep longitudinal nail furrows in red squamous lichen planus: a — clinical picture; b — dermatoscopic picture [provided by the authors]

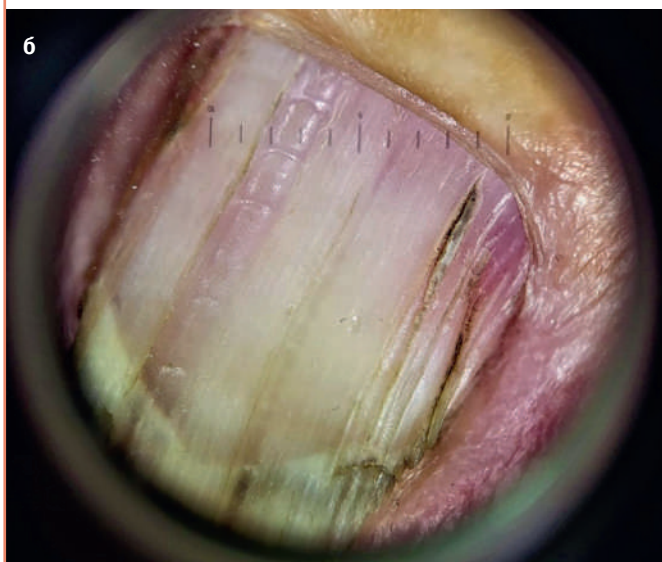


Рис. 5. Продольное расщепление в латеральной части ногтевой пластины и полосы дисхромии при КПЛ: а — клиническая картина; б — дерматоскопическая картина [предоставлено авторами] / Longitudinal cleavage in the lateral part of the nail plate and dyschromia bands in red flat lichen: a — clinical picture; b — dermatoscopic picture [provided by the authors]

ному контролю излеченности и ведению пациентов с поражением ногтей при КПЛ. Ситуацию также усложняет и тот факт, что такие патологические изменения ногтей при КПЛ, как дорсальный птеригиум и анонихия, имеют необратимый характер.

Местная терапия поражений ногтей при КПЛ включает использование препаратов, содержащих топические глюкокортикостероиды (ГКС — клобетазола пропионат), топические ингибиторы кальциневрина (Такролимус) и ретиноиды (Тазаротен). Также одним из вариантов лечения являются внутриочаговые инъекции ГКС (триамцинолона ацетонида) в область матрицы пораженного ногтя. Данные методы показывают слабый терапевтический эффект в связи с низкой абсорбцией лекарственных средств и высокие риски развития побочных эффектов при их длительном применении [5].

В настоящее время первой линией терапии поражений ногтей при КПЛ является комбинированное использование ГКС как перорально, так и внутримышечно [5]. В ряде исследований было показано, что комбинированное пероральное и внутримышечное применение ГКС, в частности триамцинолона ацетонида, позволяло добиться значительного улучшения состояния ногтевых пластин и сохранения их состояния в течение 1-5 лет после проведенного лечения [1, 3, 4, 6].

Не до конца изучены возможности биологической терапии и ее эффективность при лечении ногтей при КПЛ. Результаты немногочисленных исследований показали эффективность биологических препаратов (тофацитиниб и барицитиниб) в терапии поражений ногтей при КПЛ [19, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражения ногтей при КПЛ представляют собой большую медико-социальную проблему, вызывающую как психологический, так и физический дискомфорт у пациентов. Своевременная диагностика патологических изменений ногтевых пластин и как можно более раннее начало лечения имеют решающее значение в сохранении целостности всего



аппарата ногтя пациентов с КПЛ. Дерматоскопия ногтевых пластин как дополнительный метод исследования может помочь выявить изменения ногтей на самой ранней стадии, что, в свою очередь, будет требовать более щадящего лечения. Учитывая, что некоторые виды поражений ногтей при КПЛ являются необратимыми, постоянный мониторинг состояния пациента имеет принципиально важное значение. **ЛВ**

**Благодарности.** Выражаем благодарность Международной школе подологии PodoProFeet за помощь в подготовке клинических фото.

**Acknowledgements.** We would like to express our gratitude to the PodoProFeet International School of Podology for their help in preparing clinical photos.

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Саранюк Р. В., Гостева Т. А.

Написание текста — Саранюк Р. В.

Сбор и обработка материала — Саранюк Р. В., Гостева Т. А.

Редактирование — Саранюк Р. В., Гостева Т. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Саранюк Р. В., Гостева Т. А.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Saranyuk R. V., Gosteva T. A.

Text development — Saranyuk R. V.

Collection and processing of material — Saranyuk R. V., Gosteva T. A.

Editing — Saranyuk R. V., Gosteva T. A.

Approval of the final version of the article — Saranyuk R. V., Gosteva T. A.

## Литература/References

1. Tosti A., Peluso A. M., Fanti P. A., Piraccini B. M. Nail lichen planus: Clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 724-730.
2. Boch K., Langan E. A., Kridin K., Zillikens D., Ludwig R. J., Bieber K. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 737813. DOI: 10.3389/fmed.2021.737813. PMID: 34790675; PMCID: PMC8591129.
3. Goettmann S., Zarea I., Moulounguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (10): 1304-1309.
4. Piraccini B. M., Saccani E., Starace M., Balestri R., Tosti A. Nail lichen planus: Response to treatment and long-term follow-up. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 489-496.
5. Iorizzo M., Tosti A., Starace M., et al. Isolated nail lichen planus: an expert consensus on treatment of the classical form. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (6): 1717-1723.
6. Wechsuriuk, et al. Clinical features and treatment outcomes of nail lichen planus: A retrospective study JAAD CASE REPORTS November 2021, volume 17.
7. Singal A., Gaurav V., Kaur I. Clinical characteristics and management outcomes in isolated nail lichen planus: A retrospective case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2024; 90: 329-35. DOI: 10.25259/IJDVL\_449\_2023.
8. Baran R. Twenty-nail dystrophy of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 1.
9. Tosti A., Bardazzi F., Piraccini B. M., Fanti P. A. Idiopathic trachyonychia (twenty-nail dystrophy): a pathological study of 23 patients. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 866-872.
10. Scher R. K., Fischbein R., Ackerman A. B. Twenty-nail dystrophy: a variant of lichen planus. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 612-613.
11. Tosti A., Piraccini B. M., Cambiaghi S., Iorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1027-1032.
12. Schissel D. J., Elston D. M. Topical 5-fluorouracil treatment for psoriatic trachyonychia. *Cutis.* 1998; 62: 27-28.
13. Tosti A., Bardazzi F., Piraccini B. M., Fanti P. A., Cameli N., Pileri S. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? *J Invest Dermatol.* 1995; 104 (5 suppl): 27S-28S.
14. Tosti A., Fanti P. A., Morelli R., Bardazzi F. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 266-270.
15. Bhat Y. J., Mir M. A., Keen A., Hassan I. Onychoscopy: an observational study in 237 patients from the Kashmir Valley of North India. *Dermatol Pract Concept.* 2018; 8: 283-291.
16. Tosti A. *Dermoscopy of the hair and nails.* 2nd edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015.
17. Nakamura R. C., Costa M. C. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. *Int J Dermatol.* 2012; 51: 483-485.
18. Nakamura R., Broce A. A., Palencia D. P., Ortiz N. I., Leverone A. Dermoscopy of nail lichen planus. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 684-687.
19. Iorizzo M., Haneke E. Tofacitinib as treatment for nail lichen planus associated with alopecia universalis. *JAMA Dermatol.* 2021; 157: 352-353.
20. Pünchera J., Laffitte E. Treatment of severe nail lichen planus with baricitinib. *JAMA Dermatol.* 2022; 158: 107-108.

## Сведения об авторах:

**Саранюк Роман Владимирович**, президент Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», дерматовенеролог, Кабинет дерматологии и венерологии «Дерма Эксперт»; Россия, 305006, Курск, просп. Анатолия Дериглазова, 1, офис 3; roman.saranuk@gmail.com.

**Гостева Татьяна Александровна**, член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, 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, Dermatology and Venereology office "Derma Expert"; address: 1 office 3 Anatoly Deriglazov Ave., Kursk, 305006, Russia; roman.saranuk@gmail.com

**Tatyana A. Gosteva**, Member of the Kursk regional public organization "Society of Integrative Dermatology", Deputy Chief Physician for clinical and expert work, 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 29.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 26.08.2024

Принята в печать/Accepted 02.09.2024

# Клинико-эпидемиологические аспекты бруцеллеза в Астраханской области

Л. П. Черенова<sup>1</sup>Р. С. Аракельян<sup>2</sup> ✉А. Р. Богдалова<sup>3</sup>М. М. Хок<sup>4</sup>Г. Г. Руденко<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [cherenovalp@mail.ru](mailto:cherenovalp@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9354-870X>

<sup>2</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [rudolf\\_astrakhan@rambler.ru](mailto:rudolf_astrakhan@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

<sup>3</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, [adelya.bogdalova@mail.ru](mailto:adelya.bogdalova@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0008-1960-9584>

<sup>4</sup> Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги, Астрахань, Россия, [hokmarina@mail.ru](mailto:hokmarina@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-3119-1095>

<sup>5</sup> Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги, Астрахань, Россия, [oikb\\_rudenko@mail.ru](mailto:oikb_rudenko@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0003-1594-2239>

## Резюме

**Цель работы.** Изучить клиническую картину и эпидемиологические данные у больных острым бруцеллезом в Астраханской области на современном этапе.

**Материалы и методы.** Проведен клинический ретроспективный анализ 46 историй болезни больных острым бруцеллезом, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» в 2012–2021 гг. Использован описательный метод при изучении историй болезни больных острым бруцеллезом.

**Результаты.** Заболеваемость острым бруцеллезом жителей Астраханской области носит спорадический характер. Максимально в год регистрировалось до 8 случаев бруцеллеза. Острым бруцеллезом болеют чаще мужчины (82,6%) трудоспособного возраста (78,3%). Заболеваемость регистрировалась преимущественно в весенне-летний период (84,8%), что характерно для возбудителя, вызывающего заболевание бруцеллезом у мелкого рогатого скота. Клинические симптомы бруцеллеза характеризовались наличием лихорадки и умеренно выраженных явлений интоксикации. У большинства больных заболевание начиналось остро с озноба (84,8%), у части больных – с потрясающего озноба и быстрого повышения температуры тела до высоких цифр (39–40 °C). Лихорадка наблюдалась у всех больных (100%). В большинстве случаев (69,6%) лихорадка была субфебрильная, не превышала 38,0 °C. У 11 (23,9%) больных температура тела была фебрильная (до 40,0 °C) и 3 больных – гиперпиретическая (до 40,6 °C). Однако фебрильная лихорадка была непродолжительной и сохранялась 5–8 дней. Затем температура тела снижалась до субфебрильных цифр. В целом лихорадка у больных бруцеллезом была волнообразная и продолжалась 10–15 дней. Характерными симптомами болезни являлись артралгии, миалгии, гепатомегалия.

**Заключение.** Ежегодно в Астраханской области регистрируется спорадическая заболеваемость людей острым бруцеллезом. Заболевание протекает в среднетяжелой форме с умеренно выраженными явлениями интоксикации.

**Ключевые слова:** бруцеллез, заболеваемость, лихорадка, озноб, потливость, боль в суставах, миалгия, гепатомегалия

**Для цитирования:** Черенова Л. П., Аракельян Р. С., Богдалова А. Р., Хок М. М., Руденко Г. Г. Клинико-эпидемиологические аспекты бруцеллеза в Астраханской области. *Лечащий Врач*. 2024; 11 (27): 31–36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.005>

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

## Clinical and epidemiological aspects of brucellosis in the Astrakhan region

Lyolya P. Cherenova<sup>1</sup>

Rudolf S. Arakelyan<sup>2</sup>✉

Adelya R. Bogdalova<sup>3</sup>

Marina M. Hok<sup>4</sup>

Gayane G. Rudenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [cherenovaip@mail.ru](mailto:cherenovaip@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9354-870X>

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [rudolf\\_astakhan@rambler.ru](mailto:rudolf_astakhan@rambler.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

<sup>3</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, [adelya.bogdalova@mail.ru](mailto:adelya.bogdalova@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0008-1960-9584>

<sup>4</sup> Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia, [hokmarina@mail.ru](mailto:hokmarina@mail.ru),  
<http://orcid.org/0000-0002-3119-1095>

<sup>5</sup> Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia, [oikb\\_rudenko@mail.ru](mailto:oikb_rudenko@mail.ru),  
<http://orcid.org/0000-0003-1594-2239>

### Abstract

**Objective.** The purpose of the work was to study the clinical picture of acute brucellosis in patients of brucellosis in the Astrakhan region at the present stage. Due to the presence of epizootic foci of brucellosis in AO and the incidence of brucellosis among people, clinicians should pay attention to the clinical and epidemiological picture and diagnosis of this disease.

**Materials and methods.** A clinical retrospective analysis of 46 case histories of patients with acute brucellosis who were treated at the regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga in 2012–2021 was carried out. A descriptive method was used to study the medical histories of patients with acute brucellosis. The epizootic situation of brucellosis in JSC was studied on the basis of data from Rospotrebnadzor (reporting forms for 2012–2021, form 2).

**Results.** Among the patients, 38 males (82.6%) prevailed. There were 8 women (17.4%). The age of patients with acute brucellosis ranged from 18 years to 77 years. The patients were mainly young and middle-aged people (under 50 years old) — 36 patients (78.3%). There were 10 patients aged 51–77 years (21.7%). The average age was  $41.4 \pm 2.39$  years. Acute brucellosis was recorded mainly in the spring and summer period of the year. In March–August, 39 cases (84.8%) were detected, in autumn — 6 cases (13.0%), in winter — 1 case (2.2%). In most patients, the disease began acutely with chills (84.8%), in some patients with tremendous chills and a rapid increase in body temperature to high numbers (39–40 °C). Fever was observed in all patients (100%). In most cases (69.6%), the fever was subfebrile, did not exceed 38.0 °C. 11 (23.9%) patients had febrile body temperature (up to 40.0 °C) and 3 patients had hyperpyretic (up to 40.6 °C). However, febrile fever was short-lived and persisted for 5–8 days. Then the body temperature dropped to subfebrile numbers. In general, the fever in patients with brucellosis was undulating and lasted 10–15 days.

**Conclusion.** Thus, in the Astrakhan region, the epidemiological and epizootic situation for brucellosis is unstable. The incidence of brucellosis in cattle and small cattle is registered annually in the region. Acute brucellosis in humans is registered annually in isolated cases and has a moderate course.

**Keywords:** brucellosis, morbidity, fever, chills, sweating, joint pain, myalgia, hepatomegaly

**For citation:** Cherenova L. P., Arakelyan R. S., Bogdalova A. R., Hok M. M., Rudenko G. G. Clinical and epidemiological aspects of brucellosis in the Astrakhan region. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.005>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В** настоящее время огромное распространение получили инфекционные и паразитарные заболевания, при которых источником инфекции или инвазии являются дикие или домашние животные, в том числе крупный и мелкий рогатый скот [1–4].

Бруцеллез является актуальным зоонозом не только для России, но и для большинства стран мира. Распространенность бруцеллеза с тенденцией к росту заболеваемости при возможных неблагоприятных исходах с длительной потерей трудоспособности и развитием инвалидности определяет социально-экономическую значимость и актуальность этой проблемы [5–7]. Относительное благополучие по бруцеллезу людей контрастирует с ростом заболеваемости эпидемически значимых видов сельскохозяйственных животных и, соответственно, постоянным риском осложнения эпидемической ситуации [5, 8].

Несмотря на определенные успехи в борьбе с бруцеллезом, заболеваемость людей в мире остается значительной, что отражает неблагополучную эпизоотологическую ситуацию, особенно в регионах развитого животноводства. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более чем в 170 странах мира регистрируется свыше 500 тысяч случаев

впервые выявленного бруцеллеза, из которых больше половины — среди населения стран Восточного Средиземноморья и Ближнего Востока [9–15].

Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия характеризовалась как неблагополучная с тенденцией к снижению и стабилизации уровня заболеваемости. Активизация неблагополучных пунктов по бруцеллезу крупного и мелкого рогатого скота (КРС и МРС) привела к увеличению заболеваемости животных и людей. В РФ ежегодно регистрируется более 400 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей со средним интенсивным показателем заболеваемости 0,27 на 100 тыс. населения [16].

Показатели официально регистрируемой заболеваемости бруцеллезом в течение последнего десятилетия в стране сохраняются в пределах 0,22–0,27, среди детей до 17 лет — 0,13 на 100 000 населения. Более 90% заболеваемости в стране приходится на долю Северо-Кавказского, Южного и Сибирского федеральных округов (ФО), которые имеют максимальный уровень заболеваемости бруцеллезом КРС (88,9%) и МРС (95%). В России бруцеллез регистрируется в Республике Дагестан, Краснодарском и Ставропольском краях, Калмыкии, на Алтае,



в Республике Тыва [17]. Большую роль в распространении заболевания играет многообразие путей передачи: контактный, алиментарный, редко — воздушно-пылевой. Заболевание носит преимущественно профессиональный характер [18].

В зоне повышенного риска по заболеваемости бруцеллезом остаются индивидуальные владельцы животных (28,2% от заболевших) и люди, профессионально связанные с животноводством, переработкой продукции и сырья от животных (17,5%). На занятых в животноводстве и производстве животноводческой продукции приходится свыше половины заболевших бруцеллезом. Основным источником возбудителя инфекции является КРС, ведущими путями его передачи — контактный и алиментарный. Заражение людей происходит в результате тесных контактов с больными животными — при уходе за скотом, оказании ветеринарной помощи, а также употреблении в пищу контаминированной бруцеллами мясомолочной продукции. Болеют бруцеллезом преимущественно работники животноводства, мясо- и молочных комбинатов, ветеринары и др. [19-24].

С 2011 по 2020 гг. в России зарегистрировано 3507 случаев впервые выявленного бруцеллеза у людей. За тот же период выявлено 4610 неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС и 422 — по бруцеллезу овец и коз [25-27].

Целью настоящей работы было изучить клиническую картину и эпидемиологические данные у больных острым бруцеллезом в Астраханской области (АО) на современном этапе.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления и эпидемиологические аспекты острого бруцеллеза у людей на современном этапе.
2. В связи с заболеваемостью бруцеллезом людей в АО обратить внимание клиницистов на клинико-эпидемиологическую картину и диагностику данного заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен клинический ретроспективный анализ 46 историй болезни больных острым бруцеллезом, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахани в 2012-2021 гг. При изучении историй болезни больных острым бруцеллезом использован описательный метод.

Диагноз «острый бруцеллез» подтвержден серологическими методами — реакцией агглютинации Райта в титрах 1:400-1:3200, реакцией Хеддельсона и реакцией непрямой гемагглютинации (РНГА) с бруцеллезным антигеном в титрах 1:640-1:1280. У всех больных исследовались общий анализ крови и ее биохимические показатели. Больным проведены рентгенологическое исследование легких, электрокардиография (ЭКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

В работе использовались эпидемиологические карты больных бруцеллезом (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области») за 2012-2021 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В АО заболеваемость бруцеллезом sporadическая. Ежегодно регистрируется до 8 случаев в год острого бруцеллеза. По данным Управления Роспотребнадзора по АО, средний многолетний показатель заболеваемости бруцеллезом составляет 0,3 на 100 тысяч населения, показатель заболеваемости по России — 0,25. На территории АО с 2012 по 2021 гг. зарегистрировано 139 неблагополучных по бруцеллезу пунктов и 5047 случаев заражения животных, что оказывает влияние на эпидемиологическую ситуацию по бруцеллезу в области и возникновение заболевания среди людей.

Среди заболевших острым бруцеллезом преобладали мужчины — 38 (82,6%). Женщин было 8 (17,4%). Возраст больных колебался от 18 до 77 лет. Болели преимущественно люди молодого и среднего трудоспособного возраста (до 50 лет) — 36 больных (78,3%). Больных 51-77 лет было 10 (21,7%). Средний возраст больных бруцеллезом составил  $41,4 \pm 2,39$  года.

45 больных бруцеллезом (97,8%) были сельскими жителями и один (2,2%) — городской, державший в частном хозяйстве коз. Большинство больных бруцеллезом имели частное хозяйство, были фермерами — 31 (67,4%). Ветеринарных врачей было семь (15,2%) плюс один ветеринарный фельдшер (2,2%), чабанов — шесть (13,0%).

Анализируя эпидемиологические данные, необходимо отметить, что все больные (100%) имели контакт с животными (уход, родовспоможение, лечение). В употреблении сырого молока и молочных продуктов (творог, сметана, брынза и др.), недостаточно термически обработанного мяса (шашлык) сознались 35 больных (76,1%). В забое животных участвовали пятеро (10,9%).

Острый бруцеллез регистрировался преимущественно в весенне-летний период. В апреле-августе выявлено 39 случаев (84,8%), осенью — шесть (13,0%), зимой — один (2,2%).

На догоспитальном этапе диагноз был поставлен 35 пациентам (76,1%). В ряде случаев (23,9%) направительными диагнозами были лихорадка неясного генеза (5 случаев), коксиеллез (3 случая), острая респираторная вирусная инфекция — ОРВИ (2 случая), обследование (1 случай). Окончательный клинический диагноз был поставлен при получении результатов серологического исследования.

Большинство больных бруцеллезом (28 человек — 60,9%) были госпитализированы на 4-5-й день болезни. 18 пациентов (39,1%) поступили в стационар на 6-12-е сутки с момента заболевания.

Острый бруцеллез у наблюдаемых больных протекал в среднетяжелой форме и характеризовался полиморфизмом клинических симптомов (табл.).

У большинства больных заболевание начиналось остро, с озноба (84,8%), у части из них — с потрясающего озноба и быстрого повышения температуры тела до высоких цифр

Таблица. Клинические симптомы у больных острым бруцеллезом [таблица составлена авторами] / Clinical symptoms in patients with acute brucellosis [table compiled by the authors]

Симптомы	Число больных (n = 46)	%
Лихорадка	46	100
Ознобы	39	84,8
Слабость, недомогание, утомляемость	46	100
Снижение аппетита	18	39,1
Головная боль	16	34,8
Потливость	41	89,1
Боль в крупных суставах	46	100
Боль в мелких суставах	11	23,9
Боль в пояснично-крестцовой области	27	58,7
Миалгия	14	30,4
Микролимфаденопатия	27	58,7
Боль в правом подреберье	14	30,4
Гепатомегалия	31	67,4
Спленомегалия	8	17,4

(39–40 °С). Лихорадка наблюдалась у всех больных (100%), в большинстве случаев (69,6%) — субфебрильная, не превышавшая 38,0 °С. У 11 (23,9%) больных температура тела была фебрильная (до 40,0 °С) и трюих — гиперпиретическая (до 40,6 °С). Однако фебрильная лихорадка была непродолжительной и сохранялась 5–8 дней. Затем температура тела снижалась до субфебрильных цифр. В целом лихорадка у больных бруцеллезом была волнообразной и продолжалась 10–15 дней.

Симптомы интоксикации у большинства больных были умеренно выраженными, в связи с чем они продолжали работать и не обращались к врачу. Пациенты жаловались на слабость, недомогание, утомляемость, снижение работоспособности, умеренную головную боль (34,8%). У большинства (89,1%) отмечалась выраженная потливость, которая усиливалась при физической нагрузке.

У 46 больных (100%) острым бруцеллезом наблюдались боли в суставах. Артралгии возникали периодически, имели летучий характер. Функции суставов не нарушались. При осмотре внешние признаки поражения суставов отсутствовали. Как правило, артралгии локализовались в нескольких крупных суставах — плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных, голеностопных. Боли в мелких суставах кистей наблюдались у 11 больных (23,9%). Боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника отмечались у 27 больных (58,7%). Миалгии, преимущественно в мышцах бедра и голени, наблюдались у 14 больных (30,4%). Микрополиаденит выявлен у 27 больных (58,7%). Сыпи на кожных покровах не было. Патологии со стороны органов дыхания у наблюдаемых больных не обнаружено. При рентгеноскопии органов грудной клетки изменений в легких не выявлено.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались редко, как правило, у пациентов с сопутствующей патологией сердца. На фоне высокой температуры отмечались приглушение тонов сердца и тахикардия. В ряде случаев (9 больных — 19,6%) зафиксирована относительная брадикардия. У большинства больных артериальное давление сохранялось в пределах физиологической нормы. В 5 случаях (10,9%) выявлена гипотония. Изменения на ЭКГ наблюдались у людей пожилого возраста (8 больных) и характеризовались диффузными изменениями миокарда, нарушением проводимости и признаками реполязации миокарда.

Симптомы поражения органов пищеварения выявлены у большинства больных. Снижение аппетита было у 18 больных (39,1%). На боли в правом подреберье жаловались 14 человек (30,4%). Увеличение печени выявлено у 31 пациента (67,4%). В большинстве случаев (83,9%) печень была увеличена на 1,5–2 см, в единичных случаях (16,1%) — на 3–4 см. Увеличение селезенки наблюдалось редко (8,7%). Эти данные подтверждены результатами УЗИ печени и селезенки. Нормализация их размеров у большинства происходила к моменту выписки. Однако у 7 больных (22,6%) печень оставалась увеличенной: им было рекомендовано продолжить прием гепатопротекторов (Гептрал, Фосфоглив, Карсил и др.) в амбулаторных условиях.

Повышение активности аминотрансфераз наблюдалось у 12 больных (26,1%) больных. Аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) повышались вдвое по сравнению с нормой (максимальное повышение АлАТ — до 3,36 ммоль/л, АсАТ — до 2,8 ммоль/л). В период реконвалесценции эти показатели нормализовались.

Изменения со стороны периферической крови у больных острым бруцеллезом были незначительные. Более чем в половине случаев (24 больных — 52,2%) показатели крови были в пределах нормы. Умеренный лейкоцитоз до  $12,3 \times 10^9/\text{л}$  наблюдался у 6 (13,0%) больных. У 16 пациентов (34,8%) отмечалась

лейкопения (минимальное значение лейкоцитов —  $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Лимфоцитоз до 48% выявлен у 26 больных (56,5%). Ускоренная скорость оседания эритроцитов (до 31 мм/час) отмечалась у 9 больных (19,6%). По данным УЗИ, у 31 пациента (67,4%) обнаружена гепатомегалия и у 8 (17,4%) — спленомегалия.

У всех больных острым бруцеллезом подтвержден серологическими методами: реакция Хеддельсона была резко положительной, реакция Райта — положительной в титрах 1:400, 1:800, 1:1600 и 1:3200. РНГА с бруцеллезным антигеном была положительной в титрах 1:400 и 1:800.

Лечение больных острым бруцеллезом было комплексным. Антибактериальная терапия проводилась следующими препаратами:

- доксициклин — по 100 мг 2 раза в сутки внутрь в сочетании со стрептомицином по 1,0 г в сутки внутримышечно (в/м) или рифампицином — по 600 мг/сутки (37 больных);
- цефалоспорины III и IV поколения — цефтриаксон, цефепим по 1,0 г 2 раза в сутки в/м, ко-тримоксазол внутрь по 960 мг 2 раза в сутки (9 больных).

Курс антибактериальной терапии составлял 14 дней.

Больные получали Циклоферон (по схеме), витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Мильгамму, десенсибилизирующие средства (лоратадин, Диазолин, Тавегил), гепатопротекторы (Гептрал, Карсил, Фосфоглив), обезболивающие средства (диклофенак, ибупрофен). Дезинтоксикационная терапия проводилась с включением Реамберина и Ремаксала.

Средний койко-день при остром бруцеллезе составил  $16,8 \pm 0,34$ . Исход у всех больных был благополучный. Заболевание закончилось выздоровлением. По данным катамнеза переход острого бруцеллеза в хроническую форму у наблюдаемых больных не произошел.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы произошли значительные изменения в клинической картине бруцеллеза [1, 3, 5, 13, 16]. По данным Е. С. Белозерова (1985, 2000), отличительными особенностями этого зооноза в последние 20–30 лет являются снижение тяжести течения острого бруцеллеза и преобладание хронических форм инфекции. Наличие стертых, атипичных проявлений болезни значительно затрудняет клиническую диагностику бруцеллеза. Причем несвоевременно диагностируется как острый, так и хронический бруцеллез.

Острый бруцеллез у людей в Астраханской области регистрируется ежегодно в единичных случаях (до 8 случаев в год) и имеет среднетяжелое течение. Заражение людей бруцеллезом происходит в основном при контакте с инфицированными животными и употреблении недостаточно термически обработанных молочных и мясных продуктов. Острый бруцеллез регистрировался преимущественно в весенне-летний период. В апреле–августе выявлено 39 случаев (84,8%). Эти данные могут свидетельствовать о том, что население АО наиболее часто имеет контакт с мелким рогатым скотом, для которого характерна весенне-летняя заболеваемость, вызванная возбудителем *Brucella melitensis*.

Особенностью течения острого бруцеллеза является умеренная интоксикация, субфебрильная температура у большинства больных, непродолжительное течение острого периода болезни, отсутствие перехода острого бруцеллеза в хроническую форму. Однако у больных острым бруцеллезом на современном этапе сохраняются основные проявления болезни: ознобы, лихорадка, потливость, слабость, утомляемость, снижение работоспособности, микролимфаденопатия, артралгии, миалгии, увеличение печени и селезенки, лейкопения с лимфоцитозом. Все случаи бруцеллеза подтверждены серологическими методами и закон-

чились выздоровлением. По данным катанамнеза хронизации процесса у наблюдаемых больных не произошло.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в Астраханской области ежегодно регистрируется заболеваемость бруцеллезом среди людей, которая носит спорадический характер и отличается преимущественно весенне-летней сезонностью. Заражение бруцеллезом наблюдается, как правило, у сельских жителей и работников, контактирующих с животными. Учитывая особенности клинического течения острого бруцеллеза, практикующим врачам необходимо выяснять эпидемиологический анамнез и проводить обследование лихорадящих больных для своевременной диагностики этого заболевания. **ЛВ**

**Соблюдение этических стандартов.** Проведенное исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов, так как вся работа проводилась с документами, а не с самими пациентами.

**Compliance with ethical standards.** The conducted research does not require the submission of the conclusion of the biomedical ethics committee or other documents, since all work was carried out with documents, and not with the patients themselves.

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Аракельян Р. С.  
Концепция и дизайн исследования — Аракельян Р. С.  
Написание текста — Аракельян Р. С.  
Сбор и обработка материала — Черенова Л. П.  
Обзор литературы — Аракельян Р. С.  
Анализ материала — Черенова Л. П., Аракельян Р. С., Богдалова А. Р., Хок М. М., Руденко Г. Г.  
Редактирование — Аракельян Р. С.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Черенова Л. П.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Arakelyan R. S.  
Study concept and design — Arakelyan R. S.  
Text development — Arakelyan R. S.  
Collection and processing of material — Cherenova L. P.  
Literature review — Arakelyan R. S.  
Material analysis — Cherenova L. P., Arakelyan R. S., Bogdalova A. R., Khok M. M., Rudenko G. G.  
Editing — Arakelyan R. S.  
Approval of the final version of the article — Cherenova L. P.

## Литература/References

1. Василькова В. В., Галимзянов Х. М., Алиева А. А., Егорова Е. А. Бруцеллез у людей на территории Астраханской области. В кн.: Природно-очаговые инфекции в современной практике врача. Сборник. 2016. С. 50-56. *Vasilkova V. V., Galimzyanov H. M., Alieva A. A., Egorova E. A. Brucellosis in humans in the Astrakhan region. In the collection: Natural focal infections in modern doctor's. (In Russ.)*
2. Онищенко Г. Г., Куличенко А. Н. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Ставрополь. ООО «Губерния», 2019. 336 с. *Onishchenko G. G., Kulichenko A. N. Brucellosis. The current state of the Stavropol problem. LLC "Guberniya", 2019. 336 p. (In Russ.)*
3. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина, 2003. 664 с. *Pokrovsky V. I., Onishchenko G. G., Cherkassky B. L. Evolution of infectious diseases in Russia in the twentieth century. Moscow: Medicine, 2003. 664 p. (In Russ.)*
4. Попова О. В. Бруцеллез у человека, обусловленный *Brucella canis*. В сборнике: Теория и практика инновационных технологий в АПК. Материалы национальной научно-практической конференции. Воронеж, 2022. С. 251-253. *Popova O. V. Brucellosis in humans caused by Brucella canis. In the collection: Theory and practice of innovative technologies in agriculture. Materials of the national scientific and practical conference. Voronezh, 2022. Pp. 251-253. (In Russ.)*
5. Отаева Б. И., Лазарев В. В., Гупаева Г. Р., Плиева Ж. Г. Бруцеллез. Монография. Владикавказ: ГБОУ ВПО СОГМА, 2013. 140 с. (In Russ.) *Otaeva B. I. Brucellosis. Monograph. Vladikavkaz: GBOU VPO SOGMA, 2013. 140 p. (In Russ.)*

6. Moosazadeh M., Nikaeen R., Abedi G., et al. Epidemiological and clinical features of people with maltafever in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and clinical features of Malta fever*. 2016; 7: 157-167.
7. Roushan M. R. H., Ebrahimpour S. Human brucellosis an overview. *Caspian J. Intern. Med.* 2015; 1 (6): 46-47.
8. Ахмедов Д. Р. Бруцеллез. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 384-394. *Akhmedov D. R. Brucellosis Infectious diseases: a national guide. Edited by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. Pp. 384-394. (In Russ.)*
9. Yarmuhamedova N. A., Djuraeva K. S., Samibaeva U. H., Bahrieva Z. D., Shodieva D. A. Clinical and epidemiological aspects of neurobrucellosis to the information of Samarkand municipal infectious diseases hospital. *Вестник науки и образования*. 2020; 14-2 (92): 61-66.
10. Bugybaeva D. A., Ryskeldinova Sh. Zh., Kydyrbayev Zh. K., Kozhamkulov Y. M., Inkarebekov D. A., Shvecov R. Y., Tabynov K. K. Towards new human brucellosis vaccine: selecting immunization modality. *Медицина (Алматы)*. 2019; 7-8 (205-206): 35-40.
11. Салехов А., Гасанова Ш. Сравнительный анализ методов определения активности антител и иммуноферментный анализ (ИФА) в диагностике бруцеллеза среди людей в Азербайджане. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2022; 4: 102-107. *Salekhov A., Hasanova Sh. Comparative analysis of methods for determining the activity of antibodies and enzyme immunoassay (ELISA) in the diagnosis of brucellosis among people in Azerbaijan. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2022; 4: 102-107. (In Russ.)*
12. Ахмедов Д. Р. Бруцеллез у взрослых. «Национальное научное общество инфекционистов» (Серия «Клинические рекомендации»). 2014. 71 с. *Akhmedov D. R. Brucellosis in adults. "National Scientific Society of Infectious Diseases" (Series "Clinical recommendations"). 2014. 71 p. (In Russ.)*
13. Бруцеллез у детей и взрослых. Клинические рекомендации. Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ») Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО»). 2020. 63 с. *Brucellosis in children and adults. Clinical recommendations. International public organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases" (NGO "EAIOB") Interregional public organization "Association of Infectious Diseases Doctors of St. Petersburg and Leningrad Region" (NGO "AVISPO"). 2020. 63 p. (In Russ.)*
14. Баранникова Н. Л., Таликина Т. О., Косилко С. А., Куликалова Е. С. Бруцеллез в приграничных субъектах Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2019; 37: 36-37. *Barannikova N. L., Talikina T. O., Kosilko S. A., Kulikalova E. S. Brucellosis in the border regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts. Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii. 2019; 37: 36-37. (In Russ.)*
15. Санникова И. В., Попов П. Н., Павлова О. М., Титоренко М. В. и др. Бруцеллез (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи). Методическое пособие для врачей-инфекционистов и врачей общей практики. Ставрополь: Издательство СтГМУ, 2015. 84 с. *Sannikova I. V., Popov P. N., Pavlova O. M., Titorenko M. V., et al. Brucellosis (clinic, diagnosis, treatment, organization of medical care). Methodical manual for infectious diseases and general practitioners. Stavropol. StSMU Publishing House. 2015. 84 p. (In Russ.)*
16. Пономаренко Д. Г., Скударева О. Н., Хачатурова А. А., Германова А. Н., Лукашевич Д. Е., Логвиненко О. В., Ракитина Е. Л., Костюченко М. В., Зинченко Д. А., Семенов О. В., Малеева О. В., Куличенко А. Н. Об эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в мире в 2011-2020 гг. и прогноз на 2021 г. в Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 2: 41-51. *Ponomarenko D. G., Skudareva O. N., Khachaturova A. A., Germanova A. N., Lukashevich D. E., Logvinenko O. V., Rakitina E. L., Kostyuchenko M. V., Zinchenko D. A., Semenov O. V., Maletskaya O. V., Kulichenko A. N. On the epizootological and epidemiological situation of brucellosis in the world in 2011-2020 and the forecast for 2021 in the Russian Federation. Problemy osobo opasnykh infektsii. 2021; 2: 41-51. (In Russ.)*
17. Абдыкадырова А. А., Тойгомбаева В. С. Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу и зоонозному хламидиозу в Нарынской области Кыргызской Республики. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2018; 11: 61-67.



- Abdikadyrova A. A., Toigombayeva V. S. Epidemiological situation of brucellosis and zoonotic chlamydia in the Naryn region of the Kyrgyz Republic. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2018; 11: 61-67. (In Russ.)
18. Прутулина Ю. Г., Скогорева А. М., Скогорева Н. В., Уразов С. Ю. Бруцеллез в Воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины. 2018; 4 (21): 23-28.  
*Pritulina Yu. G., Skogoreva A. M., Skogoreva N. V., Urazov S. Yu. Brucellosis in the Voronezh region. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2018; 4 (21): 23-28. (In Russ.)
  19. Микаилов М. М., Гунашев Ш. А., Яникова Э. А., Халиков А. А., Гулиева А. Т., Рамзанова Д. М. Проблемы бруцеллеза мелкого рогатого скота в Республике Дагестан и пути решения. Ветеринария и кормление. 2021; 3: 38-40.  
*Mikailov M. M., Gunashev Sh. A., Yanikova E. A., Khalikov A. A., Guliyeva A. T., Ramazanova D. M. Problems of brucellosis of small cattle in the Republic of Dagestan and solutions. Veterinariya i kormlenie*. 2021; 3: 38-40. (In Russ.)
  20. Нурпейсова А. Х., Рудаков Н. В., Пневский Ю. А., Березкина Г. В., Старостина О. Ю., Зеликман С. Ю., Силаева В. В. Характеристика ситуации по бруцеллезу в Омской области (2008-2019). Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 1 (5): 71-77.  
*Nurpeisova A. H., Rudakov N. V., Pnevsky Yu. A., Berezkina G. V., Starostina O. Yu., Zelikman S. Yu., Silaeva V. V. Characteristics of the brucellosis situation in the Omsk region (2008-2019). Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 1 (5): 71-77. (In Russ.)
  21. Перова В. А., Зубова Т. В. Диагностика и профилактика бруцеллеза. В сборнике: Агропромышленному комплексу — новые идеи и решения. Материалы XXII Внутривузовской научно-практической конференции. 2023. С. 484-488.  
*Perova V. A., Zubova T. V. Diagnosis and prevention of brucellosis. In the collection: Agro-industrial complex — new ideas and solutions. Materials of the XXII Intra-university scientific and practical conference*. 2023. Pp. 484-488. (In Russ.)
  22. Контарева В. Ю., Таран В. К. Техника безопасности при работе с сельскохозяйственными животными, болеющих бруцеллезом. В сборнике: Проблемы развития современного общества. Сборник научных статей 8-й Всероссийской национальной научно-практической конференции. В 4-х томах, Под ред. В. М. Кузьминой. Курск, 2023. С. 140-143.  
*Kontareva V. Yu., Taran V. K. Safety precautions when working with farm animals suffering from brucellosis. In the collection: Problems of the development of modern society. Collection of scientific articles of the 8th All-Russian National Scientific and Practical Conference. In 4 volumes. Edited by: V. M. Kuzmina. Kursk, 2023. Pp. 140-143. (In Russ.)*
  23. Халиков А. А., Микаилов М. М., Яникова Э. А., Гулиева А. Т., Нурлыгайнова Г. А., Гунашев Ш. А. Эффективность противобруцеллезных мероприятий в РД за последние 5 лет. В сборнике: Современные тенденции и успехи в борьбе с зооантропонозами сельскохозяйственных животных и птиц. Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции. Махачкала, 2020. С. 421-425.  
*Khalikov A. A., Mikailov M. M., Yanikova E. A., Guliyeva A. T., Nurlygayanova G. A., Gunashev Sh. A. Effectiveness of anti-brucellosis measures in RD over the past 5 years. In the collection: Current trends and successes in the fight against zoonoses of farm animals and birds. Collection of scientific papers of the International Scientific and Practical Conference. Makhachkala, 2020. Pp. 421-425. (In Russ.)*
  24. Лямкин Г. И., Тихенко Н. И., Русанова Д. В. и др. Эпидемическая и эпизоотическая обстановка по бруцеллезу в Северо-Кавказском федеральном округе Российской Федерации. ЗНиСО. 2011; 11: 29-31.  
*Lyamkin G. I., Tikhenko N. I., Rusanova D. V., et al. The epidemic and epizootic situation of brucellosis in the North Caucasus Federal District of the Russian Federation. ZNiSO*. 2011; 11: Pp. 29-31. (In Russ.)
  25. Санникова И. В., Махия О. В., Малеев В. В. и др. Бруцеллез в Ставропольском крае: результаты 15-летнего наблюдения эпидемиологических и клинических особенностей. Терапевтический архив. 2015; 87 (11): 11-17.  
*Sannikova I. V., Makhina O. V., Maleev V. V. and others. Brucellosis in the Stavropol Territory: results of 15-year observation of epidemiological and clinical features. Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (11): 11-17. (In Russ.)
  26. Джанмурзаева А. М., Ахмедов Д. Р., Даниялбекова З. М., Черенова Л. П., Ахмедова А. М. Бруцеллез. Распространение в мире, РФ и РД. Особенности клинического течения бруцеллезной инфекции на современном этапе. Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей и взрослых: особо опасные инфекции, угрозы их развития, лечение и профилактика. Сборник «XXIX Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция с международным участием». Махачкала, 2023. С. 20-29.  
*Dzhanmurzaeva A. M., Akhmedov D. R., Daniyalbekova Z. M., Cherenova L. P., Akhmedova A. M. Brucellosis. Distribution in the world, the Russian Federation*

and RD. Features of the clinical course of brucellosis infection at the present stage. Topical issues of infectious diseases in children and adults: particularly dangerous infections, threats to their development, treatment and prevention. Collection "XXIX All-Russian annual scientific and practical conference with international participation". Makhachkala, 2023. Pp. 20-29. (In Russ.)

27. Островский Н. Н. Бруцеллез. Лекции по инфекционным болезням. Медицина, 2007. С. 413-428.  
*Ostrovsky N. N. Brucellosis. Lectures on infectious diseases. Meditsina*. 2007. Pp. 413-428. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Черенова Лёля Павловна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [cherenovaalp@mail.ru](mailto:cherenovaalp@mail.ru)

**Аракельян Рудольф Сергеевич**, к.м.н., врач-паразитолог высшей квалификации категории, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [rudolf\\_astrahan@rambler.ru](mailto:rudolf_astrahan@rambler.ru), 89272812786

**Богдалова Аделя Растямовна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; [adelya.bogdalova@mail.ru](mailto:adelya.bogdalova@mail.ru).

**Хок Марина Михайловна**, врач клинический фармаколог, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги», Россия, 414004, Астрахань, Началовское Шоссе, 7; [hokmarina@mail.ru](mailto:hokmarina@mail.ru)

**Руденко Гаяне Григорьевна**, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги», Россия, 414004, Астрахань, Началовское Шоссе, 7; [oikb\\_rudenko@mail.ru](mailto:oikb_rudenko@mail.ru).

## Information about the authors:

**Lyolya P. Cherenova**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [cherenovaalp@mail.ru](mailto:cherenovaalp@mail.ru).

**Rudolf S. Arakelyan**, Cand. Of Sci. (Med.), parasitologist of the highest qualification category, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [rudolf\\_astrahan@rambler.ru](mailto:rudolf_astrahan@rambler.ru)

**Adelya R. Bogdalova**, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; [adelya.bogdalova@mail.ru](mailto:adelya.bogdalova@mail.ru).

**Marina M. Khok**, clinical pharmacologist, infectious disease specialist, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga; 7 Nachalovskoe Shosse, Astrakhan, 414004, Russia; [hokmarina@mail.ru](mailto:hokmarina@mail.ru).

**Gayane G. Rudenko**, Deputy Chief Physician for organizational and methodological work, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga; 7 Nachalovskoe Shosse, Astrakhan, 414004, Russia; [oikb\\_rudenko@mail.ru](mailto:oikb_rudenko@mail.ru)

Поступила/Received 12.01.2024

Поступила после рецензирования/Revised 13.02.2024

Принята в печать/Accepted 16.02.2024

# Структура острых кишечных инфекций в Архангельской области с 2020 по 2022 год. Клинический случай микст-формы острой кишечной инфекции

М. А. Поздеева<sup>1</sup>

Ю. С. Цветкова<sup>2</sup>

М. А. Кашунина<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [safrmash@yandex.ru](mailto:safrmash@yandex.ru)

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [yulya\\_tsvetkova\\_02@mail.ru](mailto:yulya_tsvetkova_02@mail.ru),  
<https://orcid.org/0009-0007-7528-3016>

<sup>3</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [mashakashynina@mail.ru](mailto:mashakashynina@mail.ru),  
<https://orcid.org/0009-0008-2238-5876>

## Резюме

**Введение.** В настоящее время острые кишечные инфекции по-прежнему являются одной из ключевых проблем сферы здравоохранения как по всему миру, так и на территории России. Помимо очевидной опасности для здоровья и преимущественной распространенности среди детей, данные заболевания являются и экономической проблемой.

**Цель работы.** Провести анализ состава возбудителей острых кишечных заболеваний в Архангельской области на основе официальных статистических сведений и данных, предоставленных Приморской ЦРБ г. Архангельска.

**Материалы и методы.** Использовался метод анализа данных актуальных литературных источников и предоставленной поликлинической базы данных.

**Результаты.** Острые кишечные инфекции — обширная группа заболеваний, полиэтиологичная и крайне разнообразная по своему составу, эпидемиологии и клиническим проявлениям. Одной из ключевых классификаций является разделение возбудителей на бактериальных и вирусных. На данный момент отмечается, что среди бактерий главными патогенами являются сальмонеллы и шигеллы. В ряду вирусных острых кишечных инфекций ведущими этиологическими агентами признаны рота- и норовирусы. По статистике, в Архангельской области имеется тенденция к увеличению заболеваемости острыми кишечными инфекциями всего населения: в 2020 г. зарегистрировано 4496 случаев, в 2021 и 2022 гг. — 4347 и 5315 случаев соответственно. Именно случаи с неустановленной этиологией стремительно увеличиваются и преобладают среди всей заболеваемости. В ситуациях, когда возбудитель известен, чаще всего в Архангельской области регистрировались заболевания сальмонеллезом (в 2020 г. — 351 случай, в 2021 г. — 186 и в 2022 г. — 190 случаев), шигеллезом (10 случаев в 2020 г., 3 и 1 случай в 2021 и 2022 гг. соответственно), ротавирусной (в 2020 г. — 65% от всей структуры, в 2021-м — 78,8%, в 2022 г. — 73,5%) и норовирусной инфекцией (в 2020 г. — 20,9% случаев, в 2021-м — 13,6%, в 2022-м — 19,1%). Средний возраст пациента с острой кишечной инфекцией — 36 лет, дети составляют 9% от всей заболеваемости.

**Закключение.** К сожалению, диагностика возбудителей острых кишечных инфекций находится на довольно низком уровне, поэтому чаще всего этиология остается неизвестной. Когда возбудитель удается определить, среди бактерий, вызывающих данную группу заболеваний, доминирует *Salmonella* spp., среди вирусов — рота- и норовирусы, а также все чаще отмечается микст-инфекция, требующая тщательно подобранной терапии.

**Ключевые слова:** бактериальные острые кишечные инфекции, вирусные острые кишечные инфекции, сальмонеллы, рота-вирусы

**Для цитирования:** Поздеева М. А., Цветкова Ю. С., Кашунина М. А. Структура острых кишечных инфекций в Архангельской области с 2020 по 2022 год. Клинический случай микст-формы острой кишечной инфекции. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 37-41. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.006>

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

## Structure of acute intestinal infections in the Arkhangelsk region from 2020 to 2022. A clinical case of a mixed form of acute intestinal infection

Mariya A. Pozdeeva<sup>1</sup>

Yuliya S. Tsvetkova<sup>2</sup>

Mariya A. Kashunina<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [safrmash@yandex.ru](mailto:safrmash@yandex.ru)

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [yulya\\_tsvetkova\\_02@mail.ru](mailto:yulya_tsvetkova_02@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0007-7528-3016>

<sup>3</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [mashakashynina@mail.ru](mailto:mashakashynina@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0008-2238-5876>

### Abstract

**Background.** Currently, acute intestinal infections are still one of the key health problems both around the world and in Russia. In addition to the obvious health hazards that arise, which are predominantly prevalent among children, these diseases are also an economic problem.

**Objective.** Analyze the composition of pathogens of acute intestinal diseases in the Arkhangelsk region on the basis of official statistical information and data provided by Primorsky Central District Hospital of Arkhangelsk.

**Materials and methods.** The method of analyzing data from current literature sources and the provided polyclinic database was used.

**Results.** Acute intestinal infections are a broad group of diseases, polyetiological and extremely diverse in their composition, epidemiology and clinical manifestations. One of the key classifications is the division of pathogens into bacterial and viral. At the moment, it is noted that among bacteria the main pathogens are salmonella and shigella. Among viral acute infections, rotaviruses and noroviruses are recognized as the leading etiological agents. According to statistical data, in the Arkhangelsk region there is a tendency to increase the incidence of acute intestinal infections among the entire population: in 2020, 4496 cases were registered, in 2021 and 2022 — 4347 and 5315 cases, respectively. It is cases with an unknown etiology that are rapidly increasing and prevail among all morbidity. In situations where the pathogen is known, the diseases most often recorded in the Arkhangelsk region were salmonellosis (351 cases in 2020, 186 cases in 2021, 190 cases in 2022), shigellosis (10 cases in 2020, 3 and 1 case in 2021 and 2022, respectively), rotavirus (in 2020 65% of the entire structure, in 2021 — 78.8%, in 2022 — 73.5%) and norovirus infection (in 2020 20.9% of cases, in 2021 — 13.6%, in 2022 — 19.1%). The average age of a patient with ACI is 36 years, children make up 9% of the total incidence.

**Conclusion.** Unfortunately, the diagnosis of pathogens of acute intestinal infections is at a fairly low level, so most often the etiology remains unknown. In cases where the pathogen can be identified, *Salmonella* spp. dominates among the bacteria that cause this group of diseases, rotaviruses and noroviruses dominate among viruses, and a mixed infection is increasingly observed, requiring carefully selected therapy.

**Keywords:** bacterial acute intestinal infections, viral acute intestinal infections, salmonella, rotavirus

**For citation:** Pozdeeva M. A., Tsvetkova Yu. S., Kashunina M. A. Structure of acute intestinal infections in the Arkhangelsk region from 2020 to 2022. A clinical case of a mixed form of acute intestinal infection. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 37-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.006>

**Conflict of interests.** Not declared.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) по-прежнему остаются одной из важнейших проблем практического здравоохранения. В РФ отмечается тенденция к росту заболеваемости ОКИ. В настоящее время значительно возросла роль гастроэнтеритов вирусной этиологии, особое место среди которых занимают рота- и норовирусы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год регистрируется более 1 млрд человек с острыми желудочно-кишечными болезнями, из которых 65-70% составляют дети [1].

В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» говорится, что ОКИ входят в число заболеваний с наибольшей экономической значимостью.

В общей структуре инфекционной заболеваемости на ОКИ приходится до 27%, то есть около 600 тысяч зарегистрированных случаев. Среди выделенных возбудителей преобладали норовирусы (примерно в 2 раза выше среднего многолетнего показателя) и ротавирусы. Также отмечается высокий уровень заболеваемости сальмонеллезом и шигиллезом (около 25 тысяч и около 3 тысяч случаев соответственно).

ОКИ — это большой спектр инфекционных заболеваний человека с фекально-оральным механизмом заражения, вызываемых патогенными и условно-патогенными бактериями и вирусами, протекающих с преимущественным поражением пищеварительного тракта в виде острого гастроэнтерита, энтероколита и колита с клиническими проявлениями в виде боли в животе,

рвоты, диареи, а при тяжелой степени инфекции — с явлениями токсикоза и эксикоза.

ОКИ характеризуются полиэтиологичностью, их структура определяется возрастом больных, эпидемиологической ситуацией и социально-экономическими условиями жизни.

В зависимости от причины выделяют бактериальные и вирусные кишечные инфекции. В структуре бактериальных ОКИ ведущими возбудителями являются сальмонеллы и шигеллы. Среди вирусных кишечных инфекций лидирующими этиологическими агентами признаны ротавирусы и норовирусы [2].

Сальмонеллез — острое инфекционное зооантропонозное заболевание, вызываемое *Salmonella* spp. семейства *Enterobacteriaceae* и характеризующееся разнообразными клиническими



проявлениями от бессимптомного носительства до тяжелого течения. В большинстве случаев протекает с преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтериты, колиты).

Заболеемость сальмонеллезом носит эпизодический характер (но возможны и крупные пищевые вспышки). Она чаще регистрируется среди детей раннего и дошкольного возраста. Источник инфекции — животные и человек (больные и бактерионосители). Необходимо отметить, что большую опасность несут животные-бактериовыделители. Основной путь распространения инфекции — пищевой, причем ведущим фактором передачи являются инфицированные продукты птицеводства — мясо кур, индеек, водоплавающих птиц и яйца. Наиболее частой формой является гастроэнтеритическая, характеризующаяся фебрильной лихорадкой, головной болью, ознобом, схваткообразной болью в животе, тошнотой, рвотой и диареей, имеющей вид «болотной тины» [3].

Шигеллез (бактериальная дизентерия) — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызванное бактериями *Shigella dysenteriae* семейства *Enterobacteriaceae* и характеризующееся симптомами общей интоксикации с преимущественным поражением дистального отдела толстой кишки. Заболевание встречается также в виде вспышек на предприятиях общественного питания и в образовательных учреждениях. Источниками заражения становятся больной шигеллезом и бактерионоситель. Путь передачи инфекции — пищевой, где факторами выступают молочные продукты, немытые овощи и фрукты. Также не исключаются водный и контактно-бытовой пути. Классическим вариантом течения можно назвать колитический, протекающий остро, с болью в низу живота или слева, больные отмечают позывы на дефекацию, приносящие кратковременное облегчение. Стул имеет включения слизи с прожилками крови. Отличительной чертой данной инфекции называют тенезмы и ложные позывы на дефекацию [4].

Ротавирусный гастроэнтерит — острый антропоноз, имеет фекально-

оральный механизм передачи, вызывается ротавирусами. Характерным является поражение желудочно-кишечного тракта с развитием гастроэнтерита в сочетании с дегидратацией. Ротавирусы относятся к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Ротавирусная инфекция распространена повсеместно, и ее источником является только человек с достаточно высоким содержанием вирусов в фекалиях. Пути распространения чаще всего выступают водный и контактно-бытовой. Стоит отметить, что ротавирусы становятся основной причиной ОКИ в странах, где не осуществляется специфическая профилактика в виде вакцинации. Инфекция заявляет о себе спорадическими случаями, групповыми и массовыми вспышками. Восприимчивость к ротавирусному гастроэнтериту всеобщая, но инфекция чаще встречается среди детей первых двух лет жизни и людей пожилого возраста. Характерна зимне-весенняя сезонность. Основные клинические проявления данной инфекции — интоксикационный и болевой абдоминальный синдромы, многократная рвота, диарейный синдром в виде водянистого пенистого желтого стула [5].

Норовирусный гастроэнтерит, вызванный возбудителем *Norwalk virus* семейства *Caliciviridae*, — острый высококонтагиозный антропоноз с фекально-оральным механизмом передачи, для которого характерно развитие гастрита, гастроэнтерита и синдрома дегидратации. Заболевание регистрируется в виде спорадических случаев, групповых и массовых вспышек, причем реальное число заболевших в 300 раз превышает число зарегистрированных. Больной или вирусовыделитель служит источником инфекции, распространение которой возможно водным, пищевым, контактно-бытовым путями. Факторы передачи — многие продукты питания. В клинической картине наблюдаются диарея и многократная рвота с развитием лихорадки до субфебрильных цифр [6].

Целью данного исследования было провести анализ структуры заболеваемости ОКИ в Архангельской области по данным официальных статистических источников и на основе данных из Приморской ЦРБ г. Архангельска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовался метод анализа данных актуальных литературных источников и предоставленная база данных Приморской ЦРБ г. Архангельска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно эпидемиологическим данным, в Архангельской области в 2020 г. зарегистрировано 4496 случаев заболевания ОКИ, в 2021 г. — 4347 случаев, в 2022 г. — 5315 случаев. Показатель заболеваемости ОКИ на 100 тыс. населения в 2020 г. составил 408,6; в 2021-м — 397,9; в 2022-м — 490,9. В 2020 г. среди всех ОКИ удельный вес ОКИ неустановленной этиологии составил 67,7%, в 2021-м — 56,2%, в 2022-м — 61,0%. Показатель заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии в 2022 г. в Архангельской области вырос на 33,9% по сравнению с 2021 г. и составил 299,5 на 100 тысяч населения, что выше среднероссийского показателя в 1,5 раза (193,5 на 100 тысяч населения).

В 2020 г. в Архангельской области был установлен 351 случай сальмонеллеза, в 2021-м — 186, в 2022-м — 190 случаев.

Бактериальная дизентерия была обнаружена у десяти больных по Архангельской области в 2020 г., у трех — в 2021 г., у одного — в 2022 г.

В структуре ОКИ установленной этиологии в 2020 г. 65,0% приходится на ротавирусную инфекцию, в 2021-м — 78,8%, в 2022-м — 73,5%. На норовирусную инфекцию в 2020 г. приходится 20,9%, в 2021-м — 13,6%, в 2022-м — 19,1% (рис. 1).

Нами были рассмотрены 243 случая ОКИ среди жителей Архангельской области. Возрастной диапазон больных был от 8 лет до 91 года, средний возраст составил 36 лет. Дети составляют 9% всех случаев.

По данным нашего исследования, этиологическая структура ОКИ сложилась следующая:

- неустановленной этиологии — 154 человека (63%);
- сальмонеллез — 17 человек (7%);
- шигеллез — 1 человек (< 1%);
- ротавирусная инфекция — 24 человека (10%);
- норовирусная инфекция — 7 человек (3%);
- другие ОКИ установленной этиологии — 25 человек (10%);

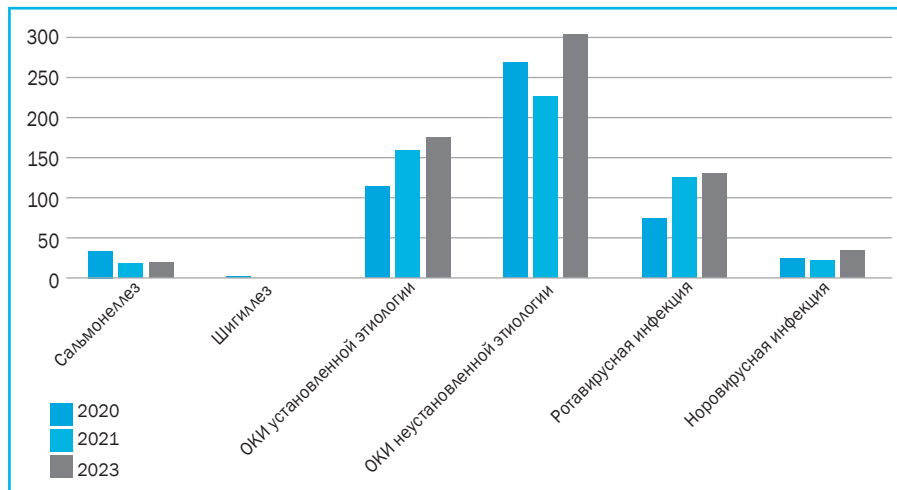


Рис. 1. Динамика заболеваемости ОКИ среди совокупного населения Архангельской области за 2020-2022 гг. (на 100 тысяч населения) [предоставлено авторами] / Dynamics of the incidence of acute intestinal infections among the total population of the Arkhangelsk region for 2020-2022 (per 100 thousand population) [provided by the authors]

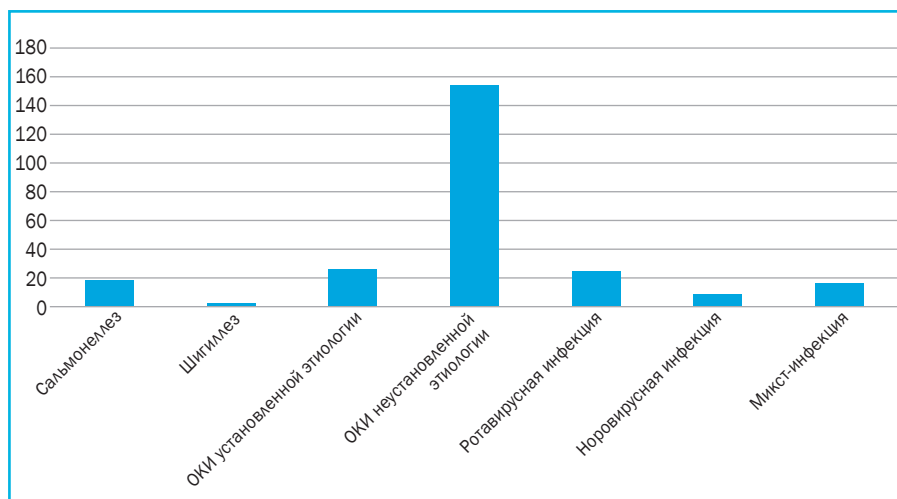


Рис. 2. Структура ОКИ на примере конкретных клинических случаев [предоставлено авторами] / The structure of acute intestinal infections using the example of specific clinical cases [provided by the authors]

• микст-инфекция — 15 человек (6%) (рис. 2).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКСТ-ФОРМЫ ОКИ

Проанализировав данные Приморской ЦРБ Архангельска, мы заинтересовались клиническим случаем смешанной формы кишечной инфекции.

Пациентка, 29 лет, обратилась за медицинской помощью с жалобами на субфебрильную температуру до 37,7 °С, головную боль, слабость, снижение трудоспособности, частый жидкий стул.

Род занятий — мойщица посуды в кофейне.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Из истории болезни известно, что пациентка первоначально обращалась за медицинской помощью к терапевту. Температура была 37,8 °С.

В общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз до  $20 \times 10^9$ , сегментоядерные клетки составили 84%, эозинофилы — 4%, количество лимфоцитов составило 12%, скорость оседания эритроцитов была повышена до 25 мм в час. В общем анализе мочи выявлена про-

теинурия 0,33 г/л. Терапевт назначал пациентке жаропонижающие, активированный уголь по 2 таблетки 4 раза в день, но температура не снижалась, стул оставался жидким и частым. Терапевт направил пациентку к инфекционисту.

При осмотре состояние было расценено как средней степени тяжести: температура — 37,7 °С, слизистая ротоглотки чистая. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений — 18 в минуту. Подчелюстные лимфоузлы — до 2 см, безболезненные при пальпации. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений — 94 удара в минуту.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Селезенка и печень не увеличены. Отеков не было, симптом поколачивания по поясничной области был отрицательный. Мочеиспускание не нарушено. Стул кашицеобразный, 8 раз в день. Менингеальные симптомы отрицательные.

Эпидемиологический анамнез: женщина контактировала в семье с больным мужем. Муж работает сварщиком.

Диагностика: бактериологическим методом были выделены *Shigella sonnei* и *Klebsiella*.

Клинический диагноз: «ОКИ, микст-форма: бактериальная дизентерия и клебсиеллезная инфекция средней степени тяжести».

Назначено дробное обильное питье, щадящая диета, ципрофлоксацин — 2 раза в день, Фильтрум — по 2 таблетки 4 раза в день 5 дней, дротаверин (0,04) — по одной таблетке 3 раза в день в течение недели, бифидумбактерин — по одной дозе 3 раза в день за 30 минут до еды.

Динамика на фоне лечения положительная: жалоб женщина не предъявляет, состояние удовлетворительное, температура — 36,8 °С, стул оформленный, два раза в день. Показатели у пациентки нормализовались. Были выполнены контрольные бактериологические исследования, после чего она была выписана под диспансерное наблюдение в течение 3 месяцев, поскольку пациентка входит в декретированную группу, с рекомендациями соблюдать гигиенические навыки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После изучения структуры ОКИ у жителей Архангельской области

по данным официальных статистических источников за 2020–2022 гг. и Приморской ЦРБ Архангельска за 2020–2021 гг. сделаны следующие выводы:

1. ОКИ неустановленной этиологии по-прежнему находятся на первом месте по количеству случаев в структуре ОКИ в Архангельской области, что говорит о недостаточном уровне диагностики.

2. Среди бактериальных ОКИ ведущим остается сальмонеллез.

3. Вирусные инфекции характеризуются высоким удельным весом в структуре ОКИ установленной этиологии. Ведущими этиологическими агентами остаются ротавирусы, но также отмечается увеличение числа пациентов с подтвержденной норовирусной инфекцией.

4. Среди рассмотренных клинических случаев значительную часть (15%) заняли пациенты с подтвержденной микст-формой кишечной инфекции, что играет немаловажную роль в подборе правильной терапии пациента. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Концепция статьи — Поздеева М. А.

Разработка дизайна исследования — Поздеева М. А.

Написание текста — Кашунина М. А., Цветкова Ю. С.

Сбор и обработка материала — Кашунина М. А., Цветкова Ю. С.

Анализ материала — Кашунина М. А., Цветкова Ю. С.

Редактирование — Кашунина М. А., Цветкова Ю. С.

Утверждение окончательного варианта статьи — Поздеева М. А., Кашунина М. А., Цветкова Ю. С.

#### Contribution of authors:

Development of the study design — Pozdeeva M. A.

Text writing — Kashunina M. A., Tsvetkova Yu. S.

Collection and processing of material — Kashunina M. A., Tsvetkova Yu. S.

Analysis of the material — Kashunina M. A., Tsvetkova Yu. S.

Editing — Kashunina M. A., Tsvetkova Yu. S.

Approval of the final version of the article — Pozdeeva M. A., Kashunina M. A., Tsvetkova Yu. S.

#### Литература/References

1. Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей: учебник. Под ред. В. Ф. Учайкина, О. В. Шамшевой. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 920 с.  
*Uchaykin V. F. Infectious diseases in children: textbook. Edited by V. F. Uchaykin,*

O. V. Shamsheva. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 920 p. (In Russ.)

2. Орлова С. Н., Баликин В. Ф., Шибачева Н. Н., Копышева Е. Н., Рябчикова А. А., Варникова О. Р., Тезикова И. В., Лебедев С. Е. Острые кишечные инфекции в практике участкового педиатра и терапевта. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2011. 102 с.

*Orlova S. N., Balikin V. F., Shibacheva N. N., Kopysheva E. N., Ryabchikova A. A., Varnikova O. R., Tezikova I. V., Lebedev S. E. Acute intestinal infections in the practice of a local pediatrician and therapist. Ivanovo: State Educational Institution of Higher Professional Education IvSMA Roszdrav, 2011. 102 p. (In Russ.)*

3. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у взрослых». [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700_2). National Infectious Diseases Scientific Society. Clinical guidelines "Salmonellosis in adults". (In Russ.)

4. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации «Шигеллез у взрослых». [https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/04/kr\\_shigellez.pdf](https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/04/kr_shigellez.pdf). National Infectious Diseases Scientific Society. Clinical guidelines "Shigellosis in adults". (In Russ.)

5. Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» и Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». Клинические рекомендации «Ротавирусный гастроэнтерит у детей». [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/755\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/755_1).

International public organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases" and Interregional public organization "Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and Leningrad Region". Clinical guidelines "Rotavirus gastroenteritis in children". (In Russ.)

6. Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» и Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». «Норовирусный гастроэнтерит у детей». <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2021/05/NVI-12.05.21.pdf>. International public organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases" and Interregional public organization "Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and Leningrad Region". "Noroviral gastroenteritis in children". (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Поздеева Мария Анатольевна, к.м.н.,** доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; [safrmash@yandex.ru](mailto:safrmash@yandex.ru)

**Цветкова Юлия Сергеевна, студентка** 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; [yulya\\_tsvetkova\\_02@mail.ru](mailto:yulya_tsvetkova_02@mail.ru)

**Кашунина Мария Александровна, студентка** 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; [mashakashynina@mail.ru](mailto:mashakashynina@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Mariya A. Pozdeeva, Cand. of Sci. (Med.),** Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; [safrmash@yandex.ru](mailto:safrmash@yandex.ru)

**Yuliya S. Tsvetkova, 5th year student from the** faculty of medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; [yulya\\_tsvetkova\\_02@mail.ru](mailto:yulya_tsvetkova_02@mail.ru)

**Mariya A. Kashunina, 5th year student from the** faculty of medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; [mashakashynina@mail.ru](mailto:mashakashynina@mail.ru)

Поступила/Received 02.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 02.05.2024

Принята в печать/Accepted 06.05.2024



## Значение экспериментальных заражений в изучении инфекционных заболеваний. Опыт отечественных ученых

О. Ю. Леонтьева<sup>1</sup> ✉

Д. А. Шанина<sup>2</sup>

Ю. С. Трусова<sup>3</sup>

И. М. Кобелев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [lou1956@yandex.ru](mailto:lou1956@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1733-191X>

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [dasha\\_nesterova\\_20@mail.ru](mailto:dasha_nesterova_20@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-6468-2261>

<sup>3</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, [yuliya\\_trusova02@mail.ru](mailto:yuliya_trusova02@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-1653-6614>

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, [ivan\\_kobelev\\_2017@mail.ru](mailto:ivan_kobelev_2017@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9414-4595>, eLibrary SPIN: 4111-9474

### Резюме

**Введение.** Одни из самых трагических страниц в истории человечества связаны с периодами эпидемического и пандемического распространения инфекционных заболеваний. В процессе изучения новых инфекций врачами и учеными применялись разнообразные методы анализа, некоторые из них были сопряжены с риском для жизни и здоровья не только самих исследователей, но и окружающих людей.

**Цель работы.** Оценить важность и значимость экспериментальных заражений в изучении инфекционных процессов.

**Материалы и методы.** Использовался метод анализа данных литературных источников. В качестве материала исследования выступили наиболее современные научные публикации, доступные на платформах elibrary.ru, Scholar.ru и др.

**Результаты.** Исследовательская работа отечественных ученых по изучению инфекционных заболеваний поражает своей значимостью не только для отечественной, но и мировой истории. Так, Данила Самойлович в процессе своей экспериментальной работы определил эффективный способ дезинфекции (окуривание) при эпидемии чумы в Москве в 1771 г.; Степан Андреевский в 1788 г. через самозаражение подтвердил, что вакцинация поможет преодолеть эпидемию сибирской язвы, Г. Н. Минх в 1874 г. через самозаражение определил, что пациенты больны возвратным, а не сыпным тифом; Д. К. Заболотный доказал эффективность вакцинации от холеры на своем примере; З. В. Ермольева доказала, поставив эксперимент на себе, что некоторые холероподобные вибрионы, находясь в кишечнике человека, могут превращаться в истинные холерные вибрионы, вызывая заболевание – холеру; М. П. Чумаков в составе экспедиции в 1937 г. определил возбудителя клещевого энцефалита, установил переносчика вируса, антигенные свойства штаммов и характерные признаки болезни, в последующем, в 1959 г., он совместно с А. А. Смородинцевым доказал безопасность вакцинирования штаммами А. Б. Сэбина против полиомиелита; В. А. Знаменский во второй половине 1950-х через самозаражение подтвердил, что возбудителем дальневосточной скарлатино-подобной лихорадки является *Yersinia pseudotuberculosis*; М. С. Балаян через самозаражение открыл вирусный гепатит Е в 1981 г.

**Заключение.** В истории профилактической медицины опыты самозаражения стали яркой иллюстрацией борьбы с инфекционными заболеваниями, т. к. в целом многовековая борьба человечества с инфекционными болезнями представляет собой историю мужества, борьбы и самопожертвования. Представленные в статье истории людей, преследовавших высокие цели спасения сотен и тысяч жизней, восхищают мужеством и самопожертвованием.

**Ключевые слова:** опыт, эксперимент, заражение, чума, холера, гепатит, псевдотуберкулез, возвратный тиф, сибирская язва, полиомиелит

**Для цитирования:** Леонтьева О. Ю., Шанина Д. А., Трусова Ю. С., Кобелев И. М. Значение экспериментальных заражений в изучении инфекционных заболеваний. Опыт отечественных ученых. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 42–47. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.007>

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

# The importance of experimental infections in the study of infectious diseases. experience of domestic scientists

Olga Yu. Leonteva<sup>1</sup> ✉

Darya A. Shanina<sup>2</sup>

Yuliya S. Trusova<sup>3</sup>

Ivan M. Kobelev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [lou1956@yandex.ru](mailto:lou1956@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1733-191X>

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [dasha\\_nesterova\\_20@mail.ru](mailto:dasha_nesterova_20@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-6468-2261>

<sup>3</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, [yuliya\\_trusova02@mail.ru](mailto:yuliya_trusova02@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-1653-6614>

<sup>4</sup> St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia, City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg, Russia, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia, [ivan\\_kobelev\\_2017@mail.ru](mailto:ivan_kobelev_2017@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9414-4595>, eLibrary SPIN: 4111-9474

## Abstract

**Background.** Some of the most tragic pages in human history are associated with periods of epidemic and pandemic spread of infectious diseases. In the process of studying new infections, doctors and scientists used a variety of analysis methods, some of which were associated with a risk to the life and health of not only the researchers themselves, but also those around them.

**Objective.** Assess the importance and significance of experimental infections in the study of infectious processes.

**Materials and methods.** The method of analyzing data from literary sources was used. The research material was the most modern scientific publications available on the platforms elibrary.ru, Scholar.ru, etc.

**Results.** The research work of domestic scientists on the study of infectious diseases is striking in its significance not only for domestic but also world history. Thus, Danila Samoilovich, in the process of his experimental work, determined an effective method of disinfection (fumigation) during the plague epidemic in Moscow in 1771; Stepan Andreevsky in 1788, through self-infection, confirmed that vaccination would help overcome the anthrax epidemic, G. N. Minch in 1874 determined through self-infection that patients were suffering from relapsing fever, not typhus; D. K. Zabolotny proved the effectiveness of cholera vaccination by his own example; Z. V. Ermolyeva proved through an experiment on herself that some cholera-like vibrios, while in the human intestine, can turn into true cholera vibrios, causing the disease cholera; M. P. Chumakov, as part of an expedition in 1937, identified the causative agent of tick-borne encephalitis, established the carrier of the virus, the antigenic properties of the strains and the characteristic signs of the disease; subsequently, in 1959, he, together with A. A. Smorodintsev proved the safety of vaccination with A. B. strains. Sabina against polio; V. A. Znamensky in the second half of the 50s. through self-infection, confirmed that the causative agent of Far Eastern scarlet-like fever is *Y. pseudotuberculosis*; M. S. Balayan discovered viral hepatitis E through self-infection in 1981.

**Conclusion.** In the history of preventive medicine, experiments with self-infection have become a vivid illustration of the fight against infectious diseases, because Overall, humanity's centuries-long struggle against infectious diseases is a story of courage, struggle and self-sacrifice. The stories of the people presented in the article admire their courage and self-sacrifice, pursuing lofty goals in the form of saving hundreds and thousands of people's lives.

**Keywords:** experience, experiment, infection, the plague, cholera, hepatitis, pseudotuberculosis, typhus recurrens, anthrax, poliomyelitis.

**For citation:** Leonteva O. Yu., Shanina D. A., Trusova Yu. S., Kobelev I. M. The importance of experimental infections in the study of infectious diseases. experience of domestic scientists. Lechaschi Vrach. 2024; 11 (27): 42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.007>

**Conflict of interests.** Not declared.

Более 3,5 млрд лет назад бактерии и вирусы стали принимать активное участие в биоценозе нашей планеты, создавая подходящие условия для жизни. Прочно связанные с колыбелью мира, они оказывают как положительное, так и отрицательное влияние на жизнь человека. Одни из самых трагических страниц в истории человечества связаны с периодами эпидемического и пандемического распространения инфекционных заболеваний. Какие-то из них канули в Лету, но на месте старых инфекционных агентов появляются новые, мутировавшие, и пока что данная тенденция сохраняется. Инфекционные заболевания оказали колоссальное влияние на историю нашей страны и эволюцию человечества.

Действия врачей при проведении научно-исследовательских работ разнообразны, однако некоторые из них опасны и сопряжены с риском для здоровья и жизни окружающих. Медицина хранит истории врачей, погибавших при испол-

нении своего долга, но существовали и те, кто сознательно заражал себя или наносил себе вред, чтобы проверить гипотезу экспериментом.

Целью настоящего исследования было оценить важность и роль экспериментальных заражений в изучении инфекционных процессов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовался метод анализа данных литературных источников. В качестве материала исследования были отобраны наиболее современные научные публикации, доступные на платформах elibrary.ru, Scholar.ru и др.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из первых опытов, широко известных в наши дни, является эксперимент Даниила Самойловича, подтвердивший, что возбудителем чумы является живой микроорганизм.

Эпидемия чумы в Москве началась в 1771 г. [1]. Ситуацию усугубляли народные волнения в связи с повышением цен, людям приходилось обеспечивать себя продуктами и одеждой, но в итоге ее сжигали. Целителей обвиняли, что они «морят людей в карантинах». В это время Данила Самойлович, врач Симонова монастыря, пытался найти способ справиться с чумой, размышляя не только над методами излечения, но и поиском новых методов обеззараживания одежды и помещений: помимо утвари, также активно сжигались «заразные» дома.

Ежедневно поступало 100 человек, нуждавшихся в осмотре, но прикасаться к больному было нельзя для безопасности врача. Для определения пульса прибегали к следующей мере — измеряли его через табачный лист. Однако пациентов было настолько много, что табачных листьев не хватало и личная безопасность не соблюдалась.

Чуму лечили симптоматически: карбункулы и бубоны обрабатывали с помощью компрессов, чтобы те отслаивались от кожи и лопались. Данила вспоминал, что зачастую, делая разрезы чумных бубонов и выжимая из них гной, он постоянно пачкал пальцы, а значит, имел дело с чумным ядом, который затем оказывался в его карманах. В дальнейшем Самойловичу пришла неожиданная идея: «Возможно, погружая пальцы в яд, вирулентность которого ослаблена доброкачественным гноем, или имея при себе инструменты, которые также погружались в этот гной, я подвергался своего рода инокуляции? Между тем мои помощники, накладывая припарки и прикасаясь к незрелым бубонам, содержащим гной еще неослабленной силы, отважно подвергались всей ярости врага, принесшего им гибель» [1].

Студенты-медики, участвовавшие в экспериментах Самойловича, а именно Степан Цветков, Алексей Назаров и Алексей Смирнов, погибли. Данила предположил, что они взаимодействовали с неослабленным штаммом чумы. Данная догадка принесла ему известность в науке.

Вскоре Самойлович начал экспериментировать на себе: обрабатывал чумную одежду разными средствами и носил ее. После долгих и упорных опытов он выбрал метод окуливания помещений и вещей смесью, в состав которой входили сера и селитра. В процессе экспериментов лекарь надышался смесью до такого состояния, что лицо посинело, волосы выпали, а руки навсегда остались изуродованы ожогами [1].

Чтобы проверить эффективность эксперимента, государством было выделено 7 заключенных, которых поместили в чумной дом, где были развешаны вещи из различного материала с гноем и кровью зараженных чумой. При этом Самойлович окуливал дома около 8 раз. Затем осужденные надевали вещи и ходили в них 2 недели безвылазно, находясь в доме, после чего их переводили в следующий окуранный дом. В нем они находились еще 15 дней. На удивление все остались живы и здоровы. После этого власти Москвы в ноябре 1771 г. начали проводить дезинфекцию чумных домов, окуливать кварталы города в целях обеззараживания [1].

Благодаря упорству Данилы Самойловича удалось за короткий срок справиться с эпидемией чумы. Стоит отметить, что он смог интуитивно определить наилучший способ дезинфекции: чумная палочка погибает при повышенных температурах, а не из-за воздействия окуливающей смеси [1].

1783–1785 гг. знаменуются эпидемией сибирской язвы в Оренбургской губернии. Болезнь стремительно набирала обороты как среди животных, так и среди людей. Больные покрывались язвами и мучительно погибали. Тогда было решено послать экспедицию в марте 1786 г., в состав которой входили Борнеман, Вальтер, С. С. Андреевский и В. Г. Жуковский [2].

Василий Жуковский и Степан Андреевский объезжали села, вскрывали трупы животных, изучая поврежденные органы. Ученые выдвигали множество догадок о пути распространения страшной болезни. Ввиду разногласий Степан решил заразить себя, чтобы понять причины «заразы» и ощутить этапы ее течения [2]. В июле 1788 г. Андреевский в присутствии городничего Ивана фон Швейгофера, судьи Николая Оловянного и коллеги Василия Григорьевича Жуковского взял гной из язвы зараженного, смочил нитку, надрезал область своего локтя, приложил материал и замотал. Болел испытатель тяжело. Сначала он самостоятельно описывал свое самочувствие, а по мере ухудшения состояния этим стал заниматься Жуковский. Степан рисковал жизнью, но его коллега не дал ему умереть. Врачевали неизвестную хворь припарками и примочками, кровопусканием. Степан Семенович из данной битвы вышел победителем. Врачи приступили к вакцинации всего населения, а новой болезни дали название — сибирская язва. Его придумал сам Андреевский [3].

Тогда сделали вывод, что сибирская язва — это инфекционное заболевание с антропозоонозным механизмом передачи и побороть ее может вакцинация [3].

25 апреля 1874 г. в Одессе Григорий Николаевич Минх провел знаменитый эксперимент на собственном теле — заражение кровью больного возвратным тифом. Он сделал надрез на запястье руки стеклом пробирки, где хранилась зараженная кровь... Первый приступ у ученого начался через несколько дней, а в какой-то момент он даже засомневался: точно ли это тиф? Заболевание протекало тяжело, но Минх отказывался от попыток своего приятеля О. О. Мочутковского помочь ему приступить к лечению. Он считал, что заразу можно изучить только в ее обычном течении, без лечения. Чуть не погибнув во время третьего приступа, лекарь стал поправляться, продолжая свои наблюдения. Обнаружив у себя в крови «спиралли», Г. Н. Минх убедился в том, что это возвратный, а не сыпной тиф, и изучил в последующем возбудителя вне организма больного. Вакцинациями на себе Григорий Николаевич доказал, что кровь больных возвратным тифом заразна [4].

В 1892 г. в Санкт-Петербурге в пятый раз за двадцать лет возникла вспышка холеры, а в 1893 г. в Киеве студент-медик Даниил Кириллович Заболотный исследовал возбудитель болезни — холерный вибрион, чтобы доказать возможность прививки против холеры. Предметом научного интереса Д. К. Заболотного оказалось изучение влияния возбудителя холеры на сусликов, так как данные животные имеют высокую чувствительность к холерному вибриону [5]. Вакцинируя сусликов через рот, ученый добился невосприимчивости животных к инфекции. Результаты исследований были опубликованы в 1893 г. в Южнорусской медицинской газете под названием «Опыты заражения и иммунизации сусликов против холерного вибриона» [5]. Полученных данных оказа-



лось мало, требовалось экспериментальное подтверждение, поэтому ученый провел клинические испытания на себе.

Д. К. Заболотный вместе с помощником проректора Казанского университета Иваном Григорьевичем Савченко иммунизировали себя в течение 20 дней. А затем после трехдневного перерыва провели ревакцинацию, выпивая культуру убитых холерных микробов, после чего в присутствии профессоров В. В. Подвысоцкого и Ф. А. Леша приняли по 0,1 мл культуры живых вирулентных вибрионов холеры [5]. Ученые не заболели! Данный эксперимент, помимо значительного теоретического интереса, перевел вопрос изучения вакцинации против грозного заболевания в практическую область.

Зинаида Виссарионовна Ермольева — одна из знаменитых советских женщин-ученых пережила многое: эпидемию холеры в СССР, эксперименты на себе с лекарствами, а затем — создание советского варианта пенициллина и избавление миллионов человек от гибели.

В 1939 г. началась пандемия холеры в Афганистане, поэтому были организованы профилактические мероприятия для сужения ареала проникновения инфекции в среднеазиатские регионы. В Ташкент отправилась группа специалистов во главе с Ермолевой. В Ташкентском институте она получила новый комбинированный бактериофаг против четырех заболеваний — холеры, сальмонеллеза, дифтерии и тифа, благодаря чему были спасены сотни жизней.

Д. К. Заболотный смог определить значение холерного вибриона в развитии холеры, тем не менее никто не знал, как он может вызывать кишечные заболевания. Зинаида Виссарионовна решила эту проблему, проведя эксперимент на себе: после нейтрализации желудочного сока содой она приняла 1,5 млрд микробных тел холероподобных вибрионов. Спустя 18 часов у нее развилось расстройство кишечника, но уже через 24 часа наблюдалась клиника холерной патологии. В описании своего эксперимента она отмечает: «Опыт, который едва не кончился трагически, доказал, что некоторые холероподобные вибрионы, находясь в кишечнике человека, могут превращаться в истинные холерные вибрионы, вызывающие заболевание» [6].

Михаил Петрович Чумаков родился в деревне Ивановка Тульской губернии. Окончив сельскую школу в 1927 г., он поступил в Московский медицинский институт, который окончил в 1931 г. Трудовую деятельность Михаил Петрович начал в вакцинно-сывороточной лаборатории Военно-санитарного управления Рабоче-Крестьянской Красной Армии под руководством профессора Ивана Михайловича Великанова [7]. В 1936 г. он перешел на работу в филиал вирусов Института микробиологии РАН, который возглавлял Л. А. Зильбер.

В 1937 г. М. П. Чумаков отправился в экспедицию, во главе которой был Зильбер, на Дальний Восток для анализа природы летального острого весенне-летнего инфекционного заболевания [7].

В результате работы данной экспедиции:

- а) был открыт возбудитель заболевания;
- б) установлено, что люди заболевают после укуса клеща,
- т. е. был открыт переносчик вируса;
- в) разработаны методы неспецифической и серологической профилактики заболевания.

М. П. Чумаков дал более точное название болезни — «клещевой энцефалит», ныне признанное во всем мире.

В процессе вскрытия зараженного энцефалитом 29 июня 1937 г. Михаил Петрович заразился сам. Данная болезнь необратимо отразилась на ученом: потеря слуха, паралич правой руки и мышц шеи. После выздоровления Чумаков снова начал активную жизнь и работу. Даже страшный недуг он применил в научной деятельности — в последние годы жизни профессор решил, что после своей смерти его органы должны быть исследованы на вирус клещевого энцефалита, и сотрудники выполнили просьбу знаменитого ученого [7].

Благодаря Чумакову мир узнал о характере хронического клещевого энцефалита, был открыт возбудитель заболевания и антигенные свойства штаммов вируса, а также характерные признаки болезни на разных стадиях [7].

В СССР первые вспышки полиомиелита начались в 1949 г. в Прибалтике, Казахстане и Сибири. Однако незадолго до этого, в 1945 г., Михаил Петрович Чумаков провел исследования данного заболевания. Ученый полагал, что полиомиелит представляет страшную опасность для людей, и просил руководство страны создать отдел по борьбе с ней. К сожалению, ему не дали положительного ответа, и в 1946 г. вместе с коллегами он отправился в заграничную командировку в США. Именно в Америке и началось его сотрудничество с Сэйбином [5].

В 1955 г. Михаилу Петровичу все-таки выделили институт для исследования полиомиелита, и он моментально принялся за работу. В 1956 г. М. П. Чумаков, А. А. Смородинцев, М. К. Ворошилов во время поездки в Соединенные Штаты познакомились с работами коллег по изучению полиомиелита — Д. Солка, А. Б. Сэйбина, Х. Копровски, Д. Бодиана, Д. Л. Мельника. Итогом командировки стало длительное сотрудничество советских и американских ученых в решении проблемы данного заболевания.

С 1957 по 1958 гг. Чумаков сделал великую научную работу, по результатам которой в 1959 г. были совершены крупные испытания и многочисленное использование живой вакцины А. Б. Сэйбина. Данные штаммы детально исследовались М. П. Чумаковым и А. А. Смородинцевым, которые доказали минимальное сенсибилизирующее действие при пероральной иммунизации специально отобранных детей [5].

Смородинцев обнаружил отсутствие увеличения патогенности штаммов Сэйбина в ряде последовательных пассажей через желудочно-кишечный тракт неиммунных детей. К концу 1959 г. в СССР были массово вакцинированы 15 млн человек. Министерство здравоохранения издало приказ о проведении в 1960 г. прививок оральной полиовирусной вакциной (ОПВ) всего населения страны в возрасте от 2 мес до 20 лет. Самый важный результат, которого добился М. П. Чумаков, — это международное признание штаммов Сэйбина вакцинными. Все документы по производству ОПВ были представлены в ВОЗ, на ее базе были выдвинуты требования к их изготовлению, которые остались неизменными по сей день [5].

Наряду с этим в России появилась новая угроза для здоровья населения. Во второй половине 1950-х на Дальнем Востоке среди военнослужащих возникли крупные эпидемические вспышки неизвестного заболевания, которое называли дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСЛ). Группа

военно-морских врачей, в состав которой входил небезызвестный В. А. Знаменский, наблюдала за распространением заболевания. Были начаты интенсивные целенаправленные поиски возбудителя. Бактериологические исследования позволили выделить *Y. pseudotuberculosis* из фекалий множества больных. Были получены и иммунологические доказательства природы болезни.

Все это позволило В. А. Знаменскому и А. К. Вишнякову направить в научный журнал статью, в которой они представили свои материалы о псевдотуберкулезной этиологии ДСЛ. Однако отклика среди коллег данная статья не получила и вызвала лишь резкую критику со стороны ряда московских ученых. После выезда из эндемичного района было принято окончательное решение данного вопроса — В. А. Знаменский пошел на героический поступок — самозаражение штаммом *Y. pseudotuberculosis*. Ученый принял внутрь около трех млрд живых микробных клеток, выделенных у больных. Через несколько дней он заболел. Болезнь имела типичную клиническую картину ДСЛ, что подтверждалось лабораторными исследованиями. При бактериологическом обследовании больного в разных лабораториях Ленинграда из фекалий и слизи из зева были выделены штаммы *Y. pseudotuberculosis*, в сыворотке крови наблюдалось нарастание титра антител к псевдотуберкулезному микробу в разведениях от 1:320 (на 6-й день болезни) до 1:5120 (на третьей неделе) [8].

Таким образом, окончательный вывод о псевдотуберкулезной природе болезни был получен в ходе опыта самозаражения В. А. Знаменским. Данный опыт позволил определить, что возбудителем инфекции является *Y. pseudotuberculosis*, что в последующем было признано медицинской общественностью нашей страны и зарубежья.

Медицина стремительно развивалась не только в мирное, но и в военное время. Так, у советских военных во время войны в Афганистане стали регистрироваться необычные случаи желтухи, которые не могли быть связаны с гепатитом А. Желтуха наблюдалась у солдат с иммунитетом к данной инфекции. Исследованием данного феномена занялся Михаил Суренович Балаян. Он предположил: если иммунитет против гепатита А не защитил военных, значит, это какая-то новая форма гепатита. Чтобы доказать свою теорию, он провел опыт по самозаражению [9].

12 августа 1981 г. Балаян выпивает стакан кефира, в котором был растворен экстракт фекалий от 9 военнослужащих, болеющих неизвестной формой гепатита. В результате на 37-й день после заражения развились диспепсические симптомы и боли в животе. На 43-й день были зафиксированы темная моча, обесцвеченный стул, иктеричность склер и увеличение размеров печени. По результатам лабораторных исследований удалось выявить высокий уровень аланиновой (3011 МЕ/л) и аспарагиновой аминотрансферазы (1165 МЕ/л). На протяжении следующих 25 дней симптомы постепенно нормализовались, общее состояние М. С. Балаяна и биохимические показатели улучшились. Лабораторное исследование материалов, полученных на 28-й, 43-й, 44-й и 45-й дни после заражения в процессе экспериментальной инфекции, позволило исключить причастность вирусов гепатитов А и В. С помощью иммуноэлектронной микроскопии в пробах стула были обнаружены вирусные частицы округлой формы, диаметром 30–34 нм, эксаэдрической симметрии. Благодаря

М. С. Балаяну был открыт вирусный гепатит Е, что позволило приступить к созданию новых методов специфической лабораторной диагностики и изучению свойств данного вируса [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В истории профилактической медицины опыты самозаражения стали яркой иллюстрацией борьбы с инфекционными заболеваниями, т. к. в целом многовековая борьба человечества с инфекциями представляет собой историю мужества и самопожертвования. Ученые, о которых рассказано в статье, восхищают своей храбростью и самопожертвованием, преследуя высокие цели в виде спасения сотен и тысяч жизней людей. Их героизм не будет забыт поколениями, избежавшими серьезных инфекционных вирусных и паразитарных заболеваний. ЛВ

### Вклад авторов:

Концепция статьи — Леонтьева О. Ю.

Концепция и дизайн исследования — Леонтьева О. Ю.

Написание текста — Шанина Д. А., Трусова Ю. С.

Сбор и обработка материала — Шанина Д. А., Трусова Ю. С.

Анализ материала — Шанина Д. А., Трусова Ю. С.

Редактирование — Кобелев И. М.

Утверждение окончательного варианта статьи — Леонтьева О. Ю., Шанина Д. А., Трусова Ю. С., Кобелев И. М.

### Contribution of authors:

Concept of the article — Leontyeva O. Yu.

Study concept and design — Leontyeva O. Yu.

Text development — Shanina D. A., Trusova Yu. S.

Collection and processing of material — Shanina D. A., Trusova Yu. S.

Analysis of the material — Shanina D. A., Trusova Yu. S.

Editing — Kobelev I. M.

Approval of the final version of the article — Leontyeva O. Yu., Shanina D. A., Trusova Yu. S., Kobelev I. M.

### Литература/References

1. Малинникова Е. Ю., Михайлов М. И. Гепатит Е (история изучения). Мир вирусных гепатитов. 2015; 2: 6–12.  
*Malinnikova E. Yu., Mikhailov M. I. Hepatitis E (history of study). Mir virusnykh gepatitov. 2015; 2: 6–12. (In Russ.)*
2. Заразить себя и выжить. Как два врача, рискуя жизнью, спасли от эпидемии сибирской язвы целый город. Фонтанка.ру. 2023. [Обновлено 23 июля 2023; процитировано 12 апреля 2024]. Доступно: <https://www.fontanka.ru/2023/07/23/72518096/>.  
*Infect yourself and survive. How two doctors, risking their lives, saved an entire city from an anthrax epidemic. Fontanka.ru; 2023. [updated July 23, 2023; cited April 12, 2024]. Available: <https://www.fontanka.ru/2023/07/23/72518096/>. (In Russ.)*
3. Степан Андреевский: врач, открывший страшную болезнь. Милосердие.ру; 2023. [обновлено 3 февраля 2023; процитировано 12 апреля 2024]. Доступно: <https://www.miloserdie.ru/article/stepan-andreevskij-vrach-otkryvshij-strashnuyu-bolezn/>.  
*Stepan Andreevsky: the doctor who discovered a terrible disease. Miloserdie.ru; 2023. [updated February 3, 2023; cited April 12, 2024]. Available: <https://www.miloserdie.ru/article/stepan-andreevskij-vrach-otkryvshij-strashnuyu-bolezn/>. (In Russ.)*

4. Кнопов М. Ш., Тарануха В. К. Профессор Г. Н. Минх — видный отечественный инфекционист и патологоанатом (к 180-летию со дня рождения). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (3): 167.  
*Knopov M. Sh., Taranukha V. K. Professor G. N. Minkh — a prominent domestic infectious disease specialist and pathologist (on the 180th anniversary of his birth). Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2016; 21 (3): 167. (In Russ.)*
5. Лян Н. А. Михаил Петрович Чумаков 1 (14) ноября 1909 г. — 11 июня 1993 г. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016; 3 (46): 6-7.  
*Liang N. A. Mikhail Petrovich Chumakov November 1 (14), 1909 — June 11, 1993. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2016; 3 (46): 6-7. (In Russ.)*
6. Каспрук Л. И., Снасасова Д. М., Жакупова Г. Т. К юбилею Зинаиды Ермольевой. Бюллетень науки и практики. 2018; 4 (3): 58-62.  
DOI: 10.5281/zenodo.1197872.  
*Kaspruk L. I., Snasapova D. M., Zhakupova G. T. To the anniversary of Zinaida Ermolyeva. Byulleten' nauki i praktiki. 2018; 4(3): 58-62. DOI: 10.5281/zenodo.1197872. (In Russ.)*
7. Михайлов М. И. Михаил Петрович Чумаков — жизнь отданная науке и людям. Биомедицина. 2017; 35.  
*Mikhailov M. I. Mikhail Petrovich Chumakov — life given to science and people. Biomeditsina. 2017; 35. (In Russ.)*
8. Андрияков Б. Г., Тимченко Н. Ф. Военно-медицинские страницы истории открытия и изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017; 1 (68): 56-61. DOI: 10.5281/zenodo.345604.  
*Andryukov B. G., Timchenko N. F. Military medical pages in the history of the discovery and study of Far Eastern scarlet-like fever. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2017; 1 (68): 56-61. DOI: 10.5281/zenodo.345604. (In Russ.)*
9. Мазинг Ю. А. Даниил Кириллович Заболотный: вчера и сегодня. Часть 1. Пространство и Время. 2017; 2-4 (28-30): 208-225.  
*Mazing Yu. A. Daniil Kirillovich Zabolotny: yesterday and today. Part 1. Prostranstvo i Vremya. 2017; 2-4 (28-30): 208-225. (In Russ.)*

#### Сведения об авторах:

**Леонтьева Ольга Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; lou1956@yandex.ru

**Шанина Дарья Александровна**, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; dasha\_nesterova\_20@mail.ru

**Трусова Юлия Сергеевна**, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51; yuliya\_trusova02@mail.ru

**Кобелев Иван Михайлович**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3; врач клинической лабораторной диагностики отдела экстренных исследований клинко-диагностической лаборатории, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; ординатор 2-го года кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8; ivan\_kobelev\_2017@mail.ru.

#### Information about the authors:

**Olga Yu. Leonteva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; lou1956@yandex.ru

**Daria A. Shanina**, 5th year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; dasha\_nesterova\_20@mail.ru

**Yulia S. Trusova**, 5th year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; yuliya\_trusova02@mail.ru

**Ivan M. Kobelev**, Cand. of Sci. (Biol.), researcher at the laboratory of age-related clinical pathology of the Autonomous scientific non-profit organization of higher education research center St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Emergency Research, Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution, City Multidisciplinary Hospital № 2, 5 Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russia; 2nd year resident of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of molecular medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov Ministry of Health of the Russian Federation, 6-8 Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russia; ivan\_kobelev\_2017@mail.ru

Поступила/Received 25.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 22.04.2024

Принята в печать/Accepted 26.04.2024



## Брюшной тиф: эпидемиологическая эволюция и особенности клинического случая в Новосибирске

Е. И. Краснова<sup>1</sup>✉

Ю. В. Казакова<sup>2</sup>

В. Г. Кузнецова<sup>3</sup>

В. В. Проворова<sup>4</sup>

Л. Л. Позднякова<sup>5</sup>

Е. Н. Усолкина<sup>6</sup>

Л. М. Панасенко<sup>7</sup>

Е. А. Гайдук<sup>8</sup>

П. Р. Дмитриева<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [julia0137@list.ru](mailto:julia0137@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3564-1863>

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [ver477@mail.ru](mailto:ver477@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>

<sup>4</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>

<sup>5</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9233-4582>

<sup>6</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [el.lotos@bk.ru](mailto:el.lotos@bk.ru), <https://orcid.org/0009-0000-7852-6203>

<sup>7</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [plm-ngmu@mail.ru](mailto:plm-ngmu@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9403-2892>

<sup>8</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [sunbeamkate17102000@mail.ru](mailto:sunbeamkate17102000@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0005-1807-8548>

<sup>9</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [dmitrieva.pr@mail.ru](mailto:dmitrieva.pr@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-8672-7627>

### Резюме

**Введение.** Брюшной тиф остается актуальной проблемой в связи с широким распространением в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире регистрируют от 11 до 21 млн случаев заболеваний брюшным тифом в год, из них с летальным исходом — от 128 000 до 161 000 случаев. Россия относится к странам с низкой и очень низкой эндемичностью, показатели заболеваемости с 2014 по 2023 гг. составили от 0,05–0,01 на 100 тыс. населения, около 40% всех случаев брюшного тифа регистрируют среди туристов, приехавших из тропических стран.

**Результаты.** При анализе динамики показателей заболеваемости брюшным тифом в Новосибирской области за период 2008–2023 гг. можно отметить, что она была спорадической, незначительный подъем ее уровня зафиксирован в 2008, 2014, 2017 и 2018 гг. В 2019–2022 гг. в Новосибирской области случаев заболевания брюшным тифом не выявлено. В статье отражены эпидемиологические особенности брюшного тифа за период 2014–2023 гг. Несмотря на снижение уровня заболеваемости, в настоящее время сохраняется возможность не только завоза данной инфекции туристами и мигрантами из неблагополучных регионов, но и возникновения местных случаев. В статье представлена клиническая картина местного случая брюшного тифа у беременной женщины, в клинике которого доминировали длительная ремиттирующая лихорадка и умеренно выраженный интоксикационный синдром. Выделенная из испражнений *Salmonella typhi* оказалась резистентной к ципрофлоксацину.

**Ключевые слова:** брюшной тиф, заболеваемость, клинические симптомы, диагностика, антибактериальная терапия, беременность

**Для цитирования:** Краснова Е. И., Казакова Ю. В., Кузнецова В. Г., Проворова В. В., Позднякова Л. Л., Усолкина Е. Н., Панасенко Л. М., Гайдук Е. А., Дмитриева П. Р. Брюшной тиф: эпидемиологическая эволюция и особенности клинического случая в Новосибирске. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 48–53. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.008>

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

# Typhus: epidemiological evolution and features of a clinical case in Novosibirsk

Elena I. Krasnova<sup>1</sup> ✉

Yuliya V. Kazakova<sup>2</sup>

Vera G. Kuznetsova<sup>3</sup>

Veronika V. Provorova<sup>4</sup>

Larisa L. Pozdnyakova<sup>5</sup>

Elena N. Usolkina<sup>6</sup>

Lyudmila M. Panasenko<sup>7</sup>

Ekaterina A. Gaiduk<sup>8</sup>

Polina R. Dmitrieva<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2625-5442>

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [julia0137@list.ru](mailto:julia0137@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3564-1863>

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [ver477@mail.ru](mailto:ver477@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0003-3057-577X>

<sup>4</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3475-9934>

<sup>5</sup> City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9233-4582>

<sup>6</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [el.lotos@bk.ru](mailto:el.lotos@bk.ru), <https://orcid.org/0009-0000-7852-6203>

<sup>7</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [plm-ngmu@mail.ru](mailto:plm-ngmu@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9403-2892>

<sup>8</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [sunbeamkate17102000@mail.ru](mailto:sunbeamkate17102000@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0005-1807-8548>

<sup>9</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [dmitrieva.pr@mail.ru](mailto:dmitrieva.pr@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0001-8672-7627>

## Abstract

**Background.** Typhoid fever remains an urgent problem due to the widespread spread in the world. According to the World Health Organization, the world records from 11 to 21 million cases of typhoid fever per year, of which fatal – from 128,000 to 161,000 cases. Russia belongs to countries with low and very low endemicity, incidence rates from 2014 to 2023 ranged from 0.05–0.01 per 100 thousand population, about 40% of all cases of typhoid fever are recorded among tourists who came from tropical countries.

**Results.** When analyzing the dynamics of the incidence of typhoid fever in the Novosibirsk Region for the period 2008–2023, it can be noted that it was sporadic, a slight increase in its level was recorded in 2008, 2014, 2017 and 2018. In the period 2019–2022 in the Novosibirsk Region cases of typhoid fever were not detected. The article reflects the epidemiological features of typhoid fever for the period 2014–2023. Despite the decrease in the incidence rate, at present, the possibility of not only importation of this infection by tourists and migrants from disadvantaged regions, but also the occurrence of local cases remains. The article presents the clinical picture of a local case of typhoid fever in a pregnant woman, whose clinic was dominated by prolonged remitting fever and moderately pronounced intoxication syndrome. Isolated from stool *Salmonella typhi* was resistant to ciprofloxacin.

**Keywords:** typhoid fever, morbidity, clinical symptoms, diagnosis, antibacterial therapy, pregnancy

**For citation:** Krasnova E. I., Kazakova Yu. V., Kuznetsova V. G., Provorova V. V., Pozdnyakova L. L., Usolkina E. N., Panasenko L. M., Gaiduk E. A., Dmitrieva P. R. Typhus: epidemiological evolution and features of a clinical case in Novosibirsk. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на нашей планете регистрируют от 11 до 21 млн случаев заболеваний брюшным тифом в год, из них от 128 000 до 161 000 случаев с летальным исходом [1]. Спорадическая заболеваемость брюшным тифом в экономически развитых странах отмечается преимущественно за счет завозных случаев из неблагополучных по этому заболеванию регионов [2]. В странах Африки, Центральной, Южной и Юго-Западной Азии и на полуострове Индостан наблюдается высокая заболеваемость брюшным тифом, а одной из причин эпидемиологического неблагополучия является проблема с обеспечением населения доброкачественной питьевой водой [1, 3]. Военные конфликты, стихийные бедствия и природные катастрофы также могут осложнять эпидемиологическую ситуацию по данному заболеванию. Развивающийся международный туризм становится причиной завозных случаев брюшного тифа не только в неблагополучные по данному заболеванию регионы, но и в индустриальные страны [1, 2, 4].

В Российской Федерации около 40% всех случаев брюшного тифа регистрируют среди туристов, приехавших из тропических стран, а среди мигрантов из Средней Азии выявлены завозные

случаи брюшного тифа, причиной которого явились проблемы с обеспечением населения питьевой водой [1, 5]. В 2015 г. в городе Кампала (Уганда) официально зарегистрировано 11 940 случаев заболевания. В ЮАР (Зимбабве) с 2016 г. каждую осень наблюдается активизация эпидемического процесса брюшнотифозной инфекции, а с сентября 2018 г. до середины января 2019 г. зафиксировано 1682 случая брюшного тифа. В Киргизии и Таджикистане регистрируется заболеваемость брюшным тифом, вызванная лекарственно устойчивым штаммом возбудителя [6, 7].

В России начиная с 2018 г. и по настоящее время отмечается относительно благоприятная ситуация по заболеваемости брюшным тифом, регистрируются только единичные случаи на отдельных территориях (рис. 1) [1].

Так, в 2018 г. зарегистрировано 9 случаев: два в Санкт-Петербурге, по одному в Москве, Брянской, Свердловской, Новосибирской, Нижегородской, Кемеровской областях и Ханты-Мансийском автономном округе. Ранее, в 2006 г., в Санкт-Петербурге зафиксирована вспышка брюшного тифа (заболели 300 человек) среди курсантов военного училища. Путь передачи инфекции был пищевой, пищу готовили граждане из Средней Азии [1, 5, 8].

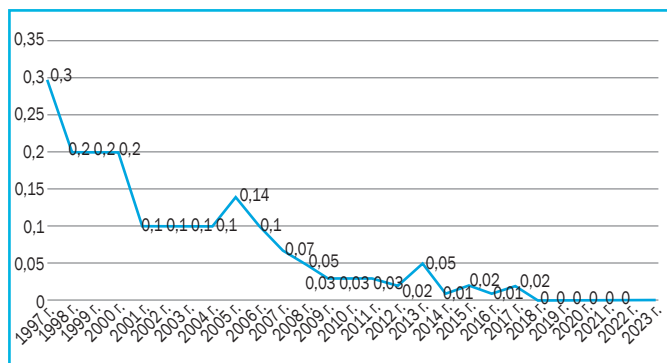


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости брюшным тифом на территории РФ в 1997-2023 гг. [1] / Dynamics of insomnia severity before and after treatment [compiled by the author]

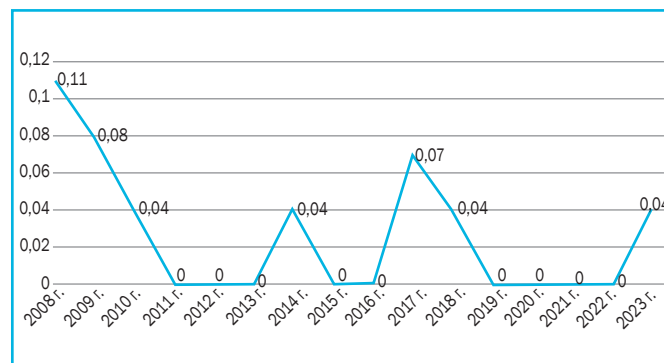


Рис. 2. Заболеваемость брюшным тифом в НСО в 2008-2023 гг. (показатель на 100 тысяч населения) [15] / Incidence of typhoid fever in the NSO in 2008-2023 (rate per 100 thousand population) [15]

При анализе случаев заболеваний брюшным тифом в России отмечено, что в Москве за период 2011–2017 гг. регистрировалось 32 эпизода среди местных жителей, предварительно выезжавших в неблагополучные по данному заболеванию регионы (Марокко, Индия, Гонконг, Индонезия) и только 1 случай у жителя Таджикистана, приехавшего на заработки в Москву. В Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг. зафиксированы 3 завозных случая брюшного тифа у граждан Таджикистана, в 2016 г. — 5 случаев (Индия, Таджикистан, Узбекистан), в 2017 г. — 3 случая (Индия, Таджикистан, Мексика) [9].

В 2017 г. в Ивановской области брюшной тиф был диагностирован у беременной, при этом эпидемиологическая обстановка по данному заболеванию в регионе была благополучной. Установлено, что пациентка накануне заболевания вернулась из Индии. При анализе клинического случая отмечено позднее обращение за медицинской помощью (9-й день болезни), верификация диагноза на 6-й день пребывания в инфекционном стационаре, что соответствовало 15-му дню болезни, регистрировалась легкая форма инфекции с двухнедельной лихорадкой, гепато- и спленомегалия, характерный вид языка. Показатели гемограммы не соответствовали типичному течению брюшного тифа [10].

Регистрируемая резистентность различных возбудителей кишечных инфекций к антибактериальным препаратам (АБП) усложняет эффективность этиотропной терапии и, по оценкам ВОЗ, является одной из проблем мирового масштаба [4]. В РФ брюшной тиф представляет собой завозную инфекцию, что является основанием для постоянного мониторинга биологических свойств возбудителя и назначения адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Имеются сведения об устойчивости возбудителя к фторхинолонам, Левомецитину, ампициллину, ко-тримоксазолу. В качестве этиотропной терапии рекомендуют одновременное применение антибиотиков из группы фторхинолонов в сочетании с цефалоспорином [4, 11–14].

При анализе динамики показателей заболеваемости брюшным тифом в Новосибирской области (НСО) за период 2008–2023 гг. можно отметить, что она была спорадической, незначительный подъем ее уровня зафиксирован в 2008, 2014, 2017 и 2018 гг., затем следовал спад вплоть до отсутствия случаев брюшного тифа. В 2014, 2018 и 2023 гг. зарегистрировано по 1 случаю заболевания брюшным тифом, при этом показатель заболеваемости составил 0,04 на 100 тыс. населения, в то время как в 2017 г. — 2 случая, то есть 0,07 на 100 тыс. населения (рис. 2) [15].

В 2019–2022 гг. в НСО случаев заболевания брюшным тифом не выявлено. Обратившимся в медицинские учреждения с диагнозом «лихорадка неясного генеза» проводится бактериологическое обследование методом гемокультуры для подтверждения диагноза брюшного тифа. Таким пациентам, наряду с исследованиями крови, широко проводятся посевы мочи и испражнений на тифо-паратифозную группу возбудителей. В 2022 г. всего обследовано 1593 человека, из них методом гемокультуры — 1494 человека (93,7%).

Следует подчеркнуть, что основным источником инфекции при брюшном тифе в настоящее время являются не больные, а хронические брюшнотифозные бактерионосители, лечение которых до сих пор не разработано. Поэтому при устройстве на работу, связанную с пищевыми объектами, проводится серологическая диагностика с использованием реакции непрямой, или пассивной, геммагглютинации (РНГА, РПГА) с Vi-антигеном, при этом обследовано 3724 человека (52,6%). Отмечено, что на первое января 2023 г. на учете в отделе эпидемиологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в НСО» и врачей кабинетов инфекционных заболеваний лечебно-профилактических учреждений состоят 4 хронических бактерионосителя брюшного тифа.

В настоящее время при спорадической заболеваемости происходит недооценка эпидемиологических данных и клинических симптомов, особенно на догоспитальном этапе у пациентов, посещавших регионы с теплым и жарким климатом [6]. Несмотря на относительно благоприятную ситуацию по заболеваемости брюшным тифом, регистрируются атипичность его клинического течения и, как следствие, снижение настороженности врачей, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Развитие специфических осложнений при брюшном тифе, встречающихся и при легкой степени тяжести, таких как кишечное кровотечение и перфорация брюшнотифозной язвы с возникновением перитонита, не исключает развитие летального исхода, что говорит об актуальности проблемы брюшного тифа для врачей разных специальностей. Отмечающаяся устойчивость возбудителя брюшного тифа к АБП отрицательно влияет на эффективность терапии.

В мире по эпидемическим показаниям используют вакцинацию против брюшного тифа [1]. В РФ ее осуществляют в соответствии с календарем прививок и Приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н, то есть при угрозе заражения в период эпидемии или вспышки данной инфекции при стихийных бедствиях, авариях в водопроводной и канализационной сетях [1, 16, 17]. По данным статистической формы № 5 «Сведения



о профилактических прививках» в 2022 г. в НСО привиты против брюшного тифа 527 человек (2021 г. — 248, 2020 г. — 234) [15].

Представляем клинический случай брюшного тифа у беременной женщины, диагностированный в Городской инфекционной клинической больнице № 1 в сентябре 2023 г.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Ф., 31 год, жительница Новосибирска, проживает в удовлетворительных социальных условиях, члены семьи здоровы, не работает, имеет статус самозанятой (художник). Из анамнеза жизни установлено, что у пациентки имеются хронические заболевания — поликистоз почек и холецистит. Состоит на диспансерном учете у нефролога и гастроэнтеролога, но наблюдается нерегулярно. Пищевой и лекарственной аллергии не имеет, болеет острыми респираторными заболеваниями 1-2 раза в год. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, выделения умеренные, безболезненные. Первая беременность, срок 5-6 недель. На момент пребывания в стационаре на учете у гинеколога не состояла.

Начало заболевания было постепенным, с появления слабости, вялости, снижения аппетита, субфебрилитета ( $37,3^{\circ}\text{C}$ ) и трехкратного жидкого стула. Вышеперечисленные симптомы сохранялись в течение 3 дней. Самостоятельно не лечилась. Впервые за медицинской помощью на амбулаторном этапе обратилась на 3-й день болезни, были назначены энтеросорбенты. На 4-й день болезни сохранялся субфебрилитет ( $37,8^{\circ}\text{C}$ ), преимущественно в вечернее время, слабость. На 5-й день болезни появилась фебрильная лихорадка ( $39^{\circ}\text{C}$ ), дважды был жидкий необильный стул без патологических примесей. На 6-й день болезни температура повысилась до  $40^{\circ}\text{C}$ , усилилась слабость, по поводу чего больная госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «острая кишечная инфекция, энтерит».

При поступлении состояние средней степени тяжести, обусловленной умеренно выраженным интоксикационным синдромом. Температура тела —  $38,6^{\circ}\text{C}$ , артериальное давление — 100/60 мм рт. ст., пульс — 97 ударов в минуту, частота дыхательных движений — 20 в мин,  $\text{SaO}_2$  — 98%.

Кожные покровы бледные, чистые, обычной влажности. Зев без воспалительных изменений. Язык обычной формы, с белым налетом на корне. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, участвует в акте дыхания. При глубокой пальпации ощущает дискомфорт в околопупочной области, печень выступает из подреберья на 1,0 см.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что больная находилась в Горном Алтае за 40 дней до начала болезни, где пила некипяченую водопроводную воду, употребляла семечки, орехи, а также за 9-12 дней до начала болезни ела сухофрукты, которые приобретала на рынке, не мыла и употребляла без должной термической обработки.

С учетом клинико-эпидемиологических данных, результатов объективного осмотра установлен предварительный диагноз «острая кишечная инфекция, неуточненная, энтерит средней степени тяжести». Назначено бактериологическое исследование кала на патогенную группу (шигеллез, сальмонеллез), полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием материала фекалий с определением РНК норовирусов, ротавирусов, астровирусов, РНГА с псевдотуберкулезным и иерсиниозным антигенами (первая сыворотка).

В общем анализе крови выявлены признаки анемии легкой степени тяжести, тромбоцитопения, уровень лейкоцитов в пределах нормы ( $5,6 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитарная формула в пределах возрастной нормы. В общем анализе мочи обнаружили

ацетонурия +++, бактериурия +++. В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 50 мг/л.

В качестве лечения назначены энтеросорбенты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

На 2-й день стационарного лечения, что соответствовало 8-му дню болезни, по результатам бактериологического посева кала отмечен предварительный рост *Salmonellae typhi*. При посеве крови выделена *Salmonella typhi*, чувствительная к цефалоспорином, имипенемам, левофлоксацину, офлоксацину, амикацину, но устойчивая к ципрофлоксацину.

Учитывая клинические симптомы, данные эпидемиологического анамнеза, результаты лабораторного исследования, выставлен заключительный диагноз: «брюшной тиф, типичная форма, средней степени тяжести, неосложненный».

В стационаре пациентка осмотрена гинекологом, установлена беременность 7-8 недель. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, выявлена умеренная гепатомегалия, спленомегалия, двусторонний поликистоз почек, нефроптоз 1-й степени, признаки хронического холецистита и деформация желчного пузыря.

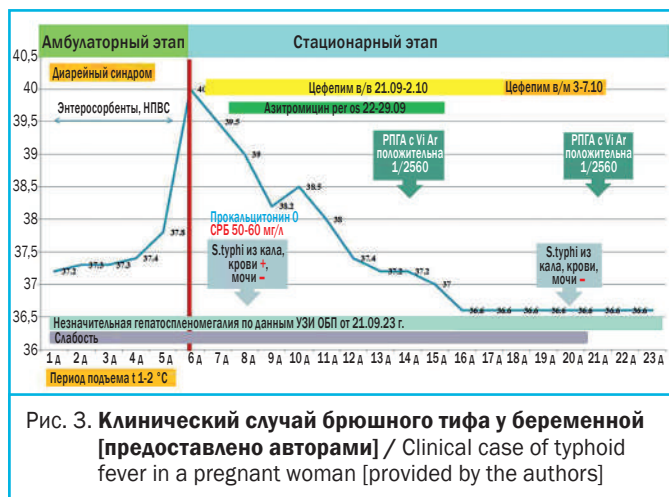
Выбор комбинированной этиотропной терапии осуществлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Брюшной тиф (инфекция, вызванная *Salmonella typhi*) у взрослых», а также для повышения эффективности лечения с учетом беременности, чувствительности возбудителя и относительно поздней госпитализации больной и, соответственно, позднего начала использования антибиотиков (с конца первой недели от начала бактериемии). В качестве АБП применялись азитромицин — 500 мг 1 раз в день перорально и цефепим внутривенно по 1000 мг 2 раза в день. Назначена дезинтоксикационная, противовоспалительная, антиоксидантная терапия, энтеросорбенты.

Положительная клиническая динамика отмечалась уже на вторые сутки использования АБТ: температура тела снизилась до  $37,8^{\circ}\text{C}$ , далее с последующим снижением до  $37,3-37,2^{\circ}\text{C}$  в вечернее время, нормализация температуры произошла на 8-й день от начала терапии в стационаре. С 10-11-го дня болезни появился аппетит, улучшилось общее самочувствие.

В динамике в общем анализе крови сохранялись признаки анемии легкой степени тяжести без прогрессирования. При биохимическом исследовании крови выявлено кратковременное повышение уровня аланинаминотрансферазы до 82 Ед/л и аспартатаминотрансферазы — до 78 Ед/л. Проводилось исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения, результат отрицательный. Курс АБТ продолжался до 10-го дня нормализации температуры. Методом РПГА с Vi-антигеном на 14-й день болезни были выявлены антитела в титре 1/2560, в последующем их титр не нарастал (рис. 3). После завершения курса АБТ трижды проведены контрольные бактериологические исследования мочи и кала на наличие возбудителя с отрицательным результатом.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии (на 20-й день госпитализации) под наблюдение инфекциониста. На амбулаторном этапе назначены желчегонная терапия и пробиотик. При контрольных бактериологических исследованиях кала и мочи через 3 месяца получены отрицательные результаты, после чего больную сняли с диспансерного учета. Для локализации очага инфекции и предупреждения распространения брюшного тифа проведены противоэпидемические мероприятия. Все контактные лица обследованы (бактериологическое исследование кала), получены отрицательные результаты.

При дальнейшем динамическом наблюдении за пациенткой на амбулаторном этапе после выписки из стационара у гине-



колога с использованием скринингового УЗИ беременной в динамике и кардиотокографии плода не выявлено признаков отставания в его развитии и угрозы прерывания беременности.

Клиническими особенностями данного спорадического местного случая брюшного тифа явилось наличие у пациентки беременности в первом триместре, которая препятствовала истинной оценке выраженности интоксикации, клиническая картина заболевания в разгар болезни характеризовалась фебрильной лихорадкой ремиттирующего типа, а в общем анализе крови отмечался нормоцитоз на всем протяжении болезни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования наглядно демонстрируют изменение эпидемиологической ситуации по брюшному тифу, снижение уровня заболеваемости. На фоне стабильной эпидемиологической обстановки по брюшному тифу продолжают встречаться спорадические случаи заболевания с доминированием в клинической картине интоксикационного синдрома с длительной лихорадкой при отсутствии характерных для брюшного тифа дополнительных симптомов, таких как вздутие живота, урчание в илеоцекальной области, утолщенный обложенный язык с отпечатками зубов и характерным налетом, розеолезная сыпь. Отмечена резистентность возбудителя брюшного тифа к ципрофлоксацину. Данная ситуация усложняет своевременную диагностику заболевания и назначение адекватной антибактериальной терапии. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Краснова Е. И.  
Концепция и дизайн исследования — Казакова Ю. В., Краснова Е. И.  
Написание текста — Казакова Ю. В., Краснова Е. И., Панасенко Л. М.  
Сбор и обработка материала — Казакова Ю. В., Гайдук Е. А.  
Обзор литературы — Панасенко Л. М., Дмитриева П. Р., Казакова Ю. В., Проворова В. В.  
Анализ материала — Дмитриева П. Р., Казакова Ю. В., Гайдук Е. А.  
Редактирование — Усолкина Е. Н., Проворова В. В.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Краснова Е. И.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Krasnova E. I.  
Study concept and design — Kazakova Yu. V., Krasnova E. I.  
Text development — Kazakova Yu. V., Krasnova E. I., Panasencko L. M.  
Collection and processing of material — Kazakova Yu. V., Gaiduk E. A.  
Literature review — Panasencko L. M., Dmitrieva P. R., Kazakova Yu. V., Provorova V. V.  
Material analysis — Dmitrieva P. R., Kazakova Yu. V., Gaiduk E. A.  
Editing — Usolkina E. N., Provorova V. V.  
Approval of the final version of the article — Krasnova E. I.

## Литература/References

1. Лобзин Ю. В., Львов В. Л., Каира А. Н., Маркина А. А., Елкина С. И., Анкудинов И. В. и др. Эпидемиологические особенности и иммунопрофилактика брюшного тифа (материал для подготовки лекции). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (2): 106-114. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-106-114.  
*Lobzin Yu. V., Lvov V. L., Kaira A. N., Markina A. A., Elkina S. I., Ankudinov I. V., et al. (Epidemiological features and immunization against typhoid fever). Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2020; 9 (2): 106-114. (In Russ.) DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-106-114. (In Russ.)*
2. Obaro S. K., Iroh Tam P. Y., Mintz E. D. The unrecognized burden of typhoid fever. *Expert Rev. Vaccines*. 2017; 3 (16): 249-260.
3. Radhakrishnan A., Als D., Mints E. D., et al. Introductory article on global burden and epidemiology of Typhoid fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018; 3 (99): 4-9.
4. Новак К. Е., Дьячков А. Г., Эсауленко Е. В. Эпидемиологические особенности и эволюция клиники брюшного тифа в Санкт Петербурге. Журнал инфектологии. 2019; 1 (11): 25-32.  
*Novak K. E., Dyachkov A. G., Esaulenko E. V. Epidemiological features and evolution of the typhoid fever clinic in St. Petersburg. Zhurnal infektologii. 2019; 1 (11): 25-32. (In Russ.)*
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ за 2000-2018 гг.: Государственные доклады. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2000-2018.  
*On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation for 2000-2018: State reports. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2000-2018. (In Russ.)*
6. Закирова Ж. С., Жолдосhev C. Т., Абдикеримов М. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и лабораторная характеристика брюшного тифа. В мире научных открытий. 2016; 6 (78): 10-23.  
*Zakirova Zh. S., Zholdoshev S. T., Abdikerimov M. M. Clinical and epidemiological characteristics and laboratory characteristics of typhoid fever. V mire nauchnyh otkrytiy. 2016; 6 (78): 10-23. (In Russ.)*
7. Одинаев Н. С. Брюшной тиф в Республике Таджикистан в период междоусобицы вооруженного конфликта (эпидемиология, клиника, лечение): автореферат. Дис. .... д.м.н. Душанбе, 2017. 35 с.  
*Oдинаев N. S. Typhoid fever in the Republic of Tajikistan during the inter-Tajik armed conflict (epidemiology, clinic, treatment): the abstract. surprise. ... Dr. med. sci. Monday, 2017. 35 p. (In Russ.)*
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. С. 368.  
*On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024. P. 368. (In Russ.)*
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в г. Санкт-Петербурге за 2014-2017 гг.: Государственные доклады. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу. 2014-2017.  
*On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in St. Petersburg for 2014-2017: State reports. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in St. Petersburg. 2014-2017. (In Russ.)*
10. Букушина Е. Б., Орлова С. Н., Тузов О. В. и др. Случай брюшного тифа во время беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2017; 3 (2): 60-63.  
*Bukushina E. B., Orlova S. N., Tuzov O. V. and others. A case of typhoid fever during pregnancy. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2017; 3 (2): 60-63. (In Russ.)*
11. Коваленко А. Н., Иванов А. М., Одинаев Н. С. и др. Брюшной тиф: опыт последнего десятилетия. Журнал инфектологии. 2009; 2/3 (1): 69-72.  
*Kovalenko A. N., Ivanov A. M., Oдинаев N. S., et al. Typhoid fever: the experience of the last decade. Zhurnal infektologii. 2009; 2/3 (1): 69-72. (In Russ.)*

12. Поволоцкая И. В., Ваята О. В., Хохлова З. А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика брюшного тифа у ребенка раннего возраста. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2024; 1: 83–87.  
*Povolotskaya I. V., Vasyuta O. V., Khokhlova Z. A., et al. Clinical and epidemiological characteristics of typhoid fever in an early age child. Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2024; 1: 83–87. (In Russ.)*
13. Рахманов Э. Р. и др. Лечение больных брюшным тифом в зависимости от антибиотикочувствительности выделенных штаммов *Salmonellae* Typhi. Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». 2012; 2: 134–136.  
*Rakhmanov E. R., et al. Treatment of patients with typhoid fever depending on the antibiotic sensitivity of isolated strains of *Salmonellae* Typhi. Nauchno-meditsinskii zhurnal Vestnik Avicenny. 2012; 2: 134–136. (In Russ.)*
14. Esther da Silva K., Tanmoy A. M., Pragasam A. K., et al. The international and intercontinental spread and expansion of antimicrobial-resistant *Salmonella* Typhi: a genomic epidemiology study. *The Lancet Microbe*. 2022; 3 (8). DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00093-3.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2018–2023 гг. Государственные доклады. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Novosibirsk region in 2018–2023. Government reports. (In Russ.)
16. Лобзин Ю. В., Огарков П. И., Волжанин В. М. и др. Брюшной тиф, паратифы А и В. Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ. М.: без из-ва, 1999. 76 с.  
*Lobzin Yu. V., Ogarkov P. I., Volzhanin V. M., etc. Typhoid fever, paratyphs A and B. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention in the Armed Forces of the Russian Federation. Moscow: B.I., 1999. From 76. (In Russ.)*
17. Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018 – Recommendations. *Vaccine*. 2019; 2 (37): 214–216.

#### Сведения об авторах:

**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru)

**Казакова Юлия Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [julia0137@list.ru](mailto:julia0137@list.ru)

**Кузнецова Вера Гавриловна**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [ver477@mail.ru](mailto:ver477@mail.ru)

**Проворова Вероника Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru)

**Позднякова Лариса Леонидовна**, к.м.н., главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40; [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru)

**Усолкина Елена Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [el.lotos@bk.ru](mailto:el.lotos@bk.ru)

**Панасенко Людмила Михайловна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [plm-ngmu@mail.ru](mailto:plm-ngmu@mail.ru)  
**Гайдук Екатерина Андреевна**, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [sunbeamkate17102000@mail.ru](mailto:sunbeamkate17102000@mail.ru)

**Дмитриева Полина Романовна**, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; [dmtrieva.pr@mail.ru](mailto:dmtrieva.pr@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [krasnova-inf@list.ru](mailto:krasnova-inf@list.ru)

**Yuliya V. Kazakova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [julia0137@list.ru](mailto:julia0137@list.ru)

**Vera G. Kuznetsova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [ver477@mail.ru](mailto:ver477@mail.ru)

**Veronika V. Provorova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru)

**Larisa L. Pozdnyakova**, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region City Infectious Clinical Hospital No. 1; 40 Semi Shamshinykh Str., Novosibirsk, 630099, Russia; [mikb1@ngs.ru](mailto:mikb1@ngs.ru)

**Elena N. Usolkina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [el.lotos@bk.ru](mailto:el.lotos@bk.ru)

**Lyudmila M. Panasenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [plm-ngmu@mail.ru](mailto:plm-ngmu@mail.ru)  
**Ekaterina A. Gaiduk**, student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [sunbeamkate17102000@mail.ru](mailto:sunbeamkate17102000@mail.ru)  
**Polina R. Dmitrieva**, student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [dmtrieva.pr@mail.ru](mailto:dmtrieva.pr@mail.ru)

Поступила/Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 05.07.2024

Принята в печать/Accepted 12.07.2024



## О сопряженности хронического тонзиллита с хронической описторхозной инвазией у жителей Тюменского региона

А. И. Извин<sup>1</sup>✉

А. В. Рудзевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия, [izvin.a41@mail.ru](mailto:izvin.a41@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия, [Rudzevich.1@yandex.ru](mailto:Rudzevich.1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4334-0198>

### Резюме

**Введение.** Тонзиллярная патология давно уже является общемедицинской проблемой и вызывает пристальный интерес не только оториноларингологов, но и врачей многих других специальностей. Центральное место в патологии нёбных миндалин занимает хронический тонзиллит, распространенность которого достигает 10-15% среди населения. Вместе с тем хронический тонзиллит часто является взаимосвязанным заболеванием, и эта связь хронического тонзиллита весьма разнообразна. О существовании связи между заболеваниями нёбных миндалин и других органов упоминалось еще в глубокой древности.

**Цель работы.** Изучить частоту возникновения хронического тонзиллита у пациентов с хронической описторхозной инвазией (природно-очаговая инфекция) Тюменского региона в связи с большим удельным весом рыб семейства карповых, зараженных описторхозом, в рационе питания населения и низким уровнем знаний мер профилактики данного гельминтоза.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 106 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, среди которых мужчин было 60, женщин — 46. Наблюдаемые пациенты проживали в северных округах области от трех и более десяти лет.

**Результаты.** Установлено, что при длительности инвазии более 10 лет хронический тонзиллит выявлялся у 48,2% пациентов, до 5 лет — у 19,6%, до 3 лет — у 7,1% больных. Тонзиллит-ассоциированный процесс в нёбных миндалинах чаще обнаруживался у пациентов от 20 до 39 лет — как у женщин, так и у мужчин, хотя у последних он наблюдается на 13,2% чаще.

**Заключение.** Установлена причинно-следственная связь возникновения хронического тонзиллита, ассоциированного с хронической описторхозной инвазией. Размножаясь в организме, паразиты вызывают целый ряд нарушений механизмов гомеостаза и общего иммунитета, приводящих к «диспозиции» организма, что в свою очередь ослабляет его, позволяя микробным агентам более активно внедряться в лимфоидную ткань.

**Ключевые слова:** пациенты, хронический тонзиллит, хроническая описторхозная инвазия

**Для цитирования:** Извин А. И., Рудзевич А. В. О сопряженности хронического тонзиллита с хронической описторхозной инвазией у жителей Тюменского региона. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 54-57. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.009>

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

## On the association of chronic tonsillitis with chronic opisthorchiasis invasion in residents of the Tyumen region

Alexandr I. Izvin<sup>1</sup>✉

Aleksandr V. Rudzevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, [izvin.a41@mail.ru](mailto:izvin.a41@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-73504865>

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, [Rudzevich.1@yandex.ru](mailto:Rudzevich.1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4334-0198>

## Abstract

**Background.** Tonsillar pathology has long been a general medical problem and is of great interest not only to otorhinolaryngologists, but also to doctors of many other specialties. The central place in the pathology of the palatine tonsils is occupied by chronic tonsillitis, the prevalence of which reaches up to 10–15% among the population. Along with this, chronic tonsillitis is often an interrelated disease and this relationship of chronic tonsillitis is extremely diverse. About the existence of a relationship between diseases of the palatine tonsils and other organs mentioned in ancient times.

**Objective.** The aim of the work was to study the incidence of chronic tonsillitis in individuals with chronic opisthorchiasis invasion, which is a natural focal infection of the area due to the large proportion of cyprinid fish infected with opisthorchiasis in the diet of the population and the low level of knowledge of preventive measures for this helminthiasis. **Materials and methods.** Under observation were 106 patients aged 18 to 55 years, among whom were 60 men, 46 women. The observed patients lived in the northern districts of the region from 3 and more than 10 years.

**Results.** It has been shown that with an invasion duration of more than 10 years, the frequency of registration of chronic tonsillitis was detected in 48.2% of patients, with an invasion duration of up to 5 years — in 19.6% of persons, while with an invasion of up to 3 years — in 7.1% of patients. Tonsillitis-associated process in the palatine tonsils is more often diagnosed in people aged 20 to 39 years, both among men and women, although in men it is 13.2% more common.

**Conclusion.** Worm infestation, multiplying in the body, causes a number of disturbances in the mechanisms of homeostasis, general immunity, leading to the "disposition" of the body, which in turn weakens the body, allowing the microbial agent to more actively invade the lymphoid tissue.

**Keywords:** patients, chronic tonsillitis, chronic opisthorchiasis invasion

**For citation:** Izvin A. I., Rudzevich A. V. On the association of chronic tonsillitis with chronic opisthorchiasis invasion in residents of the Tyumen region. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 54–57. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.009>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Х**ронический тонзиллит (ХТ) занимает лидирующее место в структуре патологии ЛОР-органов [1–3]. Распространенность ХТ не только остается по-прежнему высокой, но и не обнаруживает тенденцию к снижению: по сравнению с 1950-ми годами она увеличилась с 2,8–4,1% [1–6] до 10–15% среди населения. Кроме того, ХТ часто является взаимосвязанным заболеванием, и эта взаимосвязь ХТ разнообразна [4–6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более ста соматических заболеваний могут быть сопряжены с ХТ.

Однако если зависимость поражений сердца, суставов, почек от очага инфекции в миндалинах можно считать непреложной истиной, то убедительных фактов, касающихся связи ХТ с хронической описторхозной инвазией (ХОИ), нет или они носят единичный характер [9]. Это объясняется тем, что Обь-Иртышский бассейн, который охватывает Томскую и север Тюменской области, а также Ханты-Мансийский национальный округ, является мировым центром циркуляции описторхисов — возбудителей описторхоза, который широко распространен среди жителей этого региона [10].

В отдельные годы в Ханты-Мансийском национальном округе регистрировалось более 25 тыс. больных описторхозом. Данное обстоятельство связано со значительной зараженностью рыб личинками данного возбудителя, большим удельным весом рыб семейства карповых в рационе питания населения, низким уровнем знаний о мерах профилактики данного гельминтоза.

В свою очередь тонзиллит-ассоциированная патология в последующем потенцирует и усугубляет течение основного заболевания, создавая диагностические трудности и сложности в верификации диагноза. Ранее проведенными исследованиями ряда авторов доказано, что ХОИ оказывает механическое, алерго-токсическое и нервно-рефлектор-

ное действие, которое существенно влияет на формирование патологических состояний и способствует развитию различных воспалительных реакций в организме [11–13].

Целью данной работы было изучить длительность инвазии и ее влияние на частоту возникновения ХТ в различных возрастных группах населения по данным амбулаторных карт пациентов, обратившихся в институт краевой инфекционной патологии Тюмени для проведения дегельминтизации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 106 амбулаторных карт пациентов от 20 до 55 лет, среди которых было 46 женщин и 60 мужчин (средний возраст —  $46 \pm 4,8$  года) с хроническим описторхозом. Была разработана карта пациентов, в которой, кроме пола и возраста, выясняли длительность проживания в северных регионах Тюменской области, характер питания (употребление в пищу сырой, копченой и замороженной рыбы),

Таблица 1. Частота регистрации ХТ в зависимости от длительности инвазии и пола пациентов [таблица составлена авторами] / The frequency of registration of chronic tonsillitis depending on the duration of invasion and gender of patients [table compiled by the authors]

Группы	Срок инвазии	Число пациентов		Пол (абс. число, %)	
		абс. число	%	жен.	муж.
I	До 3 лет	6	7,1	2 (4,3%)	4 (6,7%)
II	До 5 лет	19	19,6	8 (17,4%)	11 (18,3%)
III	До 10 лет	30	25,1	16 (34,8%)	14 (23,3%)
IV	Более 10 лет	51	48,2	20 (43,5%)	31 (51,7%)
Итого	—	106	100,0	46 (100%)	60 (100%)

частоту возникновения острых тонзиллитов, эффективность их лечения, возможные осложнения. Особое внимание обращали на возможную связь частоты возникновения ХТ с длительностью инвазии, а также клиническую форму ХТ, его распространенность в зависимости от пола и возраста. Данные этих исследований представлены в таблицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы табл. 1 свидетельствуют о том, что наибольшее число пациентов было в IV группе – 51 (48,2%) человек, в которой длительность инвазии составила более 10 лет, несколько меньше в III группе – 30 (25,1%). С длительностью инвазии до 5 лет (II группа) зарегистрировано 19 (19,6%) человек, тогда как в первой группе число тонзиллит-ассоциированных с ХОИ составило 6 человек (7,1%).

Следовательно, чем длительнее процесс инвазии, тем чаще развивается ХТ. Объясняется это тем, что в меню столовых небольших поселков на Тюменском Севере нередко входит речная и озерная рыба семейства карповых. Большую часть населения таких поселков составляют мужчины, живущие в общежитиях, и, как показало анкетирование, 45% из них пользуются услугами столовой 2-3 раза в день. Это свидетельствует о возможной роли предприятий общественного питания в инвазировании клиентов при несоблюдении персоналом правил обеззараживания рыбы.

Механизм сопряженности этих двух заболеваний, по всей видимости, двоякий. С одной стороны – описторхозный процесс в силу иммуносупрессивного действия описторхов на организм человека оказывает отрицательное влияние на приспособительные механизмы, вызывает циркуляторные расстройства, повышенную проницаемость сосудов, дезорганизацию соединительной ткани – процессы, играющие основную роль в патогенезе воспаления и аллергии. С другой – суровые климатические условия Севера Сибири оказывают негативное воздействие и вызывают перестройку гомеостатических систем организма. Кроме того, проживающие в этом регионе вынуждены адаптироваться к холоду, а последний снижает устойчивость к инфекции, что в конечном итоге ведет к угнетению иммунологической реактивности. Поэтому неслучайно наиболее часто

поражаются ЛОР-органы и значительное место среди таких поражений занимает ХТ.

Результаты (табл. 2) показывают, что наиболее высокий удельный вес среди наблюдаемых групп больных приходится на 20-29 (36,8%) и 30-39 лет (33,5%), то есть на молодую и социально трудоспособный возраст; намного меньше – на 40-49 лет (16,9%). В то же время с увеличением возраста удельный вес больных снижается: на группу старше 50 лет приходится 13 человек (13,2%), что можно объяснить инволюцией небных миндалин в возрастном аспекте. Распределение по полу в сформированных выборках составило 60 мужчин (56,6%) и 46 женщин (43,4%). Просматривается увеличение частоты возникновения ХТ (на 13,2%) среди мужчин, которое мы склонны объяснить характером их работы в условиях Севера (вахтовый и вахтово-экспедиционный характер).

В России, дифференцируя ХТ, чаще используют классификацию И. Б. Солдатова [2] как наиболее удобную в практическом отношении, в которой выделяют компенсированную и декомпенсированную формы. У наблюдаемых нами пациентов компенсированная форма заболевания констатирована в 81 (76,4%) случае, декомпенсированная – в 25 (23,6%). Форма ХТ была обоснована не только в результате тщательного изучения амбулаторных карт и заполненной анкеты, анамнезом заболевания, наличием ранее перенесенных ангин и жалоб пациентов, но и оценивалась при фарингомикроскопии по наличию общих и местных клинических признаков ХТ, среди которых обращали внимание на состояние небных миндалин (их величину, форму, цвет слизистой оболочки), наличие спаек с небными дужками и состояние последних, характер содержимого лакун, наличие регионарного лимфаденита.

ВЫВОДЫ

1. Установлена причинно-следственная связь между ХТ и ХОИ. Последняя, являясь природно-очаговой инфекцией, оказывает иммуносупрессорное действие на организм, отрицательно влияет на его защитные силы, усиливает сенсibilизацию, увеличивает вторичный иммунодефицит, способствует вовлечению в патологический процесс небных миндалин.

2. Частота развития ХТ находится в прямой зависимости от длительности токсического воздействия описторхозной инвазии. Размножаясь в организме, глисты вызывают целый ряд нарушений механизмов гомеостаза и общего иммунитета, приводящих к «диспозиции» организма, что в свою очередь ослабляет организм, позволяя микробным агентам более активно внедряться в лимфоидную ткань. ЛВ

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Преображенский Б. С., Попова Г. Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним общие заболевания. М.: Медицина, 1970. С. 145-160.

Таблица 2. Клиническая форма ХТ и возрастная структура пациентов в группах сравнения [таблица составлена авторами] / Clinical form of chronic tonsillitis and age structure of patients in comparison groups [table compiled by the authors]

Возраст, годы	Мужчины (n = 60)		Женщины (n = 46)	
	ХКТ (n = 38)	ХДТ (n = 18)	ХКТ (n = 37)	ХДТ (n = 13)
	Абс. число, %	Кол-во, %	Абс. число, %	Кол-во, %
20-29	15 (39,5%)	8 (44,4%)	12 (32,5%)	5 (38,4%)
30-39	12 (31,6%)	6 (33,3%)	14 (37,8%)	4 (30,8%)
40-49	6 (15,8%)	2 (11,2%)	7 (18,9%)	2 (15,4%)
Старше 50 лет	5 (13,1%)	2 (11,2%)	4 (10,8%)	2 (15,4%)
Итого	38 (100%)	18 (100%)	37 (100%)	13 (100%)

Примечание. ХКТ – хронический компенсированный тонзиллит, ХДК – хронический декомпенсированный тонзиллит.



- Preobrazhensky B. S., Popova G. N.* Angina, chronic tonsillitis and associated general diseases. M.: Medicine, 1970. P. 145-160. (In Russ.)
2. *Солдатов И. Б.* Руководство по оториноларингологии. М.: Медицина, 1994. С. 348-363.  
*Soldatov I. B.* Handbook of Otolaryngology. M.: Medicine, 1994. P. 348-363. (In Russ.)
  3. *Пальчун В. Т., Крюков А. И., Гуров А. В., Ермолаев А. В.* Небные миндалины: физиология и патология. Вестник оториноларингологии. 2019; 84 (6): 11-16.  
*Palchun V. T., Kryukov A. I., Gurov A. V., Ermolaev A. V.* Palatal tonsils: physiology and pathology. Vestnik otorhinolaryngologii. 2019; 84 (6): 11-16. (In Russ.)
  4. *Крюков А. И., Шостак Н. А., Антонова Н. А., Елисеева О. В.* Латентное течение хронического тонзиллита, сопровождающегося ревматоидоподобным синдромом. Вестник оториноларингологии. 2003; 5: 4-6.  
*Kryukov A. I., Shostak N. A., Antonova N. A., Eliseeva O. V.* Latent course of chronic tonsillitis accompanied by rheumatoid-like syndrome. Vestnik otorhinolaryngologii. 2003; 5: 4-6. (In Russ.)
  5. *Джукаева Х. Р.* Инфаркт миокарда у больных хроническим тонзиллитом в анамнезе: клинико-лабораторные характеристики и риск сердечно-сосудистых осложнений. Дис. ... к.м.н. М., 2012. 124 с.  
*Dzhukaeva Kh. R.* Myocardial infarction in patients with chronic tonsillitis in history: clinical and laboratory characteristics and the risk of cardiovascular complications. Dis. ... cand. med. Sciences. M., 2012. 124 p. (In Russ.)
  6. *Киселюс В. Э.* Хронический тонзиллит, осложненный ювенильным ревматоидным артритом. Вестник оториноларингологии. 2015; 4: 88-89.  
*Kiselyus V. E.* Chronic tonsillitis complicated by juvenile rheumatoid arthritis. Vestnik otorhinolaryngologii. 2015; 4: 88-89. (In Russ.)
  7. *Извин А. И., Ястремский А. П.* Тонзиллиты в практике семейного врача. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2015. 184 с.  
*Izvin A. I., Yastremskiy A. P.* Tonsillitis in the practice of a family doctor. Tyumen: RIC "Aivex", 2015. 184 p. (In Russ.)
  8. *Пустовалова В. Я.* Эпидемиология описторхоза и принципы его профилактики в условиях активизации миграции населения. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1994. 49 с.  
*Pustovalova V. Ya.* Epidemiology of opisthorchiasis and the principles of its prevention in the context of increased migration of the population. Abstract of the thesis. ... dr. honey. Sciences. M., 1994. 49 p. (In Russ.)
  9. *Ушаков А. В.* Обеспечение эпидемиологического благополучия населения в природном очаге описторхоза: вызовы и решения. Инфекция и иммунитет. 2017; 5: 92.  
*Ushakov A. V.* Ensuring the epidemiological well-being of the population in a natural focus of opisthorchiasis: challenges and solutions. Infektsiya i immunitet. 2017; 5: 92.
  10. *Степанова Т. Ф.* Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Монография. Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2002. 196 с.  
*Stepanova T. F.* Opisthorchiasis: new views on the invasive disease, the basics of clinical rehabilitation, the methodology of large-scale rehabilitation work. Tyumen: Tyumen State University Publishing, 2002. 196 p. (In Russ.)
  11. *Сыскова Т. Г., Цыбина Т. Н., Ясинский А. А.* Современное состояние паразитарной заболеваемости в Российской Федерации. Информационный бюллетень «Здоровье населения и среда обитания» (ЗНиСО). 2003; 10 (127): 1-5.  
*Syskova T. G., Tsybina T. N., Yasinskiy A. A.* Sovremennoye sostoyaniye parazitarnoy zabolevayemosti v Rossiyskoy Federatsii. Informatsionnyy byulleten' "Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya" (ZNiSO). 2003; 10 (127): 1-5. (In Russ.)
  12. *Степанова Т. Ф., Корначев А. С.* Подходы к совершенствованию системы надзора и управления эпидемическим процессом паразитарных заболеваний. Тюмень: Издательство Тюменский государственный университет, 2012. 148 с.  
*Stepanova T. F., Kornachev A. S.* Approaches to improving the system of surveillance and management of the parasitic diseases epidemic process. Tyumen: Tyumen State University Publishing, 2012. 148 p. (In Russ.)
  13. *Степанова Т. Ф., Корначев А. С.* Оценка результативности профилактики паразитарных заболеваний в Российской Федерации в 2010-2012 гг. Рекомендации по ее повышению: монография: в 2 ч. Ч. 1. Тюмень: Издательство Тюменский государственный университет, 2013. 276 с. Ч. 2. Тюмень: Издательство Тюменский государственный университет, 2013. 364 с.  
*Stepanova T. F., Kornachev A. S.* Assessment of the prevention of parasitic diseases effectiveness in the Russian Federation in 2010-2012. Recommendations for it's improving: monograph: in 2 parts. Tyumen: Tyumen State University Publishing, 2013. Part 1: 364 p. Part 2: 364 p. (In Russ.)
- Сведения об авторах:**  
**Извин Александр Иванович**, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, заслуженный врач РФ, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего медицинского образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; izvin.a41@mail.ru  
**Рудзевич Александр Викторович**, заведующий отделением оториноларингологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2»; Россия, 625039, Тюмень, ул. Мельникайте, 75; ассистент кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего медицинского образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; rudzevich.1@yandex.ru
- Information about the authors:**  
**Alexandr I. Izvin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Honored Doctor of the Russian Federation, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia; izvin.a41@mail.ru  
**Aleksandr V. Rudzevich**, Head of the Department of Otorhinolaryngology, State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen region Regional Clinical Hospital No. 2; Russia, 625039, Tyumen, Melnikaita str., 75; assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia; rudzevich.1@yandex.ru
- Поступила/Received 29.08.2024**  
**Поступила после рецензирования/Revised 30.09.2024**  
**Принята в печать/Accepted 02.10.2024**

## Острая ВИЧ-инфекция в семейном очаге

З. А. Хохлова<sup>1</sup> ✉

Т. Н. Лоншакова<sup>2</sup>

Т. В. Серeda<sup>3</sup>

М. Е. Батаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия, [zinaidaxoxlowa@yandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7306-1849>

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия, Новокузнецкая городская клиническая инфекционная больница имени В. В. Бессоненко, Новокузнецк, Россия, [krechet.vipp@mail.ru](mailto:krechet.vipp@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-7350-2359>

<sup>3</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия, [stv11419@mail.ru](mailto:stv11419@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2859-3832>

<sup>4</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия, [bataeva\\_marina@mail.ru](mailto:bataeva_marina@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0001-8157-1010>

### Резюме

**Введение.** В настоящее время отмечается увеличение бремени ВИЧ-инфекции среди женщин фертильного возраста. Инфицирование может происходить как до и во время беременности, так и в послеродовом периоде. Это создает риски вертикальной передачи заболевания. Если заражение матери происходит в послеродовом периоде на фоне лактации, ребенок инфицируется через грудное молоко. Дети, заразившиеся перинатально, отстают в развитии, чаще и в более тяжелой форме страдают оппортунистическими инфекциями и онкологическими заболеваниями, у них быстро прогрессирует ВИЧ-инфекция с ранним развитием иммунодефицита. Решающую роль играет ранняя диагностика и перинатальная профилактика инфекции.

**Цель работы.** Проанализировать клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у матери и младенца, инфицированного перинатально.

**Материалы и методы.** Изучены медицинские карты стационарного больного (форма 003/у) и результаты собственного клинического наблюдения матери и младенца, находившихся на лечении в Новокузнецкой городской клинической инфекционной больнице.

**Результаты.** Представлен случай острой ВИЧ-инфекции с клинической манифестацией у матери и ее младенца. У матери диагноз впервые установлен спустя 8 месяцев после родов, заражение связано со сменой полового партнера в период лактации. Ребенок с рождения находился на грудном вскармливании. Симптомы заболевания у него появились через 1 месяц от начала клинических проявлений у матери, во время пребывания женщины в инфекционном стационаре. Диагноз ВИЧ-инфекции ребенку установлен на основании обнаружения в крови РНК вируса иммунодефицита человека.

**Заключение.** В приведенном наблюдении реализовался вертикальный путь инфицирования младенца через грудное молоко матери, инфицированной половым путем. Установленный ВИЧ-статус матери послужил поводом для обследования ребенка на ВИЧ. Существующий риск инфицирования женщин в период лактации с последующим заражением ребенка при грудном вскармливании ставит задачу организации их периодического скрининга на ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, заражение, мать, младенец, грудное молоко

**Для цитирования:** Хохлова З. А., Лоншакова Т. Н., Серeda Т. В., Батаева М. Е. Острая ВИЧ-инфекция в семейном очаге. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 58-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.010>

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

## Acute HIV infection in family

Zinaida A. Khokhlova<sup>1</sup> ✉

Tatyana N. Lonshakova<sup>2</sup>

Tatyana V. Sereda<sup>3</sup>

Marina E. Bataeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia, [zinaidaxoxlowa@yandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7306-1849>

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia, V. V. Bessonenko State Clinical Infectious Diseases Hospital, Novokuznetsk, Russia, [krechet.vipp@mail.ru](mailto:krechet.vipp@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-7350-2359>

<sup>3</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia, [stv11419@mail.ru](mailto:stv11419@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2859-3832>

<sup>4</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia, [bataeva\\_marina@mail.ru](mailto:bataeva_marina@mail.ru), <http://orcid.org/0009-0001-8157-1010>

## Abstract

**Background.** Currently, there is an increase in the proportion of HIV-infected women of childbearing age. Infection can occur both before pregnancy, during pregnancy, and in the postpartum period. This creates risks of vertical transmission of the disease from mother to child. If infection of the mother occurs in the postpartum period against the background of lactation, the baby is infected through breast milk. Infants infected perinatally are delayed in development, suffer more often and more severely from opportunistic infections and oncological diseases, and their HIV infection rapidly progresses with the early development of immunodeficiency. Early diagnosis and perinatal prevention of infection are crucial.

**Objective.** To analyze the clinical, epidemiological and laboratory features of acute HIV infection in a mother and perinatally infected infant.

**Materials and methods.** We studied the medical records of an inpatient (form 003/y) and the results of our own clinical observation of the mother and baby who were treated at the Novokuznetsk City Clinical Infectious Diseases Hospital.

**Results.** A case of acute HIV infection in a mother and infant with clinical manifestations is presented. The mother was diagnosed for the first time 8 months after giving birth, the infection was associated with a change of sexual partner during lactation. The child was breastfed from birth. Symptoms of the disease in the child appeared 1 month after the onset of clinical manifestations in the mother, during the time when she stayed in the infectious diseases hospital. The child was diagnosed with HIV infection based on the detection of human immunodeficiency virus RNA in the blood.

**Conclusion.** In the above observation, a vertical route of infection of an infant was realized through the breast milk of a mother infected through sexual contact. The established HIV status of the mother was the reason for testing the child for HIV. The existing risk of infection of women during lactation with subsequent infection of the child during breastfeeding poses the task of organizing their periodic screening for HIV.

**Keywords:** HIV infection, infection, mother, baby, infant, breast milk

**For citation:** Khokhlova Z. A., Lonshakova T. N., Sereda T. V., Bataeva M. E. Acute HIV infection in family. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 58-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.010>

**Conflict of interests.** Not declared.

**П**роблема ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) у детей не утрачивает своей актуальности во всем мире [1-5]. Заражение ВИЧ-и детей в подавляющем большинстве случаев происходит в младенческом возрасте, как правило, вертикальным путем от серопозитивной матери и может реализоваться трансплацентарно — в период внутриутробного развития либо интранатально — во время родов, а также постнатально — при грудном вскармливании [6-9]. Так, по данным Санкт-Петербургского ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 93,6% детей, стоящих на диспансерном учете, инфицированы перинатально [10]. В РФ, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости ВИЧ-и, отмечается увеличение бремени ВИЧ-и среди женщин фертильного возраста, что создает риск прироста числа детей с установленным диагнозом ВИЧ-и [8, 11, 12]. В настоящее время в РФ проживает 10 тысяч ВИЧ-инфицированных детей [8]. В регионах Сибирского федерального округа регистрируется высокий риск вертикальной передачи инфекции (от 1,3% до 7,8%) [9]. На момент верификации диагноза ВИЧ-и дети в возрасте до 2 лет состав-

ляли 96,7%, а до 6 мес — 73,6%. Кемеровская область — Кузбасс относится к числу 27 субъектов РФ, наиболее пораженных ВИЧ, в 2023 г. показатель пораженности равнялся 2050,8 на 100 тыс. населения (средний показатель по РФ — 817,6). Заболеваемость детей до 17 лет составила 5,61, что в 3 раза выше российского уровня (1,79 на 100 тыс. населения) [12]. Доля ВИЧ-позитивных среди беременных по итогам 2021 г. достигла 2,2% [13], то есть имеет место генерализованная стадия эпидемии ВИЧ-и (согласно классификации ВОЗ о ней говорят, если показатель пораженности ВИЧ-и среди беременных устойчиво превышает 1% [13, 14]). Регистрируется тенденция к снижению частоты перинатального пути инфицирования до 0,77% (2022 г. — 1,4%, 2019 г. — 1,2%).

Течение заболевания в раннем детском возрасте характеризуется рядом особенностей. К ним относят задержку психического и/или физического развития, высокую частоту вторичных бактериальных инфекций, раннюю летальность [4, 5, 9, 10, 15]. Очевидна важность своевременной профилактики инфекции, диагностики случаев инфицирования детей ВИЧ и назначения антиретровирусной терапии.

В настоящее время хорошо организованное тестирование на ВИЧ беременных женщин (при постановке на учет в женской консультации) позволяет выявлять инфицированных и проводить эффективную трехэтапную химиопрофилактику вертикальной передачи инфекции [5, 8, 11, 13, 16]. Вместе с тем заражение матери может происходить в послеродовом периоде на фоне лактации, тогда ребенок инфицируется через грудное молоко в более поздние сроки. Так, приводятся данные об инфицировании ВИЧ через грудное молоко 30-50% из 500 000 младенцев ежегодно и 1600 новых случаях ежедневно в мире [17].

Приводим клиническое наблюдение случая острой ВИЧ-инфекции у младенца 8 месяцев и его матери.

Больная С., 8 мес (родилась 26.03.2023), переведена в Новокузнецкую городскую клиническую инфекционную больницу им. В. В. Бессоненко (НГКИБ) 20.12.2023 г. из Кузбасской детской клинической больницы им. Ю. Е. Малаховского (КДКБ), где находилась с 14.12.2023 г.

Анамнез заболевания: девочка больна с 09.12.2023 г., когда повысилась температура тела до 38 °С, появились кашель, заложенность носа, осиплость голоса. С 10.12.2023 г. и в последующие дни



появились высыпания на коже — сначала на ногах, затем на руках, позже на лице. 14.12.2023 г. вызвана бригада скорой медицинской помощи, и ребенок госпитализирован.

При поступлении в КДКБ — состояние средней степени тяжести, обусловлено интоксикацией и выраженными катаральными симптомами. Кожные покровы телесного цвета, обильная яркая пятнисто-папулезная сыпь по всему телу темно-вишневой окраски, местами сливная (расценена как инфекционно-токсическая). Слизистые оболочки ротоглотки умеренно влажные, ярко гиперемированы, рыхлые. Подкожно-жировой слой в пределах нормы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система без патологии. Аускультативно дыхание проводится по всем отделам легких, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Живот мягкий, безболезненный, печень в пределах возрастной нормы. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный. Температура — 37,0 °С. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 128 ударов в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) — 24 в минуту. Сатурация  $O_2$  — 98%.

**Предварительный диагноз:** острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) с экзантемой.

Консультация ЛОР-врача от 15.12.2023 г.: острый ларинготрахеит. 18.12.2023 г. получен положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ. На следующий день ребенок был осмотрен педиатром Новокузнецкого филиала ГБУЗ «Кузбасский центр по профилактике и борьбе со СПИД», выставлен диагноз: «Острая ВИЧ-инфекция, стадия 2Б, персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия». Иммунологическая категория не уточнена. Назначена высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Ребенок переведен в НГКИБ 20.12.2023 г. с диагнозом: «Основное заболевание — ОРВИ, острый ларинготрахеит, ринофарингит средней степени тяжести; осложнение — инфекционно-токсическая сыпь; сопутствующее заболевание — В20, кандидозный стоматит, железодефицитная анемия легкой степени».

**Анамнез жизни:** ребенок от третьей беременности, протекавшей без патологии, вторых самостоятельных родов в 38 недель. Вес при рождении 3720 г,

рост — 52 см. Оценка по шкале Апгар — 9 баллов. К груди приложили в первые сутки. Проведена вакцинация БЦЖ, выписана из роддома на пятые сутки. До 8 месяцев ребенок находился на грудном вскармливании, прикормы введены по возрасту. Профилактические прививки — в соответствии с национальным календарем вакцинации. До настоящего времени девочка развивалась без отставания. Перенесенные инфекционные заболевания — острая респираторная инфекция.

Эпидемиологический анамнез: живет в благоустроенной квартире в семье из четырех человек, второй ребенок и бабушка здоровы. Мать — 22 года, заболевания — ВИЧ-инфекция. Отец, 35 лет, с семьей не проживает, о перенесенных заболеваниях нет данных. У матери произошла смена полового партнера после родов.

Статус при поступлении в НГКИБ: температура тела — 36,9 °С, ЧСС — 96 уд./мин; артериальное давление (АД) — 85/48 мм рт. ст., ЧДД — 28 в мин. Сатурация — 99%. Рост — 80 см, масса тела — 8 кг. Психомоторное и физическое развитие соответствует возрасту. Состояние ребенка средней степени тяжести за счет умеренной интоксикации.

Кожные покровы телесного цвета, обычной влажности. Сыпь красноватого цвета на лице, туловище, конечностях, обильная, мелкая и средняя пятнисто-папулезная, возвышающаяся над уровнем кожи, сливная на бедрах (рис. 1). При надавливании

сыпь не бледнеет. Зуда нет. Отеков нет. Видимые слизистые розовые, чистые. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, распределена равномерно. Пальпируются все группы шейных лимфоузлов, мелкие, эластичные, подвижные. В зеве — умеренная гиперемия, миндалины увеличены (0-1 степень). В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пальпация органов брюшной полости безболезненная, печень выступает на 1 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Область проекции почек внешне не изменена. Мочеиспускание свободное, стул полуоформленный, 1 раз в сутки.

С 22.12.2023 г. сыпь стала бледнеть, сохранялся распространенный характер; 25.12.2023 г. сыпь угасающая (рис. 2), появилось шелушение кожи. Разжижение и учащение и стула (до 2 раз/сут) сохранялось до 28.12.2023 г. Ребенок выписан 29.12.2023 г. в удовлетворительном состоянии.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из табл. 1, весь период наблюдения в общем анализе крови сохранялись сниженный уровень гемоглобина и относительная нейтропения, с 14.12 — относительный моноцитоз, с 20.12 выявлялся тромбоцитоз. Трехкратное повышение содержания трансаминаз купировалось в динамике: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — в течение недели, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — до двух недель.

С-реактивный белок от 14.12 — 0,37 мг/мл, от 20.12 — 1,3 мг/мл.



Рис. 1. Пятнисто-папулезная сыпь, 21.12 [предоставлено авторами] / Maculopapular rash, 21.12 [provided by the authors]



Рис. 2. Угасание сыпи, 25.12 [предоставлено авторами] / Rash fading on 25.12 [provided by the authors]

Таблица 1. **Общий и биохимический анализ крови больной С., 8 мес**  
[предоставлено авторами] / General and biochemical blood analysis of  
patient S., 8 months [provided by the authors]

Общий анализ крови				
Показатель	Дата			
	14.12	18.12	20.12	27.12
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,06	–	4,01	4,14
Гемоглобин, г/л	100↓	–	101↓	104↓
Лейкоциты, $10^9/л$	6,07	–	7,78	7,48
Нейтрофилы, %	15,6↓	–	24,0↓	31,6↓
абс., $10^9/л$	–	–	1,87	2,36
палочкоядерные, %	–	–	3,0	6,0↑
сегментоядерные, %	–	–	25,0	29,0
Лимфоциты, %	81,4 ↑	–	67,1	55,0
абс., $10^9/л$	–	–	5,22	4,36
Моноциты, %	2,6	–	6,2	10,0
абс., $10^9/л$	–	–	0,48	0,6↑
Эозинофилы, %	0	–	2,4	0,2↓
Тромбоциты, $10^9/л$	197	–	424↑	531↑
СОЭ, мм/час	–	–	5	–
Биохимический анализ крови				
Общий белок, г/л	58,8	65,9	61,59	68,68
Альбумин, г/л	33,9	43,9	–	–
Креатинин, мкмоль/л	27↓	38,5↓	25,04↓	67,86
Мочевина, ммоль/л	4,3	4,77	5,0	4,1
Амилаза, ЕД/л	16	–	14,1	–
Глюкоза, ммоль/л	4,5	4,71	5,0	–
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4	2,5	4,92	3,81
АЛТ, ЕД/л	123,5↑	98,7↑	82,2↑	36,2
АСТ, ЕД/л	173,3↑	74,7↑	48,65	43,11

Прокальцитонин от 14.12 – 0,32 нг/мл, от 20.12 < 0,04 нг/мл.

Показатели гемостаза от 14.12: протромбиновый индекс (ПТИ) – 100%, протромбиновое время – 14 с, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,0.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к ВИЧ от 18.12 положительный. ПЦР на ВИЧ 18.12: ДНК ВИЧ обнаружена, вирусная нагрузка ВИЧ – 230 000 000 коп/мл. ПЦР на ВИЧ от 22.12: ДНК ВИЧ (+), вирусная нагрузка – 8 000 000 коп/мл.

Иммунограмма от 20.12: Т-лимфоциты CD4 – 1422 кл/мкл (38%); CD3+ – 2517; CD45+ – 1422. ПЦР на оппортунистические инфекции от 26.12: обнаружена ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и ДНК герпес-вируса 6-го типа. Мазок из зева от 23.12: *Candida albicans*, скудный рост. Общий анализ мочи от 24.12 и 28.12 – без патологии. Иммунохроматографический анализ (ИХА) на COVID-19 от 14.12 отрицательный. Кровь на вирусные

гепатиты от 16.12: поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg) и антитела к вирусу гепатита С (HCV) не выявлены. ПЦР на аденовирус от 23.12 положительная. Соскоб на энтеробиоз отрицательный. ИФА на сифилис от 15.12 отрицательный. Копрограмма в пределах возрастной нормы. Кал на патогенную и условно-патогенную кишечную флору – результат исследования отрицательный. Рота- и норовирусы не идентифицированы.

На цифрограмме органов грудной клетки в прямой проекции очаговых, инфильтративных теней не выявлено. Неоднородно малоинтенсивно снижена пневматизация в медиобазальных отделах справа. Легочный рисунок обогащен сосудистым компонентом. Подчеркнута горизонтальная междолевая плевра справа. Корни бесструктурны, правый расширен увеличенным лимфоузлом до 7,3 мм. Контур диафрагмы четкий. Синусы свободны. Тень сердца не расширена. На верхнее средостение накладывается тень тимуса (по возрасту).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 15.12. Печень увеличена: правая доля – 8,1 см, левая – 5,7 см, хвостатая – 1,2 см. Эхогенность паренхимы средняя, эхоструктура однородная. Сосуды, протоки не расширены. Желчный пузырь не визуализируется. Поджелудочная железа – 0,9 × 0,89 × 0,91 см с четким контуром, эхогенность паренхимы средняя, эхоструктура однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка – 8,0 × 2,8 см, увеличена, эхогенность паренхимы средняя, селезеночная вена не расширена. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Почки: положение типичное, симметрично подвижны при дыхании. Правая почка – 5,3 × 3,6 × 3,0 см, левая – 5,3 × 3,5 × 3,0 см, дифференцировка паренхимы прослеживается удовлетворительно с обеих сторон, эхогенность средняя. Полостная система с обеих сторон не расширена. Надпочечники правильной формы.

Эхокардиография от 15.12: сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Размеры полостей сердца в норме. Нарушений гемодинамики не выявлено. Электрокардиография (ЭКГ) – синусовая тахикардия.

В КДКБ проводилось следующее лечение.

Диета 15а, смесь безлактозная.

Интерферон альфа 2b по 1 капле 5 раз/сут с 14 по 20.12.

Азитромицин – по 80 мг 1 раз/сут 15-20.12.

Цефтриаксон внутривенно (в/в) – 400 мг 2 раза/сут 15-20.12.

Флуконазол – по 50 мг 1 раз/сут 19-20.12.

Ингаляции с физиологическим раствором – по 2 мл 6 раз/сут 14-20.12.

Ингаляции с будесонидом – по 1 мг 1 раз/сут 14-18.12.

Санация носоглотки 5 раз/сут 14-20.12.

Холекальциферол – 1000 МЕ 1 раз/сут.

Дексаметазон внутримышечно по 0,4 мл 2 раза/сут 14-15.12.

Цетиризин – по 5 капель 1 раз/сут 14-20.12.

Смекта – 1/3 пакетика 3 раза/день.

ВААРТ с 19.12: абакавир – 3,2 мл 2 раза/сут; ламивудин – 4 мл 2 раза/сут; лопинавир + ритонавир – 1,6 мл 2 раза/сут; хлоропирамин – 1/4 табл. 2 раза/сут.

В НГКИБ продолжена ВААРТ по схеме, Смекта – 1/3 пакетика 3 раза в день, флуконазол – 50 мг 1 раз в день.

Таблица 2. Динамика показателей крови больной А., 22 лет [предоставлено авторами] / Dynamics of blood parameters of patient A., 22 years old [provided by the authors]

Общий анализ крови				
Показатель	Дата			
	24.11	01.12	05.12	10.12
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	–	4,1	3,75↓	4,25
Гемоглобин, г/л	–	129	121	132
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,68↓	3,4↓	5,32	6,35
Нейтрофилы, %	42	59,1	39,8↓	40,5↓
абс., 10 <sup>9</sup> /л	–	2,01	2,12	2,57
палочкоядерные, %	2	4,0	1,0	6
сегментоядерные, %	40↓	56,0	33,0↓	42↓
Лимфоциты, %	45↑	31,5	55,0↑	49,6↑
абс., 10 <sup>9</sup> /л	–	1,07↓	2,72	3,15
Моноциты, %	13↑	8,5	11,0↑	7
абс., 10 <sup>9</sup> /л	–	0,29	0,45	0,4
Эозинофилы, %	–	0,6	0,2↓	4
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	94↓	206	246	252
СОЭ, мм/час	–	9	–	–
Биохимический анализ крови				
Общий белок, г/л	–	–	–	76,456
Креатинин, мкмоль/л	–	59,27	81,54	55,55
Мочевина, ммоль/л	–	2,4	3,8	3,8
Амилаза, ЕД/л	–	40,3	–	–
Глюкоза, ммоль/л	–	3,4↓	6,2↑	4,3
Билирубин общий, мкмоль/л	–	11,82	–	8,39
АЛТ, ЕД/л	–	57,2↑	–	21,1
АСТ, ЕД/л	–	61,92↑	–	19,75
Система гемостаза				
ПТИ, %	–	77,1↓	107,2	–
АЧТВ, с	–	24,7	23,9	–
Протромбиновое время, с	–	14,9	12,9	–
МНО	–	1,07	0,90	–
Фибриноген, г/л	–	2,84	2,33	–

Мать ребенка А., 22 лет, находилась в НГКИБ с 01.12.2023 по 11.12.2023 г. Предварительный диагноз: острая инфекция верхних дыхательных путей. Клинический диагноз: вирусная инфекция средней тяжести, ВИЧ-референс.

Жалобы при поступлении: слабость, повышение температуры тела, головокружение, низкое АД, зудящая сыпь на теле.

Анамнез болезни. Заболела 20.11.2023 г., когда после удаления зуба повысилась температура тела до 38,5 °С. Принимала по рекомендации стоматолога Цифран СТ в течение трех дней, после чего в течение двух дней отмечалась рвота дважды в день. Лихорадка сохранялась в течение 5 дней. Затем температура нормализовалась, но оставались

слабость, пониженное АД и головокружение. С 27.11.2023 г. появилась сыпь в области коленных суставов. С 30.11.2023 г. температура – 37,3 °С, усилилась слабость. Обследована в лаборатории «Инвитро» (табл. 2). Гемограмма 24.11.2023: лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения. Рентген придаточных пазух носа – без патологии. Рентген органов грудной клетки – без патологии. Осмотрена пульмонологом, диагноз: ОРВИ с экзантемой.

Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, операции по поводу аденоидита, пупочной грыжи. Эпидемиологический анамнез: живет в благоустроенной квартире, семья из четырех человек, все здоровы. Заболевание связывает с удалением зуба.

Объективно: вес – 55 кг, рост – 170 см. Температура тела – 36,9 °С, ЧСС – 111 в мин, АД – 101/68 мм рт. ст. Общее состояние – средней степени тяжести за счет интоксикации, астении и экзантемы. Кожные покровы – телесного цвета с мелкоточечной сыпью на туловище и конечностях и среднепятнистой на коленях. Параорбитальный цианоз. Видимые слизистые обычного цвета и влажности, чистые, умеренная гиперемия миндалин, небных дужек. Миндалины увеличены до 2-й степени, без налетов. Шейная полилимфаденопатия. Суставы не изменены. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Язык влажный. Живот мягкий, пальпация безболезненна. Печень – по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Менингеальные знаки отрицательные.

В динамике отмечались чередование нормальной температуры и субфебрилитета, слабость, астения, головная боль (от предложенной люмбальной пункции с целью исключения менингита отказалась). Сыпь исчезла 4.12.

В общем анализе крови от 05.12 и 10.12 сохранялся относительный лимфоцитоз.

В биохимическом анализе крови от 01.12 – умеренное повышение уровня трансаминаз и снижение ПТИ, от 10.12 – в пределах референсных значений (табл. 2).

Кислотно-щелочное состояние от 01.12: повышен уровень СО<sub>2</sub> (50,4 мм рт. ст.), снижен рО<sub>2</sub> (28,7 мм рт. ст.), гипокалиемия (2,78 ммоль/л).

ИХА на COVID-19 от 01.12 отрицательный.

ИФА на антитела к ВИЧ 1-го, 2-го типа от 05.12: результат на референтном исследовании. Молекулярное исследование крови (ПЦР) на ДНК ВЭБ, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса герпеса 6-го типа от 01.12 – все отрицательно. Антитела к иерсиниям 05.12 – отрицательно. ИФА на HBsAg – отрицательно. Антитела к бледной трепонеме, к вирусу гепатита С 04.12 – отрицательно.

Общий анализ мочи: лейкоцитурия, слизь. Альфа-амилаза мочи от 02.12 – норма. Исследование мочи от 02.12: серо-желтая, гнойно-слизистая, вязкая; лейкоциты – 10-15, слизь, бактерии, палочки и кокки. Бактериологическое исследование мазка



из зева: *Staphylococcus haemolyticus* — обильный рост. Кровь на стерильность от 01.12 (двукратно) — роста нет.

ЭКГ: синусовая брадикардия.

Спиральная компьютерная томография головного мозга от 06.12: очаговых изменений не выявлено. Полисинусит.

Проведено лечение:

Виферон-2 — по 1 свече 2 раза/сут 01-10.12;

Реамберин (500,0);  
капельницы с дексаметазоном, глюкозой, хлоридом кальция 01-07.12;

Ремаксол (400,0) 01-05.12;  
цефтриаксон 2,0/сут на физиологическом растворе в/в 06-11.12.

Диагноз при выписке: вирусная инфекция неуточненная, средней степени тяжести; ВИЧ-инфекция, референс; полисинусит.

Выписана с улучшением с направлением в СПИД-центр. В дальнейшем подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, пациентка взята на диспансерный учет, назначена ВААРТ.

Интервал между выпиской матери и госпитализацией ребенка в КГКБ составил трое суток. При обследовании у ребенка были выявлены высокая вирусная нагрузка ВИЧ, гематологические признаки умеренного иммунодефицита (анемия легкой степени, относительные нейтропения и лимфоцитоз, умеренное снижение CD4-лимфоцитов). Клиническая картина заболевания характеризовалась сочетанием катарально-респираторного синдрома, экзантемы, синдрома гепатита, лимфоаденопатии. Эти проявления могут быть обусловлены как острой ВИЧ-инфекцией, так и герпетическими инфекциями, относящимися к группе оппортунистических (обнаружены ДНК ВЭБ и герпесвируса 6-го типа). Кроме того, кандидозный стоматит, вызванный *Candida albicans*, также относится к оппортунистическим инфекциям. Таким образом, имеет место ВИЧ-инфекция, 2В стадия.

Особенностью данного случая является то, что женщине впервые установлен диагноз ВИЧ-инфекции спустя 8 месяцев после родов. В этот период произошла смена полового партнера, о ВИЧ-статусе которого не известно. С учетом отрицательных тестов на ВИЧ во время беременности и родов, наиболее вероятна реализация полового пути заражения в период лактации. Симптомы, которыми проявлялось заболевание, послужившие поводом для госпитализации в обоих наблюдениях, были обусловлены острым

ВИЧ-синдромом, что по Российской клинической классификации соответствует 2Б стадии ВИЧ-инфекции. Так как период лактации продолжался до установления ВИЧ-статуса матери, ребенок все это время находился на грудном вскармливании, заражение произошло через грудное молоко.

Таким образом, реализовался вертикальный путь инфицирования младенца через грудное молоко матери, инфицированной половым путем. Установленный ВИЧ-статус матери послужил поводом для обследования ребенка на ВИЧ. Существующий риск инфицирования женщин в период лактации с последующим заражением ребенка при грудном вскармливании позволяет рекомендовать проводить периодический скрининг этой категории лиц на ВИЧ-инфекцию. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

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

#### Contribution of authors:

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

#### Литература/References

1. Bispo S., Chikhungu L., Rollins N., Siegfried N., Newell L. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*. 2017; 20: 21251. <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/21251>, <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.20.1.21251>.
2. Penazzato M., Kasirye I., Ruel Th., Mukui I., et al. Antiretroviral postnatal prophylaxis to prevent HIV vertical transmission: present and future strategies. *Journal of the International AIDS Society*. 2023; 26: e26032. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.26032/full>, <https://doi.org/10.1002/jia2.26032>.
3. Альтаева А. Ж., Кошерова Б. Н., Серик Б. Распространенность ВИЧ-инфекции среди детского населения. *Медицина и экология*. 2019; (1): 36–43.
- Altayeva A. Zh., Kosherova B. N., Serik B. Prevalence of HIV-infection among children's population. *Medicine and ecology*. 2019; (1): 36–43. (In Russ.)
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Global HIV and AIDS Statistics/AVERT. 2019. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
5. Козырина Н. В., Ладная Н. Н., Шахгильдян В. И., Иванова Л. А., Нарсия Р. С., Дементьева Л. А. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рожденных женщинами с ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*.

- Актуальные вопросы. 2020; 10.3: 79–86 <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.79-86>
- Kozyrina N. V., Ladnaya N. N., Shakhgildyan V. I., Ivanova L. A., Narsia R. S., Dementieva L. A. Prevention of vertical HIV transmission and the problem of perinatal mortality of children born to women with HIV. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2020; 10.3: 79–86. <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.79-86>. (In Russ.)
6. Гусев Д. А., Самарина А. В., Ястребова Е. В., Мозалева О. И. Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (1): 58–64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-58-64>.
  - Gusev D. A., Samarina A. V., Yastrebova E. B., Mozaleva O. I. Current state of prevention of mother-to-child HIV transmission in saint-Petersburg. *Journal Infectology*. 2019; 11 (1): 58–64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-58-64>. (In Russ.)
  7. Drake A. L., Wagner A., Richardson B., JohnStewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: A systematic review and meta-analysis. *PLoSMed*. 2014; 11 (2): e1001608. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001608.
  8. Министерство здравоохранения РФ. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. VICH-infektsiya u detey. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Moscow, 2020. (In Russ.)
  9. Довгополов Е. С., Пузырёва Л. В. Причины неблагоприятных исходов у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023, 12 (3): 71–78. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-71-78>.
  - Dovgopolov E. S., Puzryeva L. V. Causes of adverse outcomes in children with perinatal contact for HIV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2023; 12 (3): 71–78. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-71-78>. (In Russ.)
  10. Хакизимана Ж.-К., Иванов Д. О., Ястребова Е. Б. и др. Современная диагностика ВИЧ-инфекции в практике педиатра. *Педиатр*. 2020; 11 (3): 73–80. <https://doi.org/10.17816/PED11373-80>.
  - Hakizimana J.-C., Ivanov D. O., Yastrebova E. B., et al. Contemporary diagnosis of HIV infection in pediatrician's practice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020; 11 (3): 73–80. <https://doi.org/10.17816/PED11373-80>. (In Russ.)
  11. Латышева И. Б., Воронин Е. Е. ВИЧ-инфекция у детей. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопро-

- сы ВИЧ-инфекции у детей. Материалы конференции — СПб: «Человек и его здоровье», 2023 г. С. 3-5. [https://congress-ph.ru/istorija\\_1\\_1/2023/hiv-09-2023/tezis](https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2023/hiv-09-2023/tezis).
  - Latysheva I. B., Voronin E. E.* HIV infection in children. International scientific and practical conference "Topical issues of HIV infection in children". Conference materials. St. Petersburg: "Man and his health", 2023, 3-5. [https://congress-ph.ru/istorija\\_1\\_1/2023/hiv-09-2023/tezis](https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2023/hiv-09-2023/tezis). (In Russ.)
  12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.  
On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare4, 2024. 364 p. (In Russ.)
  13. *Ладная Н. Н., Покровский В. В., Соколова Е. В., Чекрыжова Д. Г., Киржанова В. В.* Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунного дефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022; 12 (3): 12-18. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.12-8>.  
*Ladnaya N. N., Pokrovsky V. V., Sokolova E. V., Chekryzhova D. G., Kirzhanova V. V.* Prevalence of human immune deficiency virus infection in the territories of the Russian Federation in 2021. Epidemiology and Infectious diseases. Current items. 2022; 12 (3): 12-18. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.3.12-8. (In Russ.)
  14. WHO/UNAIDS. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic, 2013. 63 p. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85511/9789241505826\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85511/9789241505826_eng.pdf?sequence=1).
  15. *Денисенко В. Б., Симованьян Э. М.* Факторы, влияющие на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. 2022; 14 (1): 118-124. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-118-124>.  
*Denisenko V. B., Simovanyan E. M.* Factors affecting the rate of immunosuppression development in children with HIV infection. Journal Infectology. 2022; 14 (1): 118-124. (In Russ. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-118-124>).
  16. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2023 [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2023-global-hiv-prevention-coalition-scorecards-key-findings\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-global-hiv-prevention-coalition-scorecards-key-findings_en.pdf).
  17. *Yunusov M. M.* Features of infant feeding to prevent vertical transmission of HIV from mother to child. International Multidisciplinary Journal for Research & Development. 2023; 10 (09): 85-88. Retrieved from <https://www.ijmrd.in/index.php/ijmrd/article/view/68>.
- Сведения об авторах:**
- Хохлова Зинаида Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 654005, Новокузнецк, просп. Строителей, 5; [zinaidaxoxlowa@yandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@yandex.ru)
- Лоншакова Татьяна Николаевна**, ординатор кафедры инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 654005, Новокузнецк, просп. Строителей, 5; врач-стажер, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая инфекционная больница имени В. В. Бессоненко», Россия, 654038, Новокузнецк, ул. Моховая, 22, корп. 1; [krechet.vipp@mail.ru](mailto:krechet.vipp@mail.ru)
- Середа Татьяна Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 654005, Новокузнецк, просп. Строителей, 5; [stv11419@mail.ru](mailto:stv11419@mail.ru)
- Батаева Марина Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 654005, Новокузнецк, просп. Строителей, 5; [bataeva\\_marina@mail.ru](mailto:bataeva_marina@mail.ru)
- учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 654005, Новокузнецк, просп. Строителей, 5; [bataeva\\_marina@mail.ru](mailto:bataeva_marina@mail.ru)**
- Information about the authors:**
- Zinaida A. Khokhlova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — 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; 5 Stroitelei Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; [zinaidaxoxlowa@yandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@yandex.ru)
- Tatyana N. Lonshakova**, the resident of the Infectious Diseases Department, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — 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; 5 Builders ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; doctor-intern, State Budgetary Healthcare Institution V. V. Bessonenko State Clinical Infectious Diseases Hospital; 22 b. 1 Mokhovaya str., Novokuznetsk, 654038, Russia; [krechet.vipp@mail.ru](mailto:krechet.vipp@mail.ru)
- Tatyana V. Sereda**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — 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; 5 Stroitelei Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; [stv11419@mail.ru](mailto:stv11419@mail.ru)
- Marina E. Bataeva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — 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; 5 Stroitelei Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; [bataeva\\_marina@mail.ru](mailto:bataeva_marina@mail.ru)
- Поступила/Received 28.06.2024**  
**Поступила после рецензирования/Revised 12.07.2024**  
**Принята в печать/Accepted 16.07.2024**

# Опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации

Т. Л. Замотаева<sup>1</sup>Е. А. Черкашин<sup>2</sup>М. А. Ниналалов<sup>3</sup>Ж. Б. Понежева<sup>4</sup>✉В. Г. Акимкин<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [zamotaevatat@gmail.com](mailto:zamotaevatat@gmail.com), <http://orcid.org/0009-0003-9799-3749>

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [e.cherkashin@pcr.ms](mailto:e.cherkashin@pcr.ms), <http://orcid.org/0000-0002-3627-6047>

<sup>3</sup> Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом имени С. М. Магомедова, Махачкала, Россия, [ninalalov1984@mail.ru](mailto:ninalalov1984@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

<sup>4</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>5</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, [v.akimkin@cmd.su](mailto:v.akimkin@cmd.su), <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

## Резюме

**Введение.** Эпидемическая ситуация по кори как в России, так и в мире делает чрезвычайно актуальным вопрос внедрения в диагностику высокочувствительных молекулярных методов, таких как полимеразная цепная реакция, в дополнение к существующим серологическим. В данной работе описан опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации на примере Республики Дагестан.

**Цель работы.** Раннее определение вируса кори высокочувствительным методом полимеразной цепной реакции в различных типах биоматериала.

**Материалы и методы.** Исследование проведено методом полимеразной цепной реакции на образцах биоматериала от 208 пациентов с диагнозом «корь» и 30 условно здоровых добровольцев контрольной группы. Диагноз «корь» был установлен на основании совокупности клинических проявлений и подтвержден результатами лабораторного тестирования с выявлением антител класса IgM методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У пациентов, госпитализированных до появления сыпи и в течение 4 дней с момента ее появления, результаты полимеразной цепной реакции на РНК вируса кори были положительными. Вирусная нагрузка в образцах мочи и мазках из носо- и ротоглотки составила  $10^3$ - $10^9$  ГЭ/мл, из них в 67,5% случаев —  $10^6$ - $10^9$  ГЭ/мл; в то время как в сыворотке крови регистрировалось гораздо меньшее количество вирусной РНК —  $10^3$ - $10^5$  ГЭ/мл.

**Заключение.** Показана возможность раннего определения кори методом полимеразной цепной реакции, что позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, при внедрении ПЦР-тестов на корь в практическое здравоохранение. Данный подход предполагает тестирование не только заболевших, но и контактных лиц.

**Ключевые слова:** корь, диагностика, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ

**Для цитирования:** Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А., Ниналалов М. А., Понежева Ж. Б., Акимкин В. Г. Опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 65-69. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.011>

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



## Experience in using the polymerase chain reaction method for diagnosis of measles in the Russian Federation

Tatyana L. Zamotaeva<sup>1</sup>

Evgeny A. Cherkashin<sup>2</sup>

Magomed A. Ninalalov<sup>3</sup>

Zhanna B. Ponezheva<sup>4</sup>✉

Vasiliy G. Akimkin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [zamotaevatat@gmail.com](mailto:zamotaevatat@gmail.com), <http://orcid.org/0009-0003-9799-3749>

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [e.cherkashin@pcr.ms](mailto:e.cherkashin@pcr.ms), <http://orcid.org/0000-0002-3627-6047>

<sup>3</sup> Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov, Makhachkala, Russia, [ninalalov1984@mail.ru](mailto:ninalalov1984@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

<sup>4</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

<sup>5</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, [v.akimkin@cmd.su](mailto:v.akimkin@cmd.su), <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

### Abstract

**Background.** The epidemic situation regarding measles both in Russia and in the world makes it extremely urgent to introduce highly sensitive molecular methods, such as polymerase chain reaction, into diagnostics, in addition to existing serological ones. This paper describes the experience of using the polymerase chain reaction method for diagnosing measles in the Russian Federation using the example of the Republic of Dagestan.

**Objective.** Early detection of measles virus using a highly sensitive polymerase chain reaction method in various types of biomaterial.

**Materials and methods.** The study was carried out using the polymerase chain reaction method on biomaterial samples from 208 patients diagnosed with measles and 30 apparently healthy volunteers in the control group. The diagnosis of measles was established based on a combination of clinical manifestations and confirmed by the results of laboratory testing with the detection of IgM class antibodies using enzyme linked immunosorbent assay.

**Results.** Patients admitted to the hospital before 4 days from the onset of the rash were found to be positive by polymerase chain reaction testing for measles virus RNA. The viral load in urine samples and swabs from the nasopharynx and oropharynx was  $10^3$ - $10^9$  GE/ml, of which in 67.5% of cases it was  $10^6$ - $10^9$  GE/ml; while a much smaller amount of viral RNA was detected in the blood serum —  $10^3$ - $10^5$  GE/ml.

**Conclusion.** The possibility of early detection of measles using the polymerase chain reaction method has been shown, which will improve the process of differential diagnosis of diseases that have a similar clinical picture when introducing polymerase chain reaction tests for measles into practical healthcare. This approach involves testing not only sick people, but also contact persons.

**Keywords:** measles, diagnosis, polymerase chain reaction, enzyme linked immunosorbent assay

**For citation:** Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A., Ninalalov M. A., Ponezheva Zh. B., Akimkin V. G. Experience in using the polymerase chain reaction method for diagnosis of measles in the Russian Federation. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 65-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.011>

**Conflict of interests.** Not declared.

**К**орь является высококонтагиозной антропонозной вирусной инфекцией, передающейся воздушно-капельным путем. В научной среде считается, что ограничить распространение вируса кори можно только при помощи вакцинации с охватом не менее 95% населения. Это подтверждается тем, что проводимые во многих странах мероприятия по профилактике и контролю заболеваемости в рамках программы по элиминации кори привели к значительному снижению смертности от кори к 2017 г. Однако в 2017-2019 гг. доля серонегативных лиц, вероятно, достигла критического уровня, и рост заболеваемости в мире возобновился [1]. Это главным образом обусловлено тем, что карантинные ограничения, связанные с пандемией COVID-19, позволили предотвратить дальнейшее распространение вируса. Однако в этот период была приостановлена плановая вакцинация детей, в том числе и от кори, что привело к увеличению доли восприимчивых

лиц после завершения карантинных мероприятий. Кроме того, значимой угрозой эпидемическому благополучию населения по кори в последние годы стали миграционные потоки. По данным ООН общее число перемещенных лиц и беженцев в Европе к 2023 г. составило порядка 22 млн человек [2]. Вместе с тем, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. в мире было зарегистрировано 171 153 случая кори, а в 2023-м число заболевших удвоилось. За первые четыре месяца 2024 г. число заболевших корью в мире достигло 100 000 человек, более половины случаев приходится на Европейский регион. По абсолютному числу заболевших лидируют Казахстан и Азербайджан. В РФ ситуация с заболеваемостью корью также остается неблагоприятной [3].

Наибольшую опасность в распространении вируса кори представляют инфицированные люди в катаральном периоде (от начала заболевания до появления сыпи, обычно

3–7 дней) и до 4–5-го дня от момента появления сыпи. Известно, что инкубационный период кори составляет 7–21 день (чаще 10–14 дней) [4].

В довакцинную эпоху заболеваемость корью была очень высокой, а диагноз ставился на основании клинических симптомов, включающих лихорадку, насморк, кашель, конъюнктивит и характерную поэтапно появляющуюся пятнисто-папулезную сыпь. Патогномоничным симптомом кори являются пятна Бельского — Филатова — Коплика, расположенные на слизистой щек на уровне вторых моляров и имеющие вид серо-белых крупинок, окруженных гиперемией.

В настоящее время регистрируется увеличение атипичных, в том числе стертых, форм кори у взрослых, что затрудняет диагностику по клинической картине. Поэтому при подозрении на корь приходится проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, вызываемыми вирусами краснухи, лихорадки денге, энтеро- и аденовирусами, парвовирусом В19, вирусом герпеса 6-го типа, а также с некоторыми бактериальными инфекциями (риккетсиозы, скарлатина) и аллергическими реакциями.

Для подтверждения диагноза ВОЗ рекомендует использовать серологический метод иммуноферментного анализа (ИФА), а для определения генотипа возбудителя кори — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. Алгоритм тестирования следующий: в сыворотке крови больного определяют специфические антитела (АТ) — иммуноглобулины класса М (IgM) или исследуют парные сыворотки на повышенный титр иммуноглобулинов класса G (IgG). Нарастание титра IgG в 4 раза и более является основанием для постановки диагноза «корь», однако данные результаты можно использовать главным образом для эпидемиологического надзора, поскольку к моменту получения результата пациент уже выздоравливает [6, 7].

Метод ПЦР является золотым стандартом лабораторной диагностики большинства инфекционных заболеваний, поэтому разработка и промышленный выпуск наборов ПЦР для ранней диагностики вируса кори, наряду с увеличением охвата вакцинированных, являются ключевыми мерами по ограничению распространения заболевания.

Вирус кори (*Measles morbillivirus*) является представителем семейства *Paramyxoviridae*. Вирион состоит из нуклеокапсида, построенного по спиральному типу симметрии, и внешней липидной оболочки. Геном представлен одноцепочечной несегментированной РНК негативной полярности длиной 15 894 нуклеотида. Гены расположены линейно и кодируют шесть структурных и два неструктурных белка. Номенклатура включает 24 генотипа вируса, объединенных в 8 филогенетических клад (групп), однако в настоящее время циркулируют преимущественно генотипы В3 и D8.

Следует отметить, что клиническое течение заболевания и схемы лечения не зависят от генотипа вируса, результаты генотипирования используются для мониторинга циркуляции патогена и оценки путей его миграции между странами [8].

Целью настоящей работы было раннее определение вируса кори высокочувствительным методом ПЦР в различных типах биоматериала.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на образцах биоматериала от 208 пациентов, находившихся на лечении в ГБУ РД

«Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С. М. Магомедова» Махачкалы с мая 2023-го по февраль 2024 г. В условиях стационара всем больным проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз «корь» был установлен на основании совокупности клинических проявлений и подтвержден результатами лабораторного тестирования с выявлением антител класса IgM методом ИФА.

Методом ПЦР было протестировано 624 образца мазков из носо- и ротоглотки, 62 образца мочи и 164 образца сыворотки крови. Клинический материал для ПЦР-исследования брали у пациентов при поступлении в стационар (мазок из носо- и ротоглотки, сыворотка), после начала лечения (мазок из носо- и ротоглотки, моча) и перед выпиской (мазок из носо- и ротоглотки, сыворотка). Больные со среднетяжелым течением находились на лечении в стационаре 4–7 суток, с тяжелым — 8–13 суток. Также было протестировано 90 образцов мазков из носо- и ротоглотки, полученных от 30 условно-здоровых добровольцев контрольной группы.

Для экстракции нуклеиновых кислот (РНК вируса кори) и проведения обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией кДНК (ОТ-ПЦР в реальном времени) использовали реагенты, разработанные в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракцию нуклеиновых кислот проводили из 200 мкл биоматериала с помощью комплекта реагентов «МАГНО-сорб» (РУ № ФСР 2010/07265). Целевая последовательность гена нуклеопротеина вируса кори была амплифицирована с использованием олигонуклеотидов, описанных в работе Hummel с соавт. [9].

Внутренний контрольный образец и положительные контрольные образцы представляли собой искусственно сконструированные генетические вставки, клонированные в РНК-содержащий бактериофаг MS2. Наличие в разработанной ПЦР-методике контрольных образцов позволяет оценить эффективность экстракции РНК из клинического материала.

ПЦР проводили на амплификаторе CFX96 (Bio Rad, США). Программа амплификации включала стадию обратной транскрипции при 50 °C в течение 15 минут с последующей активацией ДНК-полимеразы при 95 °C в течение 15 минут и 45 циклов ПЦР: 95 °C — 10 секунд, 60 °C — 20 секунд.

Результаты ПЦР представлены с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала по Клопперу — Пирсону.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка вирусной нагрузки, проведенная методом ПЦР в рамках данной работы, показала, что в первые три дня с момента появления сыпи во всех образцах мочи и мазков из носо- и ротоглотки содержалась РНК вируса кори в концентрации  $10^3$ – $10^9$  ГЭ/мл, из них в 67,5% случаев  $10^6$ – $10^9$  ГЭ/мл; в то время, как в сыворотке крови регистрировалось гораздо меньше вирусной РНК —  $10^3$ – $10^5$  ГЭ/мл. Эти данные хорошо согласуются с результатами французских исследований [10].

У большей части больных на момент поступления в стационар сыпь уже была. Вместе с тем нам удалось обнару-

жить РНК вируса кори в четырех образцах мазков из носоглотки, полученных от пациентов, госпитализированных до появления сыпи. Таким образом, нами была показана потенциальная возможность ранней диагностики кори методом ПЦР не только в первые три дня с момента появления сыпи, но и до ее появления, что позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих похожую клиническую картину. На 4–20-й день после появления сыпи РНК вируса кори была обнаружена в 230 из 404 образцов мазков, взятых из носоглотки, и в 56 из 82 образцов сыворотки крови. Диагностическая чувствительность метода ПЦР составила 56,93% (55,8–56,9%) и 68,29% (63,4–68,3%) соответственно с доверительной вероятностью 95%. Следует также отметить, что биоматериал для ПЦР-тестирования на вирус кори необходимо собирать как можно раньше — с момента появления первых неспецифических симптомов заболевания и до 3–4-го дня сыпи.

В настоящей работе мы показали, что у пациентов со среднетяжелым течением кори более чем в половине случаев вирусная РНК может определяться и в мазках из носоглотки, и в моче, и в сыворотке крови до 20-го дня с момента появления сыпи, т. е. на 24–26-й день заболевания (рис.). Однако считается, что несмотря на длительную персистенцию вируса кори в организме человека, после исчезновения сыпи вирус в культуре клеток не выделяется [11] и больной считается не заразным.

Установление корреляции между вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания в рамках данного исследования не представлялось возможным ввиду позднего обращения в стационар больных с тяжелым течением кори — на 5–17-й день заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе рассмотрены особенности лабораторной диагностики кори, показаны достоинства и ограничения широко применяемого в настоящее время метода ИФА,

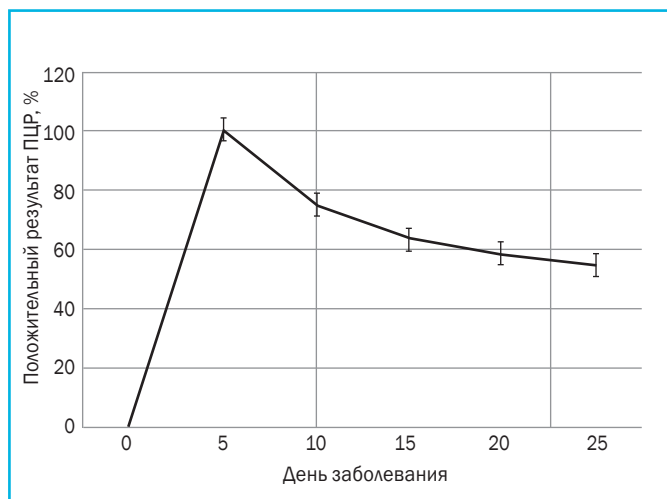


Рис. Динамика определения РНК вируса кори в течение болезни [предоставлено авторами] / Dynamics of measles virus RNA determination during the course of the disease [provided by the authors]

а также перспективы использования метода ПЦР для ранней (до появления специфических симптомов) диагностики заболевания.

Следует отметить, что, несмотря на высокую чувствительность метода ПЦР, его применение в практическом здравоохранении будет более эффективным не вместо, а в дополнение к существующим серологическим методам. Это также позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.

При разработке высокочувствительных наборов реагентов для ПЦР, в том числе наборов для выявления вируса кори, необходимо учитывать не только консервативность участка генома, который будет амплифицироваться, но и уделить особое внимание архитектуре тест-системы в целом. Современный набор реагентов для ПЦР-исследования должен быть адаптирован под автоматические системы выделения и очистки нуклеиновых кислот из биологического материала и включать технологию защиты от контаминации, а лиофилизированный формат позволит получить дополнительные преимущества в хранении и транспортировке набора как в отдаленные регионы нашей страны, так и в страны Африки и Азии, неблагоприятные по кори.

Метод ПЦР в перспективе может найти широкое применение не только в стационарах, но и в амбулаторном звене при тестировании как самих больных, так и контактировавших с больными корью. **ЛВ**

### Вклад авторов:

Концепция статьи — Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А.  
Концепция и дизайн исследования — Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А.  
Написание текста — Замотаева Т. Л.  
Сбор и обработка материала — Замотаева Т. Л., Ниналалов М. А., Понежева Ж. Б.  
Анализ материала — Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А., Ниналалов М. А.  
Редактирование — Черкашин Е. А., Понежева Ж. Б., Акимкин В. Г.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Акимкин В. Г.

### Contribution of authors:

Concept of the article — Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A.  
Study concept and design — Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A.  
Text development — Zamotaeva T. L.  
Collection and processing of material — Zamotaeva T. L., Ninalalov M. A., Ponezheva J. B.  
Material analysis — Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A., Ninalalov M. A.  
Editing — Cherkashin E. A., Ponezheva J. B., Akimkin V. G.  
Approval of the final version of the article — Akimkin V. G.

### Литература/References

1. Minta A., Ferrari M., Antoni S. Progress Toward Measles Elimination — Worldwide, 2000–2022. *MMWR*. 2023; 72 (46): 1262–1268.
2. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Available at: [www.un.org/ru/global-issues/refugees](http://www.un.org/ru/global-issues/refugees). Accessed June 2024.
3. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — April 2024. Available at: [www.who.int/europe/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update---who-european-region---april-2024](http://www.who.int/europe/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update---who-european-region---april-2024). Accessed June 2024.
4. Rota P., Moss W., Takeda M. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16049–16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.



5. The World Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. 2nd ed. No. WHO/IVB/07.01; 2007.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 июля 2011 г. N 108).  
Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.2952-11 "Prevention of measles, rubella, mumps" (approved by Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated July 28, 2011 N 108). (In Russ.)
7. Мамаева Т. А., Железнова Н. В., Наумова М. А. и соавт. Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации. Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (1): 55-62.  
DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62.  
Mamaeva T. A., Zheleznova N. V., Naumova M. A., et al. Algorithm for laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection during the period of measles elimination in the Russian Federation. Infetsiya i immunitet. 2015; 5 (1): 55-62. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62. (In Russ.)
8. Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи: методические рекомендации (МР 3.1.2.0135-18). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.  
Genetic monitoring of the circulation of measles and rubella viruses: methodological recommendations (MR 3.1.2.0135-18). М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. (In Russ.)
9. Hummel K., Lowe L., Bellini W., Rota P. Development of quantitative gene-specific real-time RT-PCR assays for the detection of measles virus in clinical specimens. J Virol Methods. 2006; 132 (1-2): 166-173.  
DOI: 10.1016/j.jviromet.2005.10.006.
10. Michel Y., Saloum K., Tournier K. Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting. J Med Virol. 2013; 85 (4): 723-30.  
DOI: 10.1002/jmv.23515.
11. Lin W. H. W., Kouyos R. D., Adams R. J. Prolonged persistence of measles virus RNA is characteristic of primary infection dynamics. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109 (37): 14989-14994. DOI: 10.1073/pnas.1211138109.

#### Сведения об авторах:

**Замотаева Татьяна Львовна**, научный сотрудник Центра разработки, развития продукции и инноваций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; zamotaevatat@gmail.com

**Черкашин Евгений Александрович**, к.х.н., руководитель Центра разработки, развития продукции и инноваций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; e.cherkashin@pcr.ms

**Ниналалов Магомед Абдулжалилович**, инфекционист, заведующий отделением № 2, Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом имени С. М. Магомедова»; 367008, Россия, Махачкала, ул. Гоголя, 43; ninalalov1984@mail.ru

**Понежева Жанна Бетовна**, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; edoktorim@mail.ru

**Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; v.akimkin@cmd.su

#### Information about the authors:

**Tatyana L. Zamotaeva**, researcher at the Center for Product Development and Innovation, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; zamotaevatat@gmail.com

**Evgeny A. Cherkashin**, Cand. of Sci. (Chem.), Head of the Center for Product Development and Innovation, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; e.cherkashin@pcr.ms

**Magomed A. Ninalalov**, infectious disease physician, Head of Department No. 2, State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov; 43 Gogolya str., Makhachkala, 367008, Russia; ninalalov1984@mail.ru

**Zhanna B. Ponezheva**, Dr. of Sci. (Med.), Head 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; doktorim@mail.ru

**Vasily G. Akimkin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; v.akimkin@cmd.su

Поступила/Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 12.07.2024

Принята в печать/Accepted 16.07.2024

# Стандартизация провокационных проб в качестве метода диагностики пищевой аллергии у детей Российской Федерации: протокол исследования и предварительные результаты

Д. М. Левина<sup>1</sup>

С. О. Лукьянова<sup>2</sup>

Н. В. Зиновьева<sup>3</sup>

Ю. В. Петрова<sup>4</sup>

М. А. Румянцев<sup>5</sup>

С. А. Кончина<sup>6</sup>

Е. И. Яковлева<sup>7</sup>

А. Б. Чашухина<sup>8</sup>

А. И. Колотилина<sup>9</sup>

И. А. Корсунский<sup>10</sup>

Д. Б. Мунблит<sup>11</sup>

И. И. Афуков<sup>12</sup>

А. А. Корсунский<sup>13</sup>

Л. А. Федорова<sup>14</sup>✉

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [levinadasha95@mail.ru](mailto:levinadasha95@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, [lukyjanovasv@mail.ru](mailto:lukyjanovasv@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3218-1996>

<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, [nvzinov@gmail.com](mailto:nvzinov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6926-2055>

<sup>4</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, [petra200@yandex.ru](mailto:petra200@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0000-3356-3633>

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [listorezok@gmail.com](mailto:listorezok@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9552-3936>

<sup>6</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [konchinas@gmail.com](mailto:konchinas@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>

<sup>7</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [ekaterina.iakovleva98@gmail.com](mailto:ekaterina.iakovleva98@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3107-5414>

<sup>8</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, [dgkb9@zdrav.mos.ru](mailto:dgkb9@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0388-3921>

<sup>9</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [aikolotilina@yandex.ru](mailto:aikolotilina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1299-2134>

<sup>10</sup> Медицинский центр Эмек, Афула, Израиль, [iliakors@gmail.com](mailto:iliakors@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

<sup>11</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [daniel.munblit08@imperial.ac.uk](mailto:daniel.munblit08@imperial.ac.uk), <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

<sup>12</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, [afukovdoc@yandex.ru](mailto:afukovdoc@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9850-6779>

<sup>13</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [dr\\_kaa@mail.ru](mailto:dr_kaa@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

<sup>14</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [ludmila-fedorova@mail.ru](mailto:ludmila-fedorova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9154-3219>

## Резюме

**Введение.** Пищевая аллергия — серьезное состояние, угрожающее жизни и ухудшающее ее качество у пациентов и их семей, особенно детей. В Европе пищевой аллергией страдают около 7 миллионов человек, а ее распространенность в России варьирует от 5% до 30%. Диагностика и лечение пищевой аллергии важны для предотвращения осложнений и улучшения качества жизни. Основные методы диагностики включают сбор анамнеза, лабораторные исследования и диагностическую диету, хотя каждый из них имеет свои ограничения. В мировой практике золотым стандартом диагностики являются провокационные пробы, которые помогают установить точную связь между аллергеном и реакцией, снижая тревожность пациентов и их семей.

**Цель работы.** Оценка целесообразности использования провокационных проб в качестве метода диагностики пищевой аллергии у детей.

**Материалы и методы.** Данное одноцентровое проспективное интервенционное нерандомизированное неконтролируемое исследование проводится с 1 января 2022 г. по 31 декабря 2024 г. на базе ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского в Москве. К участию приглашались дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, у которых врачи или законные представители подозревали немедленную аллергическую реакцию на белок коровьего молока и/или яйца. В исследовании для диагностики пищевой аллергии использовалась открытая провокационная проба, состоящая в употреблении продукта в возрастающем количестве в естественном виде (молоко, яйцо и др.) под медицинским наблюдением. Для решения вопроса о необходимости проведения пробы проводился консультативный прием, включающий осмотр, сбор анамнеза и аллергологическое обследование, а именно анализ крови на специфические антитела — иммуноглобулины Е (IgE), компонентная диагностика на молоко и яйцо, прик-тест с нативным аллергеном. Также на приеме заполняли опросники о тревожности и качестве жизни. Разработанный нами алгоритм отбора пациентов и проведения пробы представляет собой адаптированную версию существующих протоколов проведения провокационных проб зарубежных аллергологических организаций.

**Заключение.** Предварительные результаты нашего исследования показывают, что провокационная проба при строгом соблюдении алгоритма отбора пациентов и ее проведения является безопасным методом диагностики. Также отмечена высокая степень тревожности родителей детей, проходящих данные пробы. Мы планируем продолжить исследование и оценить показатели личностной и ситуативной тревожности в динамике после проведения пробы.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, провокационная проба, элиминационная диета

**Для цитирования:** Левина Д. М., Лукьянова С. О., Зиновьева Н. В., Петрова Ю. В., Румянцев М. А., Кончина С. А., Яковлева Е. И., Чашукина А. Б., Колотилина А. И., Корсунский И. А., Мунблит Д. Б., Афуков И. И., Корсунский А. А., Федорова Л. А. Стандартизация провокационных проб в качестве метода диагностики пищевой аллергии у детей Российской Федерации: протокол исследования и предварительные результаты. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 70-79. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.012>

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

# Standardization of oral food challenges as a method for diagnosis of food allergy in children of the Russian Federation: study protocol and preliminary results

Daria M. Levina<sup>1</sup>

Svetlana O. Lukyanova<sup>2</sup>

Natalia V. Zinovieva<sup>3</sup>

Julia V. Petrova<sup>4</sup>

Mikhail A. Rumyantsev<sup>5</sup>

Svetlana A. Konchina<sup>6</sup>

Ekaterina I. Iakovleva<sup>7</sup>

Anastasia B. Chashchukhina<sup>8</sup>

Anastasia I. Kolotilina<sup>9</sup>

Ilya A. Korsunskiy<sup>10</sup>

Daniel B. Munblit<sup>11</sup>

Ivan I. Afukov<sup>12</sup>

Anatoly A. Korsunskiy<sup>13</sup>

Ludmila A. Fedorova<sup>14</sup> ✉

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [levinadasha95@mail.ru](mailto:levinadasha95@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, [lukyanovasv@mail.ru](mailto:lukyanovasv@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3218-1996>



- <sup>3</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, [nvzinov@gmail.com](mailto:nvzinov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6926-2055>
- <sup>4</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, [petra200@yandex.ru](mailto:petra200@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0000-3356-3633>
- <sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [listorezok@gmail.com](mailto:listorezok@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9552-3936>
- <sup>6</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [konchinas@gmail.com](mailto:konchinas@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>
- <sup>7</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [ekaterina.iakovleva98@gmail.com](mailto:ekaterina.iakovleva98@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3107-5414>
- <sup>8</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, [dgkb9@zdrav.mos.ru](mailto:dgkb9@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0388-3921>
- <sup>9</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [aikolotilina@yandex.ru](mailto:aikolotilina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1299-2134>
- <sup>10</sup> Emek Medical Center, Afula, Israel, [iliakors@gmail.com](mailto:iliakors@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>
- <sup>11</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [daniel.munblit08@imperial.ac.uk](mailto:daniel.munblit08@imperial.ac.uk), <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>
- <sup>12</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, [afukovdoc@yandex.ru](mailto:afukovdoc@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9850-6779>
- <sup>13</sup> Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [dr\\_kaa@mail.ru](mailto:dr_kaa@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>
- <sup>14</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [ludmila-fedorova@mail.ru](mailto:ludmila-fedorova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9154-3219>

## Abstract

**Background.** Food allergy is a serious, life-threatening condition that negatively impacts the quality of life of patients and their families, especially among children. In Europe, approximately 7 million people suffer from food allergy, while in Russia, the prevalence varies from 5% to 30%. Accurate diagnosis and treatment of food allergy are crucial to preventing complications and improving quality of life. Primary diagnostic methods include medical history, laboratory tests, and elimination diets, though each has its limitations. Globally, oral food challenges are considered the "gold standard" for food allergy diagnosis. It helps to establish a precise connection between the allergen and the reaction, reducing anxiety for patients and their families.

**Objective.** To evaluate the feasibility of using oral food challenges as a diagnostic method for food allergies in children.

**Materials and methods.** This single-center, prospective, interventional, non-randomized, uncontrolled study is being conducted from January 1, 2022, to December 31, 2024, at the G. N. Speransky Children's Hospital No. 9 in Moscow. Children aged 6 months to 17 years, suspected of having an immediate allergic reaction to cow's milk protein and/or egg protein by a doctor or legal guardian, were invited to participate. The study involves using an open food challenge for diagnosing food allergies. An open food challenge involves consuming increasing amounts of the suspected allergen (milk, egg, etc.) in its natural form under medical supervision. To determine the necessity of a provocation test, a consultation is conducted, including a physical examination, medical history, and allergy testing (specific IgE blood tests, component diagnostics for milk and egg, and a prick test with the native allergen). Additionally, during the consultation, questionnaires on anxiety and quality of life were completed. Our patient selection and test procedure algorithm is an adapted version of existing protocols from international allergology organizations.

**Conclusions.** Preliminary results indicate that the provocation test is a safe diagnostic method when following a strict patient selection and test procedure algorithm. Notably, parents of children undergoing these tests exhibit high anxiety levels. We plan to continue this study and assess personal and situational anxiety levels over time post oral food challenges.

**Keywords:** food allergy, oral food challenge, elimination diet

**For citation:** Levina D. M., Lukyanova S. O., Zinovieva N. V., Petrova Ju. V., Rumyantsev M. A., Konchina S. A., Iakovleva E. I., Chashchukhina A. B., Kolotilina A. I., Korsunskiy I. A., Munblit D. B., Afukov I. I., Korsunskiy A. A., Fedorova L. A. Standardization of oral food challenges as a method for diagnosis of food allergy in children of the Russian Federation: study protocol and preliminary results. *Lechaschi Vrach*. 2024; 11 (27): 70-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.012>

**Conflict of interests.** Not declared.

**П**ищевая аллергия (ПА) — потенциально жизнеугрожающее состояние, представляющее собой серьезную проблему для общественного здравоохранения по всему миру и оказывающее значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, являясь для них тяжелым экономическим бременем [1, 2]. В европейском регионе ПА страдают около 7 млн человек, при этом анафилаксия может развиваться у каждого десятого пациента [3]. Заболевание в большей степени распространено среди детей, чем среди взрослых [4, 5]. Распространенность подтвержденной ПА варьирует в зависимости от региона проживания и составляет в развитых странах в среднем от 2% до 10% [6-9]. Ввиду отсутствия

в Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований, посвященных ПА, сведения о распространенности заболевания остаются неточными. По некоторым данным, частота встречаемости ПА в России колеблется в диапазоне от 5% до 30% [10, 11].

Помимо высокой вероятности развития анафилактической реакции, сам диагноз ПА может привести к нежелательной стигматизации пациентов, что значительно ухудшает качество их жизни, приводя к развитию различных психологических нарушений, в том числе тревожности, депрессии и посттравматического стрессового расстройства [12, 13]. При этом качество жизни снижается не только у самих пациентов, но и у их семей. Это происходит в связи

с возникновением финансовых трудностей, ограниченных возможностей питания внутри семьи и вне дома, а также из-за постоянного беспокойства о состоянии больного ребенка [14]. Согласно результатам исследования, проведенного ранее в РФ, генерализованное тревожное расстройство встречается среди матерей детей с ПА в 3 раза чаще, чем в общей популяции [15].

Уменьшению негативного влияния ПА на качество жизни пациентов может способствовать отказ от необоснованного назначения элиминационной диеты больным, не имеющим объективного подтверждения диагноза, а также предупреждение развития экстренных состояний у людей, действительно страдающих аллергией. Все это говорит о необходимости совершенствовать диагностику ПА.

В России к основным методам диагностики данного состояния относят тщательный сбор анамнеза, оценку клинической картины, проведение лабораторных исследований сыворотки крови для выявления аллергенспецифического иммуноглобулина Е — IgE и диагностическую элиминационную диету, являющуюся универсальным методом подтверждения диагноза [16, 17]. Однако каждый из данных методов имеет определенные ограничения в точности диагностики и удобстве проведения. Так, например, клиническая картина не всегда совпадает с лабораторными данными или бывает неправильно интерпретирована пациентом или его родственниками. Лабораторные методы не всегда обладают достаточной прогностической значимостью [18]. Данные о прогностической значимости скарификационных проб, широко применяемых в РФ ввиду низкой распространенности прик-тестов, практически отсутствуют. Реактивы для проведения скарификационных проб с пищевыми аллергенами тоже отсутствуют. Диагностическая элиминационная диета, в свою очередь, доставляет дискомфорт пациенту в связи с ее длительностью и часто бывает малоинформативной из-за неизбежных погрешностей в питании.

В мировой практике широко используются провокационные пробы (ПП), являющиеся золотым стандартом диагностики ПА [19–21]. Благодаря этому методу можно не только установить связь между пищевым продуктом и реакцией на него, но и оценить дозу аллергена, приводящую к развитию опасной реакции. Проведение ПП также способствует уменьшению тревожности и страха столкнуться с аллергеном в будущем у пациентов и их родственников, что связано с пониманием допустимого количества пищевого продукта и степени выраженности нежелательных реакций. Метод ПП может быть использован не только в качестве диагностики ПА, но и для отслеживания динамики развития толерантности к аллергену, а также для расширения диеты [22]. Широкие возможности применения ПП у пациентов с ПА и точность данного диагностического метода, продемонстрированные в большом количестве мировых исследований, позволяют задуматься о необходимости стандартизации и внедрении ПП в клиническую практику в нашей стране.

Для оценки целесообразности использования ПП в качестве метода диагностики ПА у детей в настоящее время реализуется одноцентровое проспективное интервенционное нерандомизированное неконтролируемое исследование «Проведение провокационных проб при поливалентной аллергии в отделении реанимации» на базе ГБУЗ ДГКБ им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. Данный научно-практический проект в сфере медицины по соглашению № 2012-6/22 проводится при финансовой поддержке Автономной некоммер-

ческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». Основными задачами данного исследования стали:

- оценка безопасности проведения открытых ПП с пищевыми аллергенами у детей;
- формирование критериев направления пациентов на проведение открытых ПП;
- оценка динамики уровня тревожности и качества жизни родителя и/или ребенка до и после проведения открытых ПП с пищевыми аллергенами.

Ниже представлена схема данного исследования (рис. 1)

Обращение пациентов с ПА или подозрением на ПА к молоку и/или яйцу осуществляется непосредственно на приеме аллерголога-иммунолога консультативного центра ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ). Во время первичной консультации проводятся:

- сбор анамнеза — опрос, включающий сведения о характере аллергической реакции, времени ее возникновения после употребления продукта, подозреваемый продукт, наличие других аллергических заболеваний и анафилаксии в анамнезе, при наличии бронхиальной астмы (БА) — оценка степени ее тяжести, наличие других хронических заболеваний, беременность. Анафилаксия на молоко и (или) яйцо в анамнезе является критерием исключения и не дает возможности пациенту продолжить участие в исследовании;
- осмотр в соответствии с общепринятыми методами;
- лабораторное обследование — забор крови из вены (не более 4 мл у ребенка) для определения специфических иммуноглобулинов Е (sIgE) и аллергокомпонентной диагностики [1], общий анализ крови;
- проведение прик-тестов с нативным аллергеном (молоко и/или яйцо). Данная процедура представляет собой кожный прокол стерильным ланцетом с копьём длиной около 0,8 мм через нанесенный предварительно аллерген. Глубина прокола при этом составляет до 1,3 мм. Манипуляция проводится в процедурном кабинете, оборудованном аптечкой первой

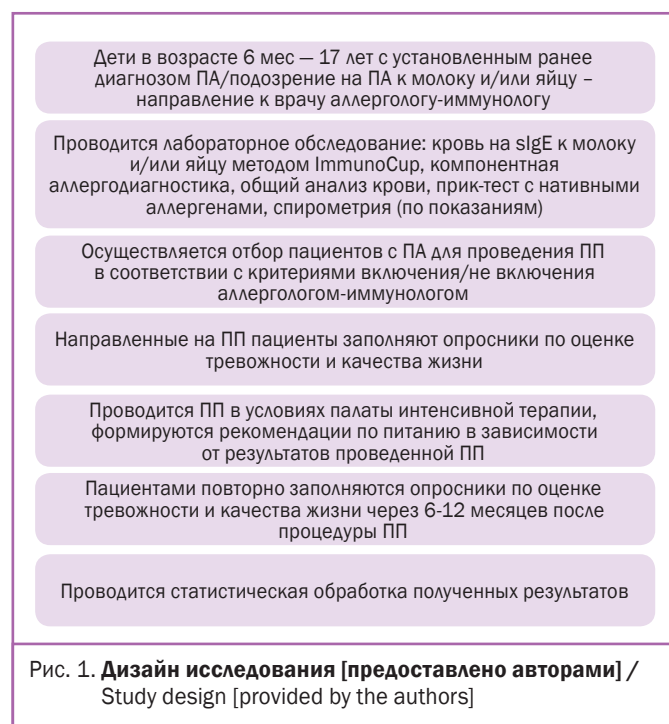


Рис. 1. Дизайн исследования [предоставлено авторами] / Study design [provided by the authors]

помощи со всеми необходимыми медикаментами. Поскольку при данном методе тестирования аллерген не попадает глубоко кожного покрова, развитие анафилактической реакции исключено. Из возможных побочных эффектов часто отмечается зуд в месте прокола с положительным контролем (гистамин), а также в месте нанесения аллергена при наличии реакции. Данный побочный эффект купируется самостоятельно в течение нескольких минут. При выраженной аллергической реакции и зуде на кожу ребенка в месте реакции точечно наносят крем, содержащий противоаллергический компонент (преднизолон), после чего зуд купируется сразу же. Оценка появления реакции проводится через 15 минут: прозрачной линейкой измеряется размер появившихся папул;

- спирометрия (проводится пациентам старше 5 лет с установленным диагнозом БА или подозрением на нее).

Критерии соответствия, позволившие рекомендовать пациентам с ПА к молоку и (или) яйцу проведение открытой ПП:

- письменное информированное согласие, полученное от родителей или опекунов пациента;
- возраст от 6 месяцев до 17 лет включительно;
- подозрение на аллергическую реакцию немедленного типа на белок коровьего молока и (или) яйца со стороны врача и (или) законного представителя ребенка;
- результат анализа на sIgE к молоку и (или) яйцу  $< 2$  кМЕ/л;
- результат кожной пробы к молоку и (или) яйцу  $< 3$  мм.

Критерии несоответствия, которые не позволили рекомендовать проведение ПП пациентам с ПА к молоку и (или) яйцу:

- отсутствие письменного информированного согласия, полученного от родителей или опекунов пациента;
- анафилаксия на молоко и (или) яйцо в анамнезе;
- установленный ранее диагноз БА с тяжелым и/или неконтролируемым течением и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $< 70\%$ ;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы;
- уведомление о беременности со стороны пациентки, родителя или иного законного представителя.

Для данной научно-практической работы выбраны продукты, чьи белки являются двумя основными пищевыми аллергенами у детей в РФ: коровье молоко и куриное яйцо. Исключение из диеты данных продуктов, ввиду их распространенности, представляется сложным как для семьи, так и для самого ребенка, а также потенциально может приводить к дефициту нутриентов, в том числе кальция. Невозможность употребления молока и яиц приводит к психологическому дискомфорту всех членов семьи и необоснованному страху перед введением некоторых вакцин, что приводит к отказу от вакцинации и является потенциально опасным для ребенка.

Всем пациентам и (или) их законным представителям перед проведением ПП проводится оценка уровня тревожности и качества жизни.

Оценка тревожности проводится родителям и детям старше 12 лет с помощью валидизированного в российской популяции опросника STAI (The State-Trait Anxiety Inventory – Оценка тревожности по признакам состояния пациента). Эта методика Ч. Д. Спилберга на выявление личностной и ситуативной тревожности адаптирована на русском языке Ю. Л. Ханиным.

Оценка качества жизни проводится с помощью валидизированного в российской популяции опросника FAQL (Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Лонгитудинальная достоверность и значение ответов опросника о качестве жизни, связанном с ПА), содержащего формы для родителей детей в возрасте от 0 до 8 лет, для детей от 8 до 12 лет и их родителей и только для детей от 13 лет и старше.

Непосредственно ПП проводится в палате интенсивной терапии отделения аллергологии-иммунологии № 1 ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. Палата оснащена всем необходимым оборудованием для мониторинга состояния пациента и оказания неотложной помощи во время этой процедуры. На базе этой больницы также находятся два отделения реанимации и интенсивной терапии, готовые оказать помощь при возникновении острой тяжелой реакции.

Открытая ПП – метод диагностики ПА, который предполагает употребление продукта в возрастающем количестве в естественном виде (молоко, яйцо) пациентом, знающим, какой продукт он употребляет, в условиях медицинского учреждения и под контролем медицинского персонала. Данный метод имеет широкое распространение в рутинной клинической практике зарубежных стран, однако сопряжен с определенным риском ложноположительного результата из-за отсутствия ослепления, в связи с чем интерпретацию результатов нужно проводить с особой осторожностью при наличии только субъективных симптомов. Представленная методика является адаптированной версией уже существующих протоколов проведения ПП [5-7, 11, 12].

На этапе подготовки к исследованию пациенту следует избегать подозреваемого продукта в течение не менее чем 14 дней. Последний прием пищи должен быть завершен не позднее чем за 2 часа до проведения процедуры, также в течение этого времени необходимо воздержаться от приема жидкостей. Пациенту следует прекратить прием антигистаминных препаратов, бета-агонистов, бета-блокаторов (включая такие лекарственные формы, как глазные капли), а также других препаратов, которые могут потенциально повлиять на возникновение реакции. Эта информация предоставляется пациенту и его законному представителю в ходе разъяснительной беседы при первичной консультации, а также в виде выдаваемой памятки.

Пациент помещается в одноместную палату интенсивной терапии под наблюдение родителя или законного представителя, а также медицинской палатной сестры и врача. Пищевой продукт вводится в соответствии с утвержденным алгоритмом.

Таблица 1. Дозы продуктов, необходимые для проведения пробы [Имперский колледж Лондона Министерства здравоохранения Великобритании] / Product doses required for the OFC [Imperial College London, NHS Trust]

Продукт	Белок, г/100 г	Доза 1 (30 мг белка)	Доза 2 (0,1 г белка)	Доза 3 (0,3 г белка)	Доза 4 (1 г белка)	Доза 5 (3 г белка)
Цельное коровье молоко	3,3	0,9	3	9,1	30	91
Цельное яйцо	12,5	0,2	0,8	2,4	8	24





Мы используем алгоритм, применяемый в клинической практике в больнице Имперского колледжа Лондона Министерства здравоохранения Великобритании (Imperial College London, NHS Trust) с 15-минутными интервалами между введениями. Данная схема является безопасной (табл. 1). Перед началом проведения пробы проводится оценка параметров витальных функций — артериального давления (АД), пульса и сатурации.

В процессе проведения ПП осуществляется постоянный мониторинг состояния пациента, оценка параметров витальных функций в динамике: измерение АД, пульса, сатурации проводится через 15 минут после введения каждой из 5 доз продукта (рис. 2).

Кроме того, в течение всего времени исследования и 1-2 часов после введения последней дозы продукта будет проведена оценка клинических проявлений аллергической реакции (табл. 2).

Причиной для прекращения открытой ПП является возникновение объективных симптомов (табл. 3) либо одного или нескольких субъективных симптомов (покалывания/зуд в горле и во рту, ощущение удушья, тошнота, боли в животе) после приема не менее трех доз продукта или сохранение их в течение 40 минут. Окончательное решение о прекращении исследования принимает врач в индивидуальном порядке на основании оценки клинических данных и анамнеза пациента. При прекращении ПП на основании появления данных симптомов тест считается положительным.

При возникновении симптомов или изменении контролируемых параметров витальных функций проба прекращается, после чего проводится оценка состояния пациента согласно алгоритмам оказания экстренной помощи (оценка по ABCDE) и соответствующее лечение, если это необходимо. Пациент остается под наблюдением медицинского персонала на 2-4 часа после появления реакции с повторной оценкой состояния через каждые 30 минут или по мере необходимости. Развитие анафилаксии или подозрение на нее со стороны медицинского персонала является показанием к госпитализации пациента в отделение реанимации ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ для дальнейшей оценки состояния и проведения необходимых лечебных мероприятий. Время пребывания в отделении в таком случае определяется индивидуально в зависимости от состояния пациента. Важно также помнить, что ни один диагностический тест не может предсказать вероятность развития тяжелой реакции. Ни высокий уровень общего или алергоспецифического IgE, ни размер реакции при прик-тесте не коррелируют с тяжестью аллергических проявлений.

При отрицательном результате ПП (отсутствие реакции) пациенту следует избегать употребления данного продукта в течение суток на случай появления редких отсроченных реакций. По истечении 24 часов пациенту рекомендуется включение продукта в рацион питания на регулярной основе в объеме стандартной порции. Однако следует помнить о небольшой вероятности появления симптомов при употреблении продукта и после отрицательной пробы. В связи с чем пациентам и (или) их законным представителям следует тщательно наблюдать за реакцией на последующее введение продукта, а также обратиться к врачу при подозрении на данную реакцию. При положительном результате ПП пациенту

Таблица 2. Клинические проявления аллергических реакций, мониторинг которых следует осуществлять во время проведения открытой ПП\* [ресурс UpToDate]/ Clinical manifestations of allergic reactions to be monitored during the open food challenge [UpToDate]

Кожные проявления
Появление эритематозных высыпаний, а также ощущение жара на коже, зуда (может начинаться с ладоней или стоп), симптом гусиной кожи
Усиление проявлений атопического дерматита у детей младшего возраста и младенцев
Проявления в ротовой полости
Зуд или покалывание губ, языка или нёба
Отек губ, языка, небного язычка, появление металлического вкуса во рту
Усиление слюнотечения у младенцев
Почесывание зудящего нёба языком или языка с помощью руки у детей младшего возраста
Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта
Тошнота, боли в животе (колики, спазм), рвота, диарея
Трудности при глотании**
Проявления со стороны дыхательных путей
Со стороны носовых ходов — зуд, заложенность носа, ринорея, чихание
Со стороны гортани — зуд горла и ощущение удушья, дисфагия, дисфония, осиплость голоса, ощущение зуда в наружном слуховом проходе
Со стороны легких — затрудненное дыхание, одышка, чувство стеснения в груди, глубокий или повторяющийся кашель, свистящие дыхание
Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы
Признаки нарушения сознания, обморок, боль в груди, ощущение собственного сердцебиения, признаки снижения АД: туннельное зрение, снижение слуха
Неврологическая симптоматика
Тревожность, чувство страха, ощущение приближающейся смерти, судороги, спутанность сознания
Резкое снижение активности, положение в позе эмбриона у детей младшего возраста
Выраженная сонливость, снижение мышечного тонуса у младенцев
Симптомы поражения глаз
Ощущения зуда, эритема или отек, слезотечение, конъюнктивит
Другие симптомы
Боль внизу спины из-за спазма мочевыводящих путей у женщин
Потягивание уха — может являться признаком зуда у детей младшего возраста

Примечание. \* Данная таблица представляет собой перевод материалов информационного врачебного ресурса UpToDate. \*\* Часто сочетается с такими симптомами, как ощущение удушья, и другими проявлениями со стороны верхних дыхательных путей.

Таблица 3. **Объективные симптомы, требующие прекращения проведения провокационной пробы [таблица составлена авторами] / Objective symptoms requiring discontinuation of the OFC [table compiled by the authors]**

Один из перечисленных ниже	Два или более из перечисленных ниже
<b>Кожные проявления:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Три или более элемента крапивницы</li> <li>Ангиоотек</li> <li>Сливающиеся эритематозные зудящие элементы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Почесывания кожи, не прекращающиеся в течение 3-х минут или более</li> </ul>
<b>Проявления со стороны дыхательных путей:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Свистящее дыхание</li> <li>Повторяющийся кашель</li> <li>Затрудненное дыхание</li> <li>Стридор</li> <li>Дисфония</li> <li>Афония</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Почесывания носа или глаз, не прекращающиеся в течение 3-х минут или более</li> <li>Ринорея, не прекращающаяся в течение 3-х минут или более</li> </ul>
<b>Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рвота (не связанная с раздражением корня языка)</li> <li>Сильная абдоминальная боль, продолжающаяся в течение 3-х минут и более (проявляющаяся в том числе необычным спокойным состоянием, необъяснимым плачем, подтягиванием ног к животу)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диарея</li> </ul>
<b>Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение АД ниже нормы для соответствующего возраста (не связанное с вазовагальным эпизодом)</li> </ul>	

рекомендуется продолжить элиминационную диету с полным исключением данного продукта из рациона питания.

Всего за первый год данного исследования ПП были проведены 80 детям (32 пробы с яйцом и 48 — с молоком). Результаты ПП — 97,5% (78/80) отрицательные (отсутствие реакции), 2,5% (2/80) — положительные (аллергическая реакция подтверждена). Дети были разделены на две подгруппы: с ранее установленным диагнозом «пищевая аллергия» — 83,75% (67/80) и ранее неустановленным диагнозом «пищевая аллергия» — 16,25% (13/80). Из них положительные 3% (2/67) в первой группе, 0% (0/13) — во второй.

Интерквартильный размах возраста в общей когорте пациентов — 4-9 лет, медианный — 6 лет, средний возраст — 6,6 года. Интерквартильный размах возраста в группе с ранее установленным диагнозом «пищевая аллергия» — 4-9 лет, медианный — 6 лет, средний возраст — 6,4 года. Интерквартильный размах возраста в иной группе — 4-8,25 года, медианный — 5 лет, средний возраст — 6,4 года. В общей когорте пациентов преобладает мужской пол — 58,75% (47/80). В группе с ранее установленным диагнозом ПА — 5,2% мальчиков (39/67), в другой — 61,5% (8/13). Отягощена наследственность по аллергическим заболеваниям у 67,5% (54/80). В первой группе — 62,7% (42/67), во второй — 92,3% (12/13).

По результатам заполнения опросника по оценке тревожности родителей пациентов в общей когорте была выявлена высокая ситуативная тревожность у 15% (12/80), средняя степень — у 83,75% (67/80), легкая степень — у 1,25% (1/80).

По результатам оценки личностной тревожности родителей пациентов в общей когорте выявлена высокая степень тревожности у 78,75% (63/80), средняя степень — у 21,25% (17/80), легкая степень — у 0% (0/80).

В группе с ранее установленным диагнозом «пищевая аллергия» у родителей при оценке ситуативной тревожности установлена ее высокая степень у 15% (10/67), средняя степень — у 83,6% (56/67), легкая степень — у 1,4% (1/67); при оценке личностной тревожности: высокая степень — у 76,1% (51/67), средняя степень — у 23,9% (16/67), легкая степень — у 0% (0/80). В группе без установленного ранее диагноза «пищевая аллергия» выявлены следующие количественные показатели когорты при оценке ситуативной тревожности: высокая степень — 15,4% (2/13), средняя степень — 84,6% (11/13), легкая степень — 0% (0/13); при оценке личностной тревожности: высокая степень — 92,3% (12/13), средняя степень — 7,7% (1/13), легкая степень — 0% (0/13).

По результатам оценки качества жизни опрос был выполнен у 31,25% (25/80) детей, среднее значение — 3,0364, а также у их родителей — 86,25% (69/80), среднее значение — 2,02.

Прик-тест был проведен у 100% (80/80) детей (67/67, 13/13). Медианное значение в общей когорте пациентов — 1 мм теста, среднее значение — 1,08 мм. В первой группе: медиана — 1 мм, среднее значение — 1,03 мм, во второй: медиана — 1 мм, среднее значение — 1,3 мм.

Определялся специфический IgE на коровье молоко: менее 0,1 — у 43,75% (35/80), более 0,1 — у 47,5% (38/80): интерквартильный размах — 0,205-0,795, медианное значение — 0,39, среднее значение — 0,72. В группе с установленным диагнозом «пищевая аллергия»: менее 0,1 — у 46,2% (31/67), более 0,1 — у 47,7% (32/67): интерквартильный размах — 0,215-0,82, медианное значение — 0,39, среднее значение — 0,73. В другой группе: менее 0,1 — у 77% (10/13), более 0,1 — у 23% (3/13): интерквартильный размах — 0,176-0,385, медианное значение — 0,22, среднее значение — 0,301.

Также оценивался специфический IgE на яичный белок: менее 0,1 — у 30% (24/80), более 0,1 — у 65% (52/80): интерквартильный размах — 0,298-1,57, медианное значение — 0,58, среднее значение — 5,89. В первой группе: менее 0,1 — у 29,85% (20/67), более 0,1 — у 67,2% (45/67): интерквартильный размах — 0,3-1,57, медианное значение — 0,53, среднее значение — 6,61. Во второй: менее 0,1 — у 46,2% (6/13), более 0,1 — у 46,15% (6/13): интерквартильный размах — 0,22-0,564, медианное значение — 0,3825, среднее значение — 0,443.

При оценке специфического IgE на яичный желток: менее 0,1 — у 41,25% (33/80), более 0,1 — у 55% (44/80): интерквартильный размах — 0,2485-1,02, медианное значение — 0,44, среднее значение — 3,09. В группе с диагностированной в прошлом ПА: менее 0,1 — у 40,3% (27/67), более 0,1 — у 58,2% (39/67): интерквартильный размах — 0,196-0,867, медианное значение — 0,33, среднее значение — 3,38. У иной группы — менее 0,1 — 69,2% (9/13), более 0,1 — у 30,8% (4/13): интерквартильный размах — 0,18-0,344, медианное значение — 0,253, среднее значение — 0,272.

Проводилась алергокомпонентная диагностика. Оценка IgE на лизоцим яйца, nGal d4(k208) у общей когорты: значение менее 0,35 — у 85% (68/80), более 0,35 — у 8,75% (7/80): интерквартильный размах — 0,33-0,575, медианное значение — 0,5, среднее значение — 0,46. В первой группе: менее 0,35 — у 83,6% (56/67), более 0,35 — у 8,95% (6/67): интерквартильный размах — 0,295-0,6125, медианное значение — 0,45, среднее значение — 0,45. Во второй: менее 0,35 — у 76,9% (10/13), более 0,35 — у 23,1 (3/13); интерквартильный

размах — 0,26–0,33, медианное значение — 0,26, среднее значение — 0,31.

Оценка IgE на кональбумин яйца nGal d3 (f69) в общей когорте: менее 0,35 — у 88,75% (71/80), значение 0,18 — лишь у 2,5% (2/80), из них оба — из группы с ранее диагностированной ПА.

Оценка IgE на овальбумин, альбумин яичный nGal d2 (f67) в общей когорте: менее 0,35 — у 85% (68/80), более 0,35 — у 7,5% (6/80); интерквартильный размах — 0,2775–1,15, медианное значение — 0,8, среднее значение — 1,17. Эти же значения и в группе с ранее диагностированным заболеванием, в другой же все пациенты имели значения менее 0,35.

Оценка IgE на овомукоид яйца nGal d1 (f68) в общей когорте: менее 0,35 — у 88,75% (71/80), более 0,35 — у 5% (4/80); интерквартильный размах — 0,2–0,675, медианное значение — 0,35, среднее значение — 0,525. Эти же значения получены и в группе с ранее диагностированной ПА, в другой все пациенты имели значения менее 0,35.

Оценка IgE на бычий сывороточный альбумин nBos d6 BSA (e204) в общей когорте: менее 0,35 — у 83,75% (67/80), более 0,35 — у 8,75% (7/80); интерквартильный размах — 0,255–0,9, медианное значение — 0,4, среднее значение — 0,6. Единственный пациент из второй группы имел значение 0,4. В первой же группе интерквартильный размах составил 0,1825–1,15, медианное значение — 0,4, среднее значение — 0,64.

Оценка IgE на бета-лактоглобулин nBos d5 (f77) в общей когорте: у 82,5% (66/80) значение было менее 0,35, у двух пациентов значения равнялись 0,4 и 0,6 в группе с ранее установленным диагнозом.

Оценка IgE на казеин молока nBos d8 (f78) в общей когорте составила у 83,75% (67/80) менее 0,35, у 1 пациента в первой группе значение было 0,4. Оценка IgE на альфа-лактальбумин nBos d4 (f76) в общей когорте: у 85% (68/80) было менее 0,35, у 1 пациента в первой группе — 0,7.

Клинический анализ крови для определения количества эозинофилов был выполнен 97,5% (78/80) пациентам (66/67, 12/13). Получены следующие результаты: интерквартильный размах количества эозинофилов — 0,16–0,505 тыс/мкл, медианное значение — 0,30 тыс/мкл, среднее значение — 0,37 тыс/мкл. В группе с ранее установленным диагнозом — интерквартильный размах — 0,16–0,58 тыс/мкл, медианное значение — 0,3 тыс/мкл, среднее значение — 0,39 тыс/мкл. Во второй группе: интерквартильный размах — 0,13–0,5 тыс/мкл, медианное значение — 0,29 тыс/мкл, среднее значение — 0,33 тыс/мкл.

Ни у одного из детей с подозрением на ПА со стороны врача и/или законного представителя (16,25%) данный диагноз подтвержден не был. Остальные 83,75% детей, у которых была проведена ПП в рамках данного исследования, уже имели ранее установленный диагноз ПА, в связи с чем находились на диете с исключением молока и/или яйца. Из них только у 3% детей подтвердилась реакция на продукт. Таким образом, приходится признать, что 97% детей на момент проведения исследования находились на элиминационной диете необоснованно. Принимая во внимание высокий уровень тревожности родителей пациентов в нашем исследовании (высокая и средняя ситуативная тревожность у 98,75%, высокая и средняя личностная тревожность у 100%), можно предположить, что невозможность введения продукта под контролем врача является одним из факторов, заставляющих родителей отказываться от диагностического введения продукта в домашних условиях из-за страха появления реак-

ции и невозможности оперативного оказания медицинской помощи в таком случае.

Среднее значение полученных нами предварительных результатов оценки качества жизни детей с ПА и их родителей в целом ниже, чем полученных в обсервационных исследованиях у детей в других популяциях [25]. Данный результат может быть объяснен тем, что большинство детей на момент исследования по результатам ПП переносили продукт, следовательно, не были подвержены реакциям в недавнее время.

Таким образом, предварительные данные исследования показывают необходимость в таком инструменте, как ПП для уменьшения количества необоснованно назначенных элиминационных диет, а также длительности элиминационных диет у детей с ранее установленным диагнозом ПА и вероятным развитием толерантности.

ПП — широко используемый во всем мире метод диагностики. Согласно недавно опубликованным рекомендациям ведущих международных сообществ он является основным методом диагностики для подтверждения или исключения диагноза ПА [23, 24]. В настоящее время согласно предварительным результатам можно сделать вывод о том, что при тщательном соблюдении алгоритма отбора пациентов и проведения открытой ПП она является безопасным методом диагностики. Также важно отметить высокую степень тревожности родителей детей, обращающихся за проведением ПП. Планируется продолжение данного исследования, а также оценка показателей личностной и ситуативной тревожности в отсроченном периоде.

В соответствии с соглашением № 2012-6/22 о предоставлении гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины «Проведение провокационных проб при поливалентной аллергии в отделении реанимации», осуществляемого коллективом специалистов на базе ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ, согласно план-графику реализации проекта выполнение работ будет продолжено до 20 декабря 2024 года. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Концепция статьи — Левина Д. М., Федорова Л. А.  
Концепция и дизайн исследования — Корсунский И. А., Мунблит Д. Б.  
Написание текста — Левина Д. М., Федорова Л. А.  
Сбор и обработка материала — Лукьянова С. О., Зиновьева Н. В., Петрова Ю. В., Чашухина А. Б., Колотилина А. И.  
Обзор литературы — Левина Д. М.  
Анализ материала — Румянцев М. А., Кончина С. А., Яковлева Е. И.  
Редактирование — Корсунский А. А., Федорова Л. А.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Афуков И. И., Корсунский А. А.

#### Contribution of authors:

Concept of the article — Levina D. M., Fedorova L. A.  
Study concept and design — Korsunskiy I. A., Munblit D. B.  
Text development — Levina D. M., Fedorova L. A.  
Collection and processing of material — Lukyanova S. O., Zinovieva N. V., Petrova Yu. V., Chashchukhina A. B., Kolotilina A. I.  
Literature review — Levina D. M.  
Material analysis — Rumyantsev M. A., Konchina S. A., Iakovleva E. I.  
Editing — Korsunskiy A. A., Fedorova L. A.  
Approval of the final version of the article — Afukov I. I., Korsunskiy A. A.

#### Литература/References

1. Peters R. L., Krawiec M., Koplin J. J., Santos A. F. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (4): 647–657. DOI: 10.1111/pai.13443.##



2. Bilaver L. A., Chadha A. S., Doshi P., O'Dwyer L., Gupta R. S. Economic burden of food allergy: A systematic review. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019; 122 (4): 373-380.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2019.01.014.
3. Bonini S. News From the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Organ.* 2000; 12 (4): 0186-0187. DOI: 10.1027/0838-1925.12.4.186.
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69 (8): 1008-1025. DOI: 10.1111/all.12429.
5. Iweala O. I., Choudhary S. K., Commins S. P. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20 (5): 17. Published 2018 Apr 5. DOI: 10.1007/s11894-018-0624-y.
6. Lyons S. A., Clausen M., Knulst A. C., et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (8): 2736-2746.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.020.
7. Singer A. G., Kosowan L., Soller L., et al. Prevalence of Physician-Reported Food Allergy in Canadian Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (1): 193-199. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.039.
8. Gupta R. S., Warren C. M., Smith B. M., et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics.* 2018; 142 (6). DOI: 10.1542/peds.2018-1235.
9. Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017; 66 (2): 248-264. DOI: 10.1016/j.alit.2017.02.001.
10. Козулина И. Е., Курбачева О. М., Ильина Н. И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. Российский аллергологический журнал. 2014; 3 (11): 3-10. DOI: 10.36691/RJA483. Kozulina I. E., Kurbacheva O. M., Ilyina N. I. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2014; 3 (11): 3-10. (In Russ.) DOI: 10.36691/RJA483.
11. Прокопьева В. Д., Федотова М. М., Коновалова В. В., Невская К. В., Федорова О. С. Распространенность и факторы риска пищевой аллергии : предварительные результаты когортного проспективного исследования. Published online 2014: 248. Prokopyeva V. D., Fedotova M. M., Konvalova U. V., Nevskaya K. V., Fedorova O. C. Prevalence and risk factors of food allergy: preliminary results of a cohort prospective study. Published online 2014: 248. (In Russ.)
12. Warren C. M., Jiang J., Gupta R. S. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (2): 6. Published 2020 Feb 14. DOI: 10.1007/s11882-020-0898-7.
13. Drakouli A. E., Kontele I., Poulimeas D., et al. Food Allergies and Quality of Life among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children.* 2023; 10 (3): 1-25. DOI: 10.3390/children10030433.
14. DunnGalvin A., Dubois A. E. J., Flokstra-De Blok B. M. J., Hourihane J. O. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015; 101: 235-252. DOI: 10.1159/000375106.
15. DunnGalvin A., Treneva M., Pampura A., Grebenko A., Makatsori M., Munblit D. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (1): 78-84. DOI: 10.1111/pai.13130.
16. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: ПедиатрЪ, 2019. Programme for optimising infant feeding in the first year of life in the Russian Federation. М.: Педиатр, 2019. (In Russ.)
17. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические Рекомендации Союза Педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018. Protocol for the management of children with food allergy. Clinical Recommendations of the Union of Paediatricians of Russia. Moscow: Pедиатр, 2018. (In Russ.)
18. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S. S., et al. The diagnosis of food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69 (1): 76-86. DOI: 10.1111/all.12333.
19. Bird J. A., Leonard S., Groetch M., et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (1): 75-90.e17. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.09.029.
20. Sampson H. A., Gerth Van Wijk R., Bindslev-Jensen C., et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (6): 1260-1274. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.017.
21. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Welser B. K., Bengtsson U., et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004; 59 (7): 690-697. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x.
22. Upton J. E. M., Bird J. A. Oral food challenges: Special considerations. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020; 124 (5): 451-458. DOI: 10.1016/j.anai.2020.02.008.
23. Santos A. F., Riggioni C., Agache I., et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023; 78 (12): 3057-3076. DOI: 10.1111/all.15902.
24. Vandenplas Y., Broekaert I., Domellöf M., et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Published online July 26, 2023. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003897.
25. Drakouli A. E., Kontele I., Poulimeas D., et al. Food Allergies and Quality of Life among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2023; 10 (3): 433. Published 2023 Feb 23. DOI: 10.3390/children10030433.

#### Сведения об авторах:

**Левина Дарья Михайловна**, аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; levinadasha95@mail.ru

**Лукьянова Светлана Олеговна**, аллерголог-иммунолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; lukyanovasv@mail.ru

**Зиновьева Наталья Валентиновна**, к.м.н., заведующая отделением аллергологии и иммунологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; nvzinov@gmail.com

**Петрова Юлия Викторовна**, аллерголог-иммунолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; petra200@yandex.ru

**Румянцев Михаил Анатольевич**, студент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; listorezok@gmail.com

**Кончина Светлана Алексеевна**, студентка, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; konchinas@gmail.com

**Яковлева Екатерина Игоревна**, ординатор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [ekaterina.iakovleva98@gmail.com](mailto:ekaterina.iakovleva98@gmail.com)

**Чашухина Анастасия Борисовна**, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; [dgkb9@zdrav.mos.ru](mailto:dgkb9@zdrav.mos.ru)

**Колотилина Анастасия Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры Педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [aikolotilina@yandex.ru](mailto:aikolotilina@yandex.ru)

**Корсунский Илья Анатольевич**, Медицинский центр Эмек; Израиль, 1834111, Афула, Бульвар Ицхака Рабина, 21; [iliakors@gmail.com](mailto:iliakors@gmail.com)

**Мунблит Даниил Борисович**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [daniel.munblit08@imperial.ac.uk](mailto:daniel.munblit08@imperial.ac.uk)

**Афуков Иван Игоревич**, к.м.н., главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; [afukovdoc@yandex.ru](mailto:afukovdoc@yandex.ru)

**Корсунский Анатолий Александрович**, д.м.н., профессор, президент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; заведующий кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [dr\\_kaa@mail.ru](mailto:dr_kaa@mail.ru)

**Федорова Людмила Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры Педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; [ludmila-fedorova@mail.ru](mailto:ludmila-fedorova@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Daria M. Levina**, PhD student, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [levinadasha95@mail.ru](mailto:levinadasha95@mail.ru)

**Svetlana O. Lukyanova**, allergist-immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; [lukyanovasv@mail.ru](mailto:lukyanovasv@mail.ru)

**Natalia V. Zinovieva**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Allergology and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of

the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; [nvzinov@gmail.com](mailto:nvzinov@gmail.com)

**Julia V. Petrova**, allergist-immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; [petra200@yandex.ru](mailto:petra200@yandex.ru)

**Mikhail A. Rumyantsev**, student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [listorezok@gmail.com](mailto:listorezok@gmail.com)

**Svetlana A. Konchina**, student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [konchinas@gmail.com](mailto:konchinas@gmail.com)

**Ekaterina I. Iakovleva**, resident, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [ekaterina.iakovleva98@gmail.com](mailto:ekaterina.iakovleva98@gmail.com)

**Anastasia B. Chashchukhina**, Head of the Intensive Care Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; [dgkb9@zdrav.mos.ru](mailto:dgkb9@zdrav.mos.ru)

**Anastasia I. Kolotilina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [aikolotilina@yandex.ru](mailto:aikolotilina@yandex.ru)

**Ilya A. Korsunskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Emek Medical Center; 21 Yitshak Rabin Boulevard, Afula, 1834111, Israel; [iliakors@gmail.com](mailto:iliakors@gmail.com)

**Daniel B. Munblit**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [daniel.munblit08@imperial.ac.uk](mailto:daniel.munblit08@imperial.ac.uk)

**Ivan I. Afukov**, Cand. of Sci. (Med.), chief doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; [afukovdoc@yandex.ru](mailto:afukovdoc@yandex.ru)

**Anatoly A. Korsunskiy**, Dr. of Sci. (Med.), president, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; Head of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [dr\\_kaa@mail.ru](mailto:dr_kaa@mail.ru)

**Ludmila A. Fedorova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; [ludmila-fedorova@mail.ru](mailto:ludmila-fedorova@mail.ru)

Поступила/Received 07.08.2024

Поступила после рецензирования/Revised 11.09.2024

Принята в печать/Accepted 12.09.2024

# Современные представления о причинах, патогенезе и инновационных направлениях терапии астенического синдрома в клинической практике

С. А. Живолупов<sup>1</sup>✉

А. А. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, [peroslava@yandex.ru](mailto:peroslava@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

<sup>2</sup> Клиника ООО «МедЭксперт», Санкт-Петербург, Россия, [aaa.smirnova@gmail.com](mailto:aaa.smirnova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>

## Резюме

**Введение.** Астенический синдром представляет собой болезненное состояние, проявляющееся повышенной физической и психической утомляемостью и истощаемостью с неустойчивостью настроения, раздражительностью, нарушением сна, сопровождающееся ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Клинические проявления астенического синдрома отличаются от состояния физиологической утомляемости и переутомления тем, что усталость или истощение возникают спонтанно, в отсутствие физических или умственных усилий. Кроме того, астенический синдром не является физиологическим явлением, не корректируется в результате отдыха и требует медицинского вмешательства. По литературным данным частота встречаемости астенического синдрома в популяции колеблется от 12% до 18%, на приеме врача общей практики — от 20% до 25%, при наличии соматических заболеваний — от 50% до 100%. Наиболее распространенным инструментом диагностики астенического синдрома в настоящее время является анкетирование по Субъективной шкале астенического состояния (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), в Российской Федерации также широко используется Шкала астенического состояния Л. Д. Малковой. **Результаты.** В обзорной статье изложено современное состояние проблем терминологии астенического синдрома, его классификации, диагностики, статистического кодирования. Астенический синдром представлен как полиэтиологическое заболевание, в качестве профилактики которого целесообразно корректировать модифицируемые факторы риска его развития. Рассмотрены некоторые механизмы формирования астенического синдрома и вследствие перенесенной инфекции COVID-19, подчеркнута общность патогенеза ряда патогенетических звеньев данных заболеваний. Инновационным направлением терапии и профилактики астенического синдрома является модулирование функции оси «кишечник — мозг». С этой целью применение биологически активной добавки к пище, содержащей в составе продукт возгонки мясокостной муки, представляется вполне перспективным.

**Ключевые слова:** астенический синдром, астения, ось «кишечник — мозг», дисбиоз кишечника, биологически активная добавка к пище

**Для цитирования:** Живолупов С. А., Смирнова А. А. Современные представления о причинах, патогенезе и инновационных направлениях терапии астенического синдрома в клинической практике. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 80-89. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.013>

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

## Modern ideas about the causes, pathogenesis and innovative areas of therapy for asthenic syndrome in clinical practice

Sergey A. Zhivolupov<sup>1</sup>✉

Anastasia A. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia, [peroslava@yandex.ru](mailto:peroslava@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

<sup>2</sup> Clinic "MedExpert" JSC, Saint Petersburg, Russia, [aaa.smirnova@gmail.com](mailto:aaa.smirnova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>



## Abstract

**Background.** Asthenic syndrome is a morbid condition manifested by increased physical and mental fatigue and exhaustion with mood instability, irritability, sleep disturbance, accompanied by weakening of self-control, impatience, restlessness, intolerance to loud sounds, bright light, strong odours. Clinical manifestations of asthenic syndrome differ from the state of physiological fatigue and overwork in that fatigue or exhaustion arise spontaneously, in the absence of physical or mental effort. In addition, asthenic syndrome is not a physiological phenomenon, is not corrected as a result of rest and requires medical intervention. According to literature data, the frequency of occurrence of asthenic syndrome in the population ranges from 12 to 18%, at the appointment of a general practitioner – from 20 to 25%, in the presence of somatic diseases – from 50 to 100%. The most common tool for diagnosing AS is currently the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) questionnaire, and the L. D. Malkova Asthenic Scale is also widely used in the Russian Federation.

**Results.** The review article outlines the relevant problems of the terminology of asthenic syndrome, its classification, location, and statistical coding. Asthenic syndrome is presented as a polyetiological disease, for the prevention of which it is advisable to correct modifiable risk factors for its development. Some mechanisms of the formation of asthenic syndrome as a result of COVID-19 infection are considered, and the common pathogenesis of a number of pathogenetic links of these diseases is emphasized. An innovative direction in the treatment and prevention of asthenic syndrome is modulation of the function of the "gut-brain" axis. For this purpose, the use of a biologically active food supplement containing in its composition the product of meat and bone meal distillation seems to be quite promising.

**Keywords:** asthenic syndrome, asthenia, gut-brain axis, intestinal dysbiosis, biologically active food supplement

**For citation:** Zhivolupov S. A., Smirnova A. A. Modern ideas about the causes, pathogenesis and innovative areas of therapy for asthenic syndrome in clinical practice. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 80-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.013>

**Conflict of interests.** Not declared.

**А**стенический синдром (АС, или астеническое состояние, астеническая реакция, астенические нарушения/расстройства) представляет собой серьезную междисциплинарную проблему современной медицины. Несмотря на широкую распространенность АС в общей популяции (от 15% до 50%) [1], до сих пор во врачебном сообществе не сформирован унифицированный подход к терминологии, классификации, критериям диагностики, статистическому кодированию и стратегии лечения астенических расстройств.

Большинство авторов под определением «астенический синдром» понимают болезненное состояние, проявляющееся повышенной физической и психической утомляемостью и истощаемостью с неустойчивостью настроения, раздражительностью, нарушением сна [2, 3], а также с ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [3].

Клинические проявления астении отличаются от состояния физиологической утомляемости и переутомления тем, что усталость или истощение возникают спонтанно, в отсутствие физических или умственных усилий [1, 3, 4]. Кроме этого, АС не является физиологическим явлением, не корректируется в результате отдыха и требует медицинского вмешательства [3].

Пациент с АС предъявляет многочисленные жалобы, включающие общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, возникновение чувства внутреннего напряжения, тревожность, снижение настроения, раздражительность, нарушение концентрации внимания, рассеянность, снижение памяти, сердцебиение, повышенную потливость, нарушение терморегуляции, боли различной локализации (миалгии, кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии, головные боли), нарушения сна, снижение либидо, изменение аппетита, снижение массы тела и другие [5].

## КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ АС

Авторы, исследующие проблему астении в общемедицинской практике, предлагают несколько классификаций АС. Так, выделяют физическую (чувство физического истощения, неспособность выполнять действия, требующие определенных физических нагрузок, например, бегать, плавать, ездить на велосипеде, подниматься по лестнице и т. д.) и психическую астению (нарушение когнитивной деятельности, обучения) [1, 6].

Ряд авторов выделяет гиперстенический вариант АС, характеризующийся сверхвозбудимостью сенсорного восприятия с повышенной восприимчивостью нейтральных в норме внешних раздражителей (непереносимость звуков, света и др.), психической возбудимостью, повышенной раздражительностью, сокращением продолжительности сна, и гипостенический вариант АС, отличающийся снижением порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам в сочетании с вялостью, повышенной слабостью, дневной сонливостью [7, 8].

По этиологии выделяют реактивную, первичную и вторичную формы АС [5, 9]. Реактивная астения описана как компенсаторная реакция здорового человека при воздействии условно-патогенных физических и психофизиологических факторов (недостаточность адаптационных механизмов в условиях сменной работы, при авиаперелетах, длительной ответственной работе без эмоциональной и физической разгрузки и отпусков, вследствие перенесенной травмы или оперативного вмешательства и др.). Для реактивной астении обязательна четкая связь с провоцирующим фактором [9].

Под первичной (функциональной) астенией предложено понимать самостоятельное заболевание, обусловленное конституциональными и психогенными причинами. Конституциональным астеникам присущи такие характеристики, как низкая масса тела, высокий рост, удлиненные конечности, артериальная гипотония, вестибулопатия, низкая толерантность к физическим и эмоциональным нагрузкам.

Вторичная (симптоматическая) астения ассоциирована с онкологическими, гематологическими, ревматологическими, инфекционными (туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболевания, вызванные вирусами простого герпеса и Эпштейна — Барр, гепатита В и С, бактериальные пневмонии и др.), сердечно-легочными (в том числе ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, саркоидоз, синдром обструктивного апноэ сна), эндокринными (болезни надпочечников, щитовидной железы, сахарный диабет и др.), гастроэнтерологическими (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), неврологическими (острая и хроническая ишемия головного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хроническая дорсопатия и др.), психическими (большое депрессивное или биполярное расстройство, расстройство пищевого поведения, соматоформные расстройства, злоупотребления психоактивными веществами и др.) и другими заболеваниями, ятрогенными факторами (прием снотворных, антигипертензивных препаратов, диуретиков, миорелаксантов, антидепрессантов и др.) [9].

В реальной клинической практике, принимая во внимание многомерную концепцию мультиморбидности, у большинства пациентов следует подозревать мультифакториальный генез АС.

#### ДИАГНОСТИКА АС И КОДИРОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Гетерогенность АС затрудняет его выделение в самостоятельную нозологию, кодирование и статистический учет. Для клинических ситуаций, когда астения является ведущим проявлением заболевания, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) могут быть использованы следующие коды: F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы; F48.0 Неврастения; R53 Недомогание и утомляемость; R54 Старость. Безусловно, несовершенство кодирования АС делает невозможным корректный учет заболеваемости, маскирует реальный масштаб распространенности данной патологии среди пациентов.

По литературным данным частота АС в популяции колеблется от 12% до 18%, на приеме врача общей практики — от 20% до 25% [5], при наличии соматических заболеваний — от 50% до 100% [10-12].

Для АС не сформулированы строгие диагностические критерии. Объективная верификация АС затруднена. Наиболее распространенным инструментом диагностики АС в настоящее время является анкетирование по Субъективной шкале астенического состояния (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [13]. Шкала MFI-20 состоит из 5 подшкал (каждая из которых содержит 4 утверждения): общая астения, физическая астения, снижение активности, снижение мотивации и психическая астения. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 по всем подшкалам астения считалась значимой. В норме общее количество баллов не должно превышать 20-30. В Российской Федерации также широко используется Шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 значительно расширила представленность АС в попу-

ляции и привела к появлению понятия «синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит» (СХУ) [1].

СХУ характеризуется наличием необъяснимой, стойкой (в течение 6 или более месяцев подряд) и рецидивирующей хронической усталости с новым началом, не купирующейся отдыхом, что приводит к значительному снижению качества жизни. СХУ как диагноз устанавливается только при исключении другой возможной этиологии заболевания, при выявлении четырех или более из следующих восьми симптомов (согласно Оксфордским критериям 2015 г.) [1, 14]:

1. Мозговой туман (нарушение кратковременной памяти или концентрации, достаточно серьезное, чтобы вызвать снижение прежнего уровня активности).
2. Боль в горле.
3. Болезненные шейные или подмышечные узлы.
4. Мышечная боль.
5. Многоочаговая боль без отека суставов.
6. Головные боли нового типа, характера или степени тяжести.
7. Неосвежающий сон.
8. Недомогание после нагрузки продолжительностью более 24 часов.
9. Повышенная чувствительность к свету и звуку, тошнота.
10. Озноб и ночная потливость.
11. Аллергия или повышенная чувствительность к пище, запахам, химическим веществам или лекарствам.

#### ПАТОГЕНЕЗ АС ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С точки зрения патогенеза астении ряд авторов рассматривают ее как универсальный защитный механизм, сопровождающий различные психофизиологические процессы и соматические заболевания, в основе которых лежат механизмы энергетической недостаточности [5, 15]. Дефицит энергии, развивающийся на фоне гипоксии тканей и органов (например, при хронической или острой ишемии головного мозга), приводит к однотипным метаболическим и структурным изменениям в органах и системах организма [5]. При недостатке кислорода в качестве основного пути энергообеспечения клетки выступает анаэробный гликолиз, конечным продуктом которого является лактат [15, 16]. Метаболический ацидоз, дальнейшее снижение усвоения кислорода тканями формируют биохимическую основу АС, своего рода метаболический порочный круг [5], который нарушает центральные механизмы регуляции энергетического обмена и функционирования нейромедиаторных систем [16].

Метаболические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) гипоксически-ишемического характера невозможно рассматривать в отрыве от конформационных изменений компонентов белкового обмена ЦНС. Именно поэтому в реальной клинической практике чаще всего встречаются энцефалопатии смешанного генеза в результате нарушения кровоснабжения головного мозга (чаще хронического) и нейродегенеративных процессов [17].

Изучение расстройств деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с изменением клеточного состава биотенноза кишечника привело к появлению понятия «комму-

никационная ось «кишечник — мозг» (или «микробиота — кишечник — мозг») [18, 19]. Согласно кишечной теории дегенеративные изменения начинаются в нервном аппарате толстого кишечника (в так называемой энтеральной нервной системе, представленной нейронами межмышечного сплетения Ауэрбаха, подслизистого сплетения Мейсснера, а также в энтеральных глиальных клетках), а затем распространяются в головной мозг. Изменение состава кишечной микробиоты может способствовать развитию нейродегенеративного процесса через невральные, иммунный и эндокринный механизмы, а также посредством биологически активных веществ [20, 21]. При этом доказан двусторонний характер связи.

Одним из заболеваний, приводящих к нарушению биогенеза кишечника и выраженному АС, является COVID-19. В исследовании 2023 г. АС выявлен у 2/3 обследованных лиц ( $n = 133$ ) через 6 и 12 месяцев после излечения от лабораторно подтвержденной инфекции, вызванной *SARS-CoV-2* [22]. В настоящий момент описан ряд патогенетических звеньев механизма возникновения COVID-19-ассоциированных кишечных расстройств. В частности, отмечены изменение таксономического состава и снижение суммарной функциональной активности метаболического потенциала микробного консорциума, повышение проницаемости кишечного барьера и микровоспаление слизистой оболочки кишечника, развитие неадекватных нейроиммунных взаимодействий кишечной микробиоты с ЦНС [23]. В микробиоме кишечника пациентов с COVID-19 во время заболевания и после элиминации вируса *SARS-CoV-2* из организма возрастает относительная численность условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*) и снижается доля полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*) [24].

Подводя итог вышеописанным изменениям микробиома кишечника у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, в том числе COVID-19, следует обратить внимание на общность воспалительных каскадов НКИ и некоторых нейроиммунных патогенетических путей [25–27].

### КОНЦЕПЦИЯ О МОДИФИЦИРУЕМЫХ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ АС

С точки зрения превентивной, профилактической медицины рационально выявлять у любого полиэтиологического заболевания, к которым можно отнести и АС, модифицируемые, то есть подлежащие коррекции, факторы риска его

развития. Подводя итог вышеизложенному обсуждению современных представлений об этиологии и патогенезе АС, можно выделить факторы риска (ФР) развития АС (табл. 1).

### НОРМАЛИЗАЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КАК СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСИ «КИШЕЧНИК — МОЗГ»

Для нормализации микробиоты кишечника у пациентов с АС все более широко применяются биологически активные препараты — пробиотики, пребиотики, синбиотики, метабиотики [28, 29].

Микробиоценоз-ориентированная терапия у пациентов с функциональными расстройствами кишечника вследствие перенесенного COVID-19, проведенная отечественными исследователями, достоверно снижала выраженность не только кишечных симптомов, но и астении, тревоги и депрессии [30].

В ходе многоцентрового, пострегистрационного наблюдательного исследования состояния пациентов с постинфекционным АС бактериальной или вирусной этиологии применение биологически активной добавки (БАД) к пище «Капсулы А. С. Дорогова», содержащей в своем составе продукт взгонки мясокостной муки, включающей пять групп веществ, относящихся к азотсодержащим гетероциклическим соединениям (структурных фрагментов биологически активных антибактериальных и антисептических веществ [31]), позволило добиться достоверного снижения числа пациентов с астенией по всем субшкалам MFI-20, снижения степени астении по шкале ШАС, повышения качества сна у пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Институт междисциплинарной медицины выступил организатором наблюдательной программы оценки эффективности биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова». В данной работе наблюдали 90 пациентов старше 18 лет после перенесенных инфекционных заболеваний (бактериальных и вирусных) с клинической картиной АС.

Все пациенты получали следующий курс терапии: по 2 капсулы 2 раза в день во время еды, запивая 100–150 мл воды, в течение одного месяца.

В ходе исследования динамика АС оценивалась во время трех визитов:

- первый — в день первичного обращения пациента и постановки диагноза;
- второй — промежуточный визит (15-й день  $\pm$  3 дня от первого визита);

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития АС [таблица составлена авторами] / Modifiable and non-modifiable risk factors for the progression of AS [table compiled by the authors]

Модифицируемые факторы и превентивные стратегии	Немодифицируемые (конституциональные) факторы
Соматические заболевания → диспансеризация, раннее выявление заболеваний, своевременная терапия	Последствия перинатальной патологии, родовой травмы
Дисбиоз кишечника → сбалансированное питание, прием БАД	Наследственные заболевания
Нарушения образа жизни → нормализация режима труда и отдыха, гигиена сна	Личностные характеристики и особенности (тревожность, сенситивность, склонность к соматизации)
Невротические расстройства → психотерапия, фармакотерапия	Возраст



- третий – (30-й день ± 3 дня от первого визита).
- Оценка динамики АС проводилась по следующим шкалам:
1. ШАС Л. Д. Малковой.
  2. Субъективная шкала оценки астении (MFI-20).
  3. Опросник качества жизни (EQ-5D-5L) с ВАШ.
  4. Диагностический тест вегетативных изменений А. М. Вейна.

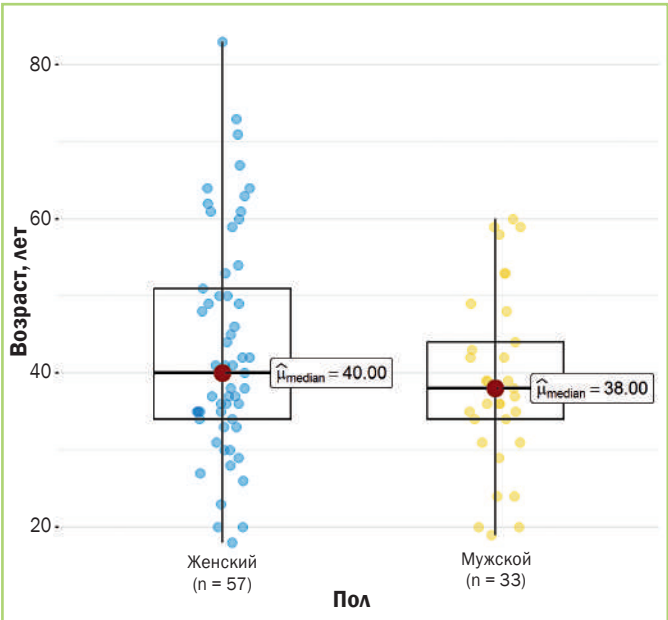


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту [предоставлено авторами] / Distribution of patients by gender and age [provided by the authors]

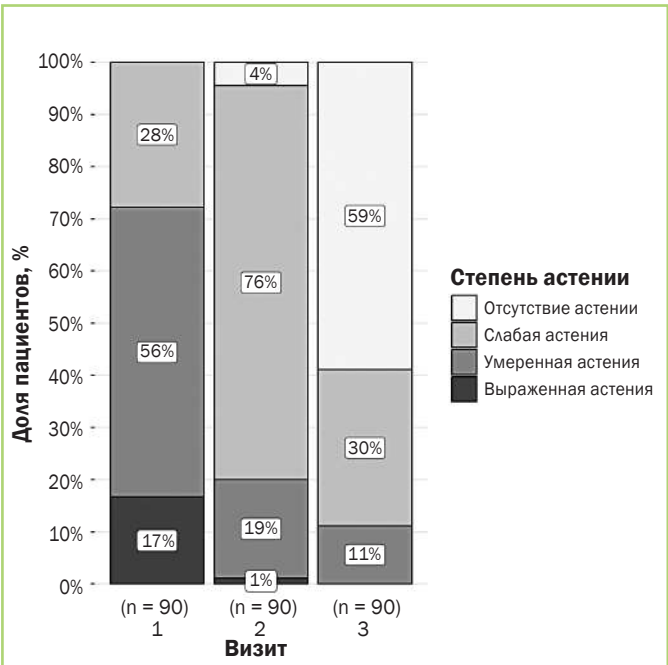


Рис. 2. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ШАС [предоставлено авторами] / Diagram of patient distribution by grouped ACS values [provided by the authors]

5. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Я. И. Левина.

РЕЗУЛЬТАТЫ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клинико-демографические характеристики выборки  
Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 1.

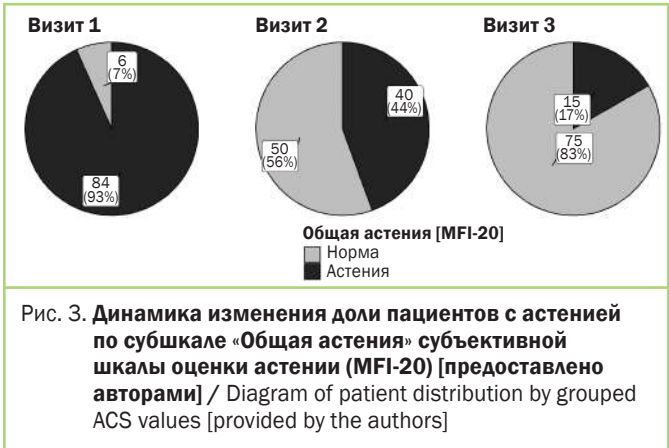


Рис. 3. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Diagram of patient distribution by grouped ACS values [provided by the authors]

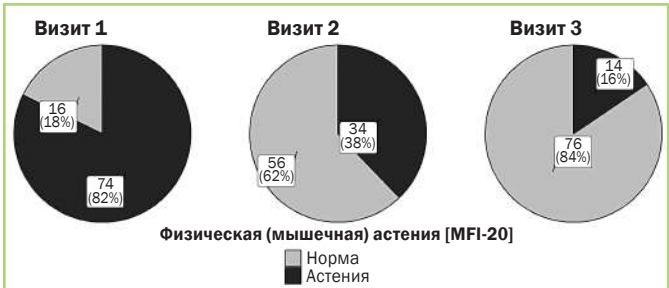


Рис. 4. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Физическая (мышечная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Physical (muscular) asthenia" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

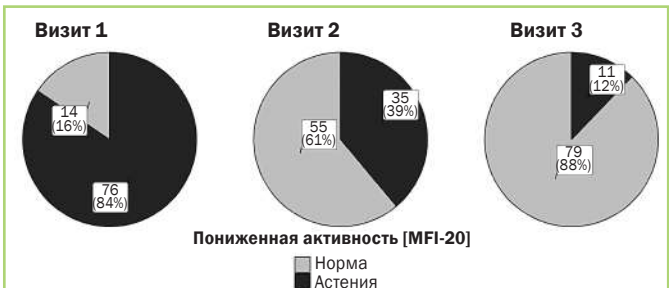


Рис. 5. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Пониженная активность» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Reduced Activity" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

Вывод: различия по возрасту между мужчинами и женщинами в анализируемой выборке не достигают статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

**ШАС Л. Д. Малковой**

Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ШАС представлена на рис. 2.

Выводы:

1. Наблюдается клинически и статистически значимое снижение степени астении по шкале ШАС между визитами ( $p < 0,0001$ ).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 82% пациентов, а снижение значений показателя ШАС составляет в среднем 38%.

3. Доля пациентов без астении возрастает с 0% при первом визите до 59% при третьем визите.

**Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)**

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 3.

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Физическая (мышечная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 4.

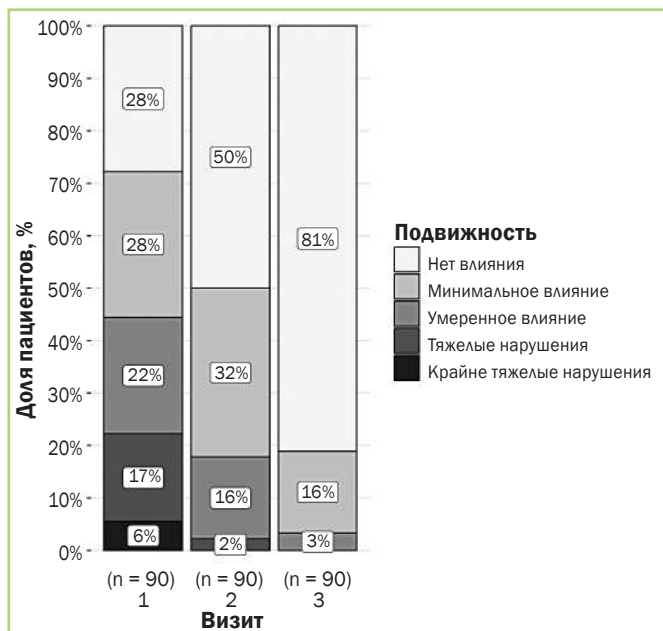


Рис. 8. Динамика изменения степени тяжести показателя «Подвижность» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the severity of the EQ-5D-5L Mobility score [provided by the authors]

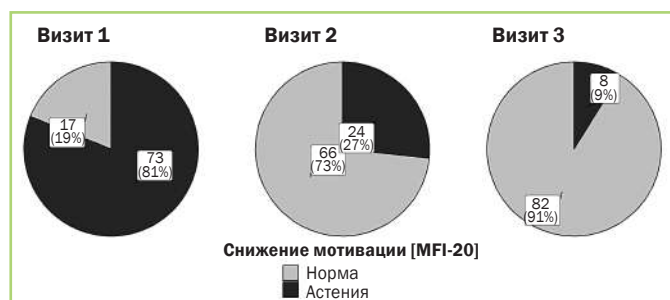


Рис. 6. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Decreased motivation" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

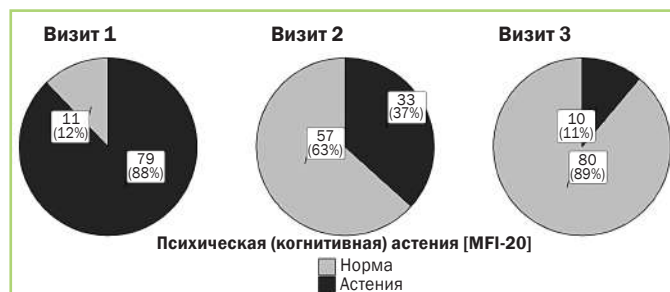


Рис. 7. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Decreased motivation" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

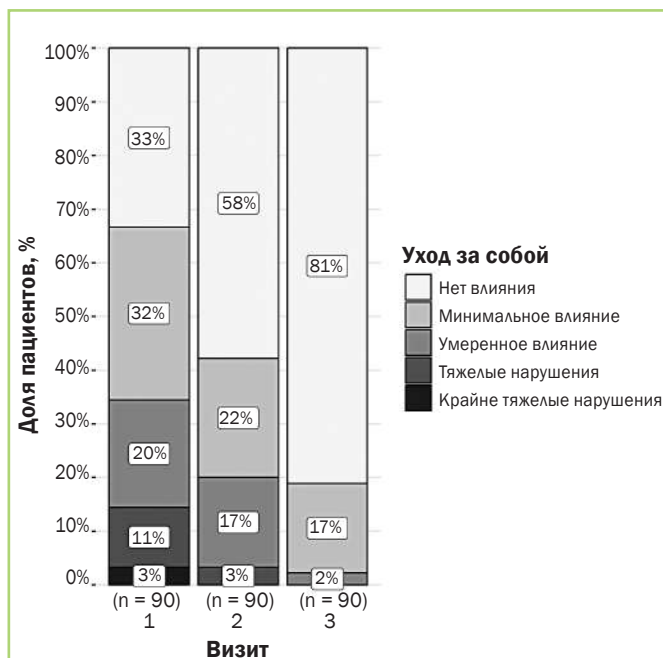


Рис. 9. Динамика изменения степени тяжести показателя «Уход за собой» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Self-care indicator [provided by the authors]

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Пониженная активность» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 5.

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 6.

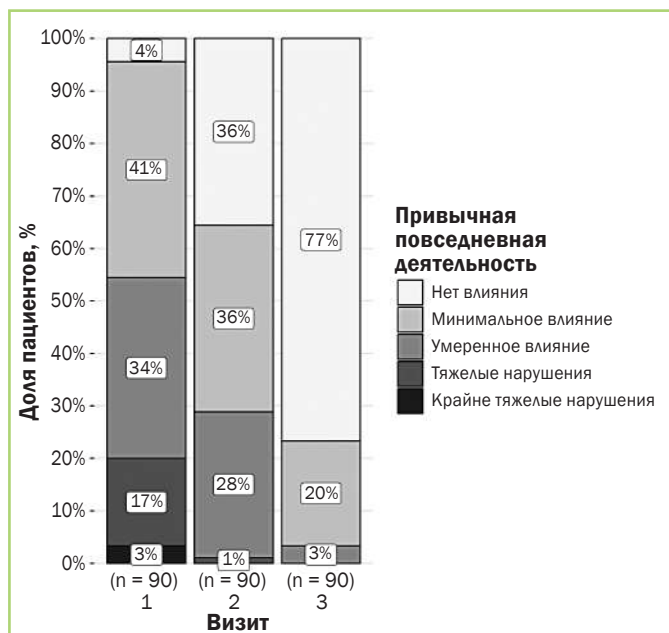


Рис. 10. Динамика изменения степени тяжести показателя «Привычная повседневная деятельность» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Habitual Daily Activities indicator [provided by the authors]

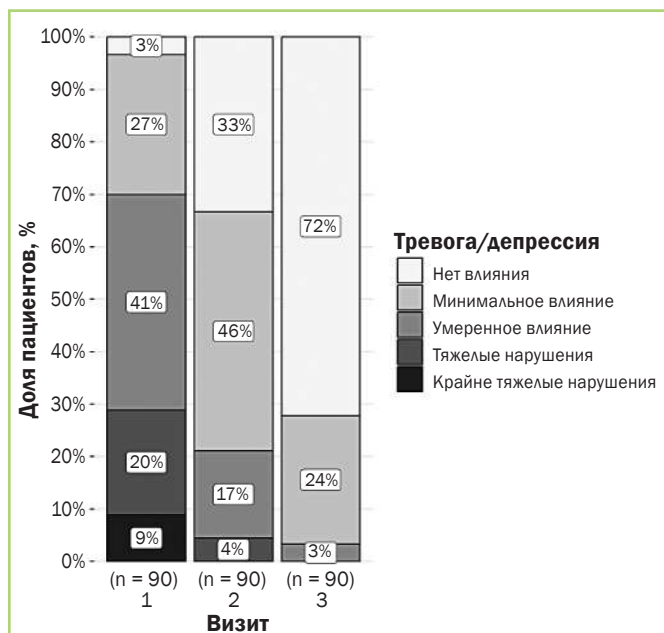


Рис. 12. Динамика изменения степени тяжести показателя «Тревога/депрессия» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the severity of the EQ-5D-5L Anxiety/Depression score [provided by the authors]

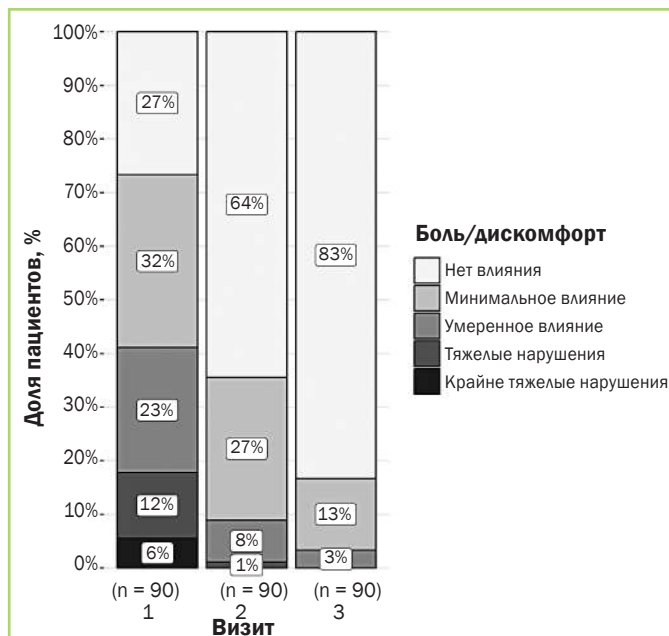


Рис. 11. Динамика изменения степени тяжести показателя «Боль/дискомфорт» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Pain/Discomfort score [provided by the authors]

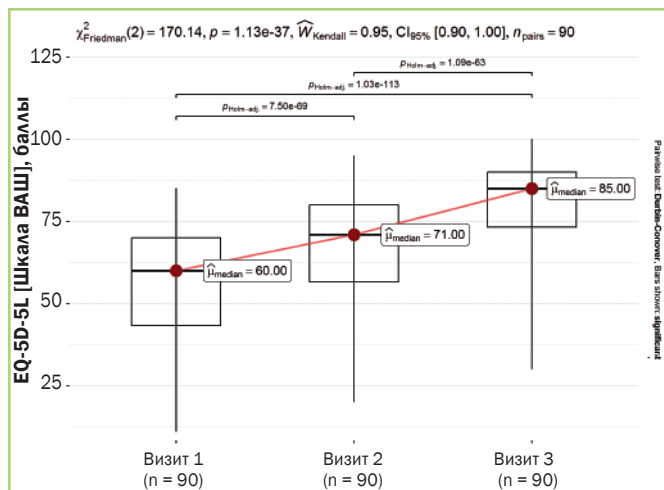


Рис. 13. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ опросника качества жизни EQ-5D-5L по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони) [предоставлено авторами] / Diagram of changes in the VAS score of the EQ-5D-5L quality of life questionnaire by visit (Friedman non-parametric test and p-value of the Durbin — Conover paired test with the Holm — Bonferroni correction are given) [provided by the authors]

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Психическая (когнитивная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 7.

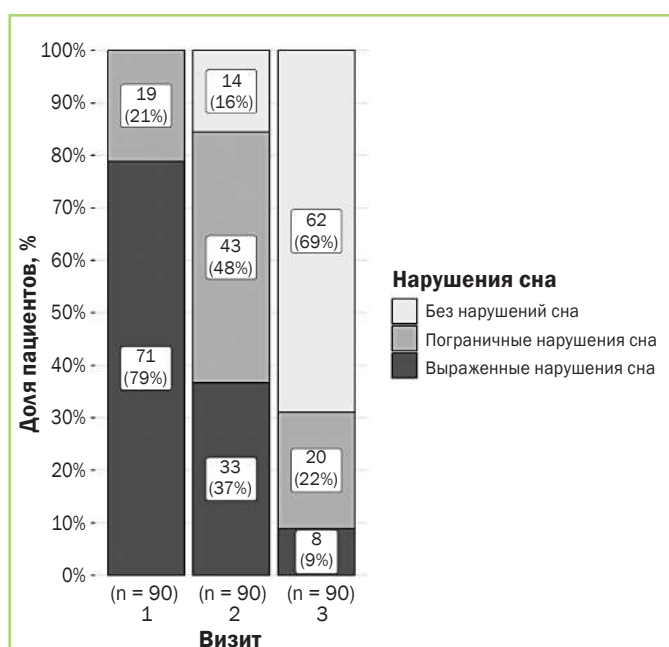
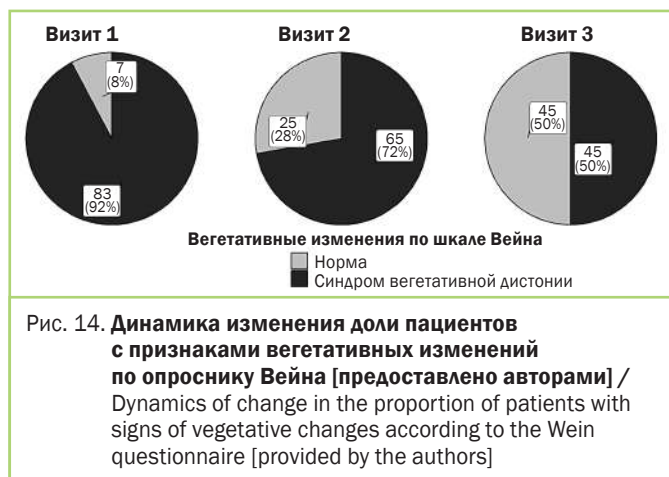
Вывод: наблюдается клинически и статистически значимое снижение числа пациентов с астенией по всем субшкалам

субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) между визитами ( $p < 0,001$ ).

**Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L**

Динамика изменения степени тяжести показателя «Подвижность» EQ-5D-5L представлена на рис. 8.





Динамика изменения степени тяжести показателя «Уход за собой» EQ-5D-5L представлена на рис. 9.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Привычная повседневная деятельность» EQ-5D-5L представлена на рис. 10.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Боль/дискомфорт» EQ-5D-5L представлена на рис. 11.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Тревога/депрессия» EQ-5D-5L представлена на рис. 12.

Диаграмма изменения значения показателя ВАШ опросника качества жизни EQ-5D-5L по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value парного теста Дарбина – Коновера с поправкой Холма – Бонферрони) представлена на рис. 13.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое снижение влияния на качество жизни по всем показателям шкалы EQ-5D-5L между визитами (тест Бхапкара,  $p < 0,001$ ).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 63-96% пациентов.

3. К окончанию исследования 96-98% пациентов оценивали влияние на качество жизни по показателям опросника EQ-5D-5L как «минимальное влияние/отсутствие влияния».

4. По показателю качества жизни EQ-5D-5L (Шкала ВАШ) наблюдается статистически значимое улучшение состояния здоровья по EQ-5D-5L между визитами ( $p < 0,001$ ).

5. К третьему визиту улучшение по показателю EQ-5D-5L (Шкала ВАШ) наблюдается у 99% пациентов.

**Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (А. М. Вейн, 1998 г.)**

Динамика изменения доли пациентов с признаками вегетативных изменений по опроснику Вейна представлена на рис. 14.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое снижение значений показателя к третьему визиту, в среднем на 47% ( $p < 0,001$ ).

2. К окончанию исследования (третий визит) улучшения относительно начала исследования наблюдались у 42% пациентов.

3. К окончанию исследования у 50% пациентов отсутствовали признаки вегетативных изменений.

**Оценка качества сна по анкете Я. И. Левина**

Динамика изменения доли пациентов с нарушениями сна по опроснику Я. И. Левина представлена на рис. 15.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое повышение качества сна (по шкале Я. И. Левина) между визитами ( $p < 0,001$ ).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 99% пациентов, а рост значений показателя качества сна составляет в среднем 55%.

3. Доля пациентов без нарушений сна возрастает с 0% при первом визите до 62% при третьем визите.

**Отмеченные пациентом нежелательные явления**

Наблюдаемые нежелательные явления представлены в табл. 2.

Доля нежелательных явлений при втором и третьем визитах составляет не более 4%.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Российской компанией полного цикла была разработана биологически активная добавка к пище «Капсулы А. С. Дорогова»

Таблица 2. Наблюдаемые нежелательные явления [таблица составлена авторами] / Observed adverse events [table compiled by the authors]

Нежелательное явление	Визит	
	2	3
Головная боль	—	1
Головокружение	1	—
Сонливость	1	2
Утомляемость/общая слабость	2	1
Отсутствуют/не выявлены	86	86

с иммуностимулирующими и противоастеническими свойствами. Биологически активная добавка к пище «Капсулы А. С. Дорогова» является водной фракцией конденсированных веществ, получаемых в процессе пиролиза мясокостной муки с содержанием животных белков не менее 50% [31].

При проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии было показано, что в препарате содержится до 18 г/л аминокислот в свободном и связанном виде. Кроме того, в состав капсул входят пять групп веществ, относящихся к азотсодержащим гетероциклическим соединениям с одним или двумя атомами азота. Известно, что данные соединения широчайшим образом представлены в качестве структурных фрагментов биологически активных веществ, витаминов, антибактериальных соединений, некоторые из них обладают собственной биологической активностью [31].

Одна из основных групп — вещества из группы пиазинов и пиримидинов входят в состав нуклеиновых оснований, нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, играя важную биологическую роль. Другая группа компонентов — имидазолидиноны — включает два вещества, обладающие доказанными антисептическими свойствами [31].

Кроме того, среди органических соединений, содержащихся в биологически активной добавке к пище «Капсулы А. С. Дорогова», привлекает внимание хинолизидин, имеющий строение бициклического ненасыщенного азотсодержащего гетероцикла. Хинолизидин является структурным фрагментом биологически активных алкалоидов, таких как цитизин, пахикарпин, спартеин. Производные хинолизидина синтезируются в живых организмах из аминокислоты лизина [31].

Следующая группа компонентов — дикетопиперазины (циклические дипептиды) ингибируют продукцию афлатоксина и обладают антимикробными свойствами. Кроме того, данные соединения могут обладать анксиолитической и антидепрессивной активностью. Обсуждается и их противоопухолевое действие [31].

Показано, что органическая часть препарата содержит значительное количество (около ста) соединений, являющихся структурными фрагментами биологически активных веществ, витаминов, антибактериальных веществ, а также обладающих собственным терапевтическим действием [31].

Механизм действия биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» заключается в том, что компоненты, входящие в ее состав, интенсифицируют обмен веществ, ускоряют окислительные процессы, повышают естественную сопротивляемость к инфекциям, стрессу и неблагоприятным факторам окружающей среды, усиливают процессы регенерации тканей.

Показания к использованию биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова»:

- в качестве адаптогенного средства при повышенных физических и умственных нагрузках;
- астенический синдром, переутомление, психическое и умственное перенапряжение, хронический стресс (в составе комплексной терапии);
- в комплексной терапии состояний, связанных с функциональными расстройствами в работе ЖКТ;
- в стадии реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний в составе комплексной терапии;

- для нормализации обмена веществ и состояний, связанных с метаболическим синдромом;

- способствует активации работы ЦНС, нормализует нейромедиаторную активность, оказывает ноотропный и вегетостабилизирующий эффект;

- оказывает антисептический эффект, повышает устойчивость организма к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, способствует адекватному системному и местному иммунному ответу [32].

Полученные в ходе проведенной наблюдательной программы результаты применения биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» свидетельствуют о наличии у нее противоастенического терапевтического спектра при использовании у пациентов с АС по всем применяемым в исследовании шкалам и опросникам. В связи с этим рекомендуется назначение этой БАД в комплексном лечении различных астенических состояний, прежде всего постинфекционной природы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассматривая АС как полиэтиологическое заболевание, в качестве профилактики его возникновения целесообразно корректировать модифицируемые ФР развития АС. Одним из инновационных направлений как профилактики АС, так и терапии уже возникшего АС является нормализация кишечной микробиоты, а применение биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» в составе комплексной терапии представляется вполне перспективным. **ЛВ**

## Вклад авторов:

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

## Contribution of authors:

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

## Литература/References

1. Путилина М. В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021; 121 (8): 125-130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
2. Путилина М. В. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. S. S. Korsakov Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova 2021; 121 (8): 125-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>
3. Шавловская О. А., Бокова И. А. Коррекция астенических состояний препаратом Рекогнан. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2024; 124 (3): 57-62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403157>.
4. Shavlovskaya O. A., Bokova I. A. Asthenic disorders correction with Recognan. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2024; 124 (3): 57-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403157>
5. Шабров А. В., Соловьева С. Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Рук-во по диагностике и лечению. СПб, 2010. 379 с. Shabrov A. V., Solovyova S. L. Asthenic disorders in therapeutic practice. Manual on diagnostics and treatment. SPb, 2010. 379 P. (In Russ.)
6. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Mil Med. 2015; 180 (7): 721-723. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00085>.
7. Соколова Л. П., Старых Е. В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (4): 44-51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>.
8. Sokolova L. P., Starykh E. V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2022; 122 (4): 44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>
9. Aslangul E., Le Jeune C. Asthénie et fatigabilité [Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome]. Rev Prat. 2005; 55 (9): 1029-1033. French.

7. Федина А. И., Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Федотова А. В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (12): 104-111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>. Fedina A. I., Solovieva E. Yu. P., Fedotova A. V. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2014; 114 (12): 104-111. (In Russ.)
8. Бамдас Б. С. Астенические состояния. М.: Медицина, 1961. 120 с. Bamdas B. S. Asthenic states. Moscow: Meditsina, 1961. 120 P. (In Russ.)
9. Шакирова И. Н., Дюкова Г. М. Астения — междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012; 5: 14-16. Shakirova I. N., Dyukova G. M. Asthenia — an interdisciplinary problem. Trudnyi patsient. 2012; 5: 14-16. (In Russ.)
10. Hadjimichael O., Vollmer T., Oleen-Burkey M. North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. Health Qual Life Outcomes. 2008; 6: 100. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-100>.
11. Jasiukeviciene L., Vasiliauskas D., Kavoliūniene A., et al. Serganciuju vidutinio sunkumo ir sunkiu letiniu sirdies nepakankamumu letinio nuovargio tyrimas [Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure]. Medicina (Kaunas). 2008; 44 (5): 366-372. Lithuanian.
12. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., et al. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. J Psychosom Res. 2008; 64 (4): 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.12.003>.
13. Smets E. M., Garssen B., Bonke B., De Haes J. C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995; 39 (3): 315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o).
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
15. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. 544 с. Nazarenko G. I., Kishkun A. A. Clinical evaluation of laboratory research results. Moscow: Meditsina, 2006. 544 P. (In Russ.)
16. Vanuxem P. Ammonium et Fatigue, in "Asthenics Physiques". Ed. by Serratrice G. Paris. 1990; 49-57.
17. Шукун И. А., Лебедева А. В., Чубыкин В. И. и др. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Клиницист. 2013; 7 (2): 64-72. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2013-2-64-72>. Shchukin I. A., Lebedeva A. V., Chubykin V. I., et al. Asthenia in patients with chronic neurological diseases. Klinitsist. 2013; 7 (2): 64-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2013-2-64-72>.
18. Ulusoy A., Phillips R. J., Helwig M., et al. Brain-to-stomach transfer of  $\alpha$ -synuclein via vagal preganglionic projections. Acta Neuropathol. 2017; 133 (3): 381-393. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1661-y>.
19. Forsyth C. B., Shannon K. M., Kordower J. H., et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. PLoS One. 2011; 6 (12): e28032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>.
20. Boertien J. M., Pereira P. A. B., Aho V. T. E., Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. J Parkinsons Dis. 2019; 9 (s2): S297-S312. <https://doi.org/10.3233/JPD-191711>.
21. Sampson T. R., Debelius J. W., Thron T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell. 2016; 167 (6): 1469-80.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
22. Михайлов А. О., Сокотун С. А., Плехова Н. Г. и др. Клинические проявления астенического синдрома после коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Журнал инфектологии. 2023; 15 (2): 60-67. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67>. Mikhailov A. O., Sokotun S. A., Plekhova N. G., et al. Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. Zhurnal infektologii. 2023; 15 (2): 60-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67>.
23. Гриневич В. Б., Лазебник Л. Б., Кравчук Ю. А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (12): 4-68. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>. Grinevich V. B., Lazebnik L. B., Kravchuk Yu. A., et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; (12): 4-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>.
24. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology. 2020; 159 (3): 944-955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
25. Chaudhry Z. L., Klenja D., Janjua N., et al. COVID-19 and Parkinson's disease: shared inflammatory pathways under oxidative stress. Brain Sciences. 2020; 10 (11): 807. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110807>.
26. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M., et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. 2020; 583 (7816): 459-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
27. Fearon C., Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. J Parkinsons Dis. 2021; 11 (2): 431-444. <https://doi.org/10.3233/JPD-202320>.
28. Тютина П. Р., Пилипович А. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б. Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор). Медицинский алфавит. 2020; (1): 10-14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>. Tyutina P. R., Pilipovich A. A., Golubev V. L., Danilov A. B. Microbiota and Parkinson's disease (overview). Meditsinskii alfavit. 2020; (1): 10-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>.
29. Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 2019; 38 (3): 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>.
30. Паценко М. Б., Ардацкая М. Д., Анучкин А. А. и др. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. Терапевтический архив. 2023; 95 (12): 1119-1127. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202523>. Patsenko M. B., Ardatskaya M. D., Anuchkin A. A., et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. Terapevticheskii arkhiv. 2023; 95 (12): 1119-1127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202523>.
31. Абрахманов В. И., Краснов В. Л., Сахунов В. П. Исследование химического состава препарата АСД-2Ф. Проблемы современной науки и образования, 2015; 11 (41): 58-64. Abdrakhmanov V. I., Krasnov V. L., Sakhipov V. R. Study of chemical composition of the preparation ASD-2F. Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniia, 2015; 11 (41): 58-64. (In Russ.)
32. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова». Package insert of biologically active food supplement "A. S. Dorogov Capsules". (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Живолупов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж; peroslava@yandex.ru

**Смирнова Анастасия Андреевна**, невролог, клиника Открытого акционерного общества «Медэксперт»; Россия, 191167, Санкт-Петербург, Невский просп., 163;

#### Information about the authors:

**Sergey A. Zhivolupov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S. M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, lit. G Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru

**Anastasia A. Smirnova**, neurologist, clinic of the Medexpert Joint Stock Company; 163 Nevsky Prospekt, St. Petersburg, 191167, Russia; aaa.smirnova@gmail.com

Поступила/Received 07.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 11.11.2024

Принята в печать/Accepted 12.11.2024



# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у коморбидного больного, рефрактерная к ингибиторам протонной помпы. Чем можно помочь?

И. Г. Пахомова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>

## Резюме

**Введение.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — многофакторное заболевание, которое достаточно часто встречается в клинической практике. Высокая распространенность, четкая тенденция к увеличению заболеваемости не только в России, но и во всех странах мира, хроническое рецидивирующее течение и существенное влияние на качество жизни пациентов, сложность их ведения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенно коморбидных пациентов, часто выделяют ее среди других видов патологии органов пищеварения. Значимый вклад в развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у коморбидного больного вносят ожирение, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и др.

**Результаты.** Терапией первой линии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются ингибиторы протонной помпы. Нередко именно у коморбидного пациента может встречаться неполный ответ на монотерапию этими препаратами, когда клиницист стоит перед сложной проблемой диагностики причин недостаточного ответа, а также подходов к терапии рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Комплексный подход к терапии коморбидного больного с данным диагнозом позволяет добиться купирования симптомов заболевания. Вместе с тем важно учитывать и риски межлекарственных взаимодействий назначаемых препаратов, принимая во внимание тот факт, что коморбидные пациенты изначально получают немалое число лекарственных средств в связи с другими заболеваниями. В этой связи эффективным подходом к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может быть назначение препаратов альгиновой кислоты в комплексной терапии с ингибиторами протонной помпы. Являясь универсальным антирефлюксным препаратом, препарат альгиновой кислоты обладает сорбционными свойствами, что актуально при смешанных рефлюксах. Кроме того, применение альгинатов совместимо с приемом ингибиторов протонной помпы. Благодаря своему составу и механизму действия препарат альгиновой кислоты эффективен и безопасен у коморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидный пациент, ингибиторы протонной помпы, рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, альгиновая кислота

**Для цитирования:** Пахомова И. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у коморбидного больного, рефрактерная к ингибиторам протонной помпы. Чем можно помочь? Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 90-95. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.014>

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

## Gastroesophageal reflux disease in a comorbid patient, refractory to proton pump inhibitors. How can we help?

Inna G. Pakhomova

V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>

## Abstract

**Background.** Gastroesophageal reflux disease is a multifactorial disease that is quite common in clinical practice. High prevalence, a clear trend towards increasing incidence not only in Russia, but also in all countries of the world, chronic relapsing course and significant impact on the quality of life of patients, the complexity of managing patients with gastroesophageal reflux disease, especially in comorbid patients, often distinguish it from other types of organ pathologies digestion. A significant contribution to the development of gastroesophageal reflux disease in a comorbid patient is made by obesity, hiatal hernia, duodenogastroesophageal reflux, etc.

**Results.** First-line therapy for gastroesophageal reflux disease is proton pump inhibitors. Often, it is in a comorbid patient that an incomplete response to proton pump inhibitor monotherapy may occur, when the clinician faces the difficult problem of diagnosing the causes of non-response, as well as approaches to the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. An integrated approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease in a comorbid patient allows for relief of the symptoms of the disease. At the same time, it is important to take into account the risks of drug-drug interactions of prescribed drugs, given the fact that comorbid patients initially receive a considerable number of medications for other diseases. In this regard, an effective approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease may be the administration of alginic acid in combination with proton pump inhibitors. Alginic acid, being a universal antireflux drug, has sorption properties, which is important for mixed reflux. In addition, the use of alginates is compatible with proton pump inhibitors. The alginic acid containing drug, due to its composition and mechanism of action, is effective and safe in comorbid patients.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, comorbid patient, proton pump inhibitor, refractory gastroesophageal reflux disease, alginic acid  
**For citation:** Pakhomova I. G. Gastroesophageal reflux disease in a comorbid patient, refractory to proton pump inhibitors. How can we help? *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 90-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.014>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Г**астроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — широко распространенное многофакторное заболевание, частота встречаемости которого в последние десятилетия значительно возросла, в том числе за счет рефрактерных форм, хотя алгоритмы ведения пациентов и подходы к терапии данного заболевания и профилактике рецидивов регулярно пересматриваются и дополняются.

Согласно общемировой статистике, прогрессирующий рост заболеваемости ГЭРБ отмечается во всех странах, в том числе в России [1-5]. Так, распространенность ГЭРБ по сравнению с 1980-ми гг. увеличилась в странах Европы в 10 раз [6]. Российское многоцентровое исследование АРИАДНА показало, что изжогу испытывают 59,7% россиян, из них 22,7% — не реже 2-3 раз в неделю и 16% — ежедневно [1]. По данным многоцентрового российского исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ в городах России варьирует от 11,6% до 23,6% [2]. При этом лишь 30% испытывающих изжогу обращаются к врачам, остальные лечатся самостоятельно либо игнорируют этот симптом. Следовательно, истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, особенно если учесть тот факт, что немалая часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ или ее осложнений. В настоящее время ГЭРБ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике.

Важно отметить, что ГЭРБ как монозаболевание встречается значительно реже и может сочетаться с патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны, заболеваниями других органов и систем — ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией, хрониче-

скими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом. При этом последние встречаются значительно чаще, особенно у людей старше 60 лет, формируя соответствующий коморбидный фон, этиопатогенетические механизмы которого зачастую тесно взаимосвязаны друг с другом.

Проблема коморбидных состояний в клинической практике имеет особую актуальность, поскольку практикующему врачу необходимо учитывать патогенетические аспекты заболеваний, а также решать вопросы, связанные с рациональной тактикой ведения таких пациентов [7]. Вместе с тем врачи не всегда принимают во внимание побочные эффекты фармакотерапии, рассматривая их как составляющие коморбидной патологии. В этой связи важно подчеркнуть роль ряда лекарственных препаратов (ЛП), способных вызывать лекарственно-индуцированное поражение пищевода или усугублять течение ГЭРБ. ЛП могут вызывать воспалительную реакцию в пищеводе путем прямого воздействия на его слизистую оболочку, индукции кислого рефлюкса или снижения уровня давления в нижнем пищеводном сфинктере [8, 9]. В тяжелых случаях могут возникать осложнения в виде кровотечения из язвы, формирования стриктуры и др. Среди ЛП, прием которых ассоциирован с поражением пищевода и развитием ГЭРБ у коморбидных больных, важное значение имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики, глюкокортикостероиды, антагонисты кальциевых каналов, нитраты, бисфосфонаты и некоторые другие [10, 11].

НПВП достаточно широко применяются в клинической практике у коморбидных пациентов. Наиболее изученным побочным эффектом этих ЛП является НПВП-гастропатия —

поражение слизистой оболочки желудка и начального отдела тонкой кишки с развитием эрозий, язв и опасных осложнений — кровотечения и перфорации [12]. Вместе с тем имеются данные о том, что прием НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты — АСК (Аспирина), способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [13]. Поскольку АСК очень часто назначается в клинической практике с кардио-профилактической и лечебной целью пациентам с ИБС, важно учитывать риск поражения пищевода даже при назначении низких доз.

Симптоматика ГЭРБ у пациентов коморбидного профиля, особенно у пожилых, может проявиться через 6-24 месяца после назначения кардиотропной терапии. Принципиальным является еще факт взаимного отягощения ГЭРБ и ИБС, обусловленный дисбалансом нервной системы в сторону парасимпатикотонии под влиянием гастроэзофагеального рефлюкса, что приводит к патологическому эзофагокардиальному рефлексу и уменьшению перфузии миокарда [14]. В итоге порочный круг замыкается.

Следует отметить, что заболевания, имеющиеся у коморбидных пациентов с ГЭРБ, способствуют манифестации гастроэзофагеального рефлюкса или ухудшению его течения не только вследствие влияния ЛП на пищевод, но и из-за комплексного нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, согласно данным зарубежных авторов, относительный риск ГЭРБ значительно выше у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (в 1,7 раза, 95% ДИ 1,4-2,1), стенокардию (в 2,5 раза, 95% ДИ 2,1-2,9) и острое нарушение мозгового кровообращения

(в 1,6 раза, 95% ДИ 1,2-2,1), чем в контрольной группе [15].

Значимым фактором риска развития ГЭРБ или усугубления ее течения является ожирение. Отмечено, что интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависят от показателей индекса массы тела (ИМТ). В ряде популяционных европейских исследований продемонстрирована корреляционная связь между избыточной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ. В метаанализе 9 эпидемиологических исследований выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ и значением ИМТ, особенно для  $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$  [16]. При этом в 6 из них зафиксирована достоверная связь между значением ИМТ и развитием эрозивного эзофагита. Важно подчеркнуть, что примерно у 50% пациентов с ожирением имеется выраженное снижение моторики пищевода [17, 18]. При ожирении также может происходить замедление опорожнения желудка [19], что связано с изменением секреции ряда гормонов (снижение секреции грелина, повышение лептина и др.), отвечающих за регуляцию аппетита и моторики ЖКТ, а также вследствие формирования инсулинорезистентности [20].

В патогенезе ГЭРБ важное значение имеет не только снижение функции антирефлюксного барьера, увеличение частоты проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, агрессия соляной кислоты, снижение клиренса пищевода, повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, но и желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты, лизолецитин и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, который часто наблюдается у коморбидных пациентов [21]. Кроме того, у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется «озеро» кислоты вблизи кардии (так называемый кислотный карман). Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги. Смешанный рефлюкс с преобладанием щелочного компонента увеличивает частоту поражений пищевода и развития ГЭРБ, предполагая синергетическую роль составляющих рефлюкса в развитии эзофагита и его осложнений [22-24].

Клинические проявления ГЭРБ хорошо известны и включают как пищевод-

ную симптоматику (изжога, регургитация и др.), так и внепищеводные проявления ГЭРБ. А учитывая достаточно часто встречающуюся патологию сердечно-сосудистой и дыхательной системы у людей с коморбидным фоном, особенно у пациентов старших возрастных групп, важно помнить о кардиальной и пульмональной масках ГЭРБ, когда возможно взаимное отягощение ее течения и другого заболевания [25]. В этой связи особенно важна курация коморбидного пациента с ГЭРБ разными специалистами.

Терапией первой линии в лечении ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые применяются в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах, что позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4-8 недель. При этом важна поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП в течение 16-24 недель [21]. Данный подход обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита. При назначении ИПП важно учитывать тот факт, что коморбидный пациент получает одновременно несколько ЛП, метаболизм которых при лекарственном взаимодействии может быть непредсказуем. Следовательно, необходимо использовать наиболее безопасные и эффективные ИПП, такие как, например, рабепразол, преимуществом которого определяет его высокую степень безопасности и минимальный риск межлекарственных взаимодействий, что актуально у коморбидных пациентов, получающих одновременно несколько ЛП [21].

Вместе с тем в клинической практике встречаются ситуации, когда у пациента с ГЭРБ отмечается неполный клинический ответ (уменьшение симптоматики, сохранение ночной симптоматики) на монотерапию ИПП или пациент вообще не отвечает на данное лечение. До 40% пациентов с симптомами, эквивалентными ГЭРБ, не реагируют на него полностью [26, 27]. О рефрактерной ГЭРБ следует думать при неполном заживлении слизистой оболочки пищевода и/или сохранении типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4-8 недель) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [21]. Частичный ответ

на ИПП два раза в день предлагается рассматривать также как рефрактерность к ИПП [28].

Причинами неэффективной монотерапии ИПП при ГЭРБ могут быть [29]:

- повышенный индекс массы тела — ИМТ (ожирение) и скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- неэффективный ИПП-индуцированный контроль секреции желудочного сока (неэффективная доза ИПП);
- содержание пепсина и желчных кислот в желудочном соке (смешанный рефлюкс, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс — ДГЭР);
- неэффективная перистальтика пищевода;
- гиперчувствительный пищевод;
- функциональная изжога.

Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и лечением, но и с самим пациентом.

Важно учитывать, что в клинической практике сочетание ГЭРБ и функциональных расстройств ЖКТ встречается часто и может влиять на течение ГЭРБ, ухудшая клиническую картину и ответ на терапию. Больные с перекрестом ГЭРБ, функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника более резистентны к лечению ИПП по сравнению с пациентами, у которых нет данного сочетания заболеваний [30, 31]. В случае рефрактерного течения ГЭРБ, а также пациентам с осложнениями заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) рекомендовано проведение эндоскопического исследования — эзофагогастродуоденоскопии с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения других причин поражения пищевода (эозинофильного эзофагита и др.), а также пищевода Баррета и аденокарциномы [32, 33]. Кроме того, такой метод диагностики ГЭРБ, как суточная рН-импедансометрия, позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин изжоги и других симптомов, эквивалентных ГЭРБ. Пациенты с сохраняющимися симптомами, у которых при проведении суточной рН-импедансометрии не обнаруживаются патологические рефлюксы и отсутствует корреляция рефлюксов с возникновением симптомов, могут страдать функциональным расстройством пищевода, а именно функциональной изжогой [34].



При доказанном ДГЭР применение ИПП оказывает клинический эффект не только вследствие подавления кислотопродукции, но и за счет уменьшения объема рефлюктата [35]. Повышение дозы ИПП для купирования симптоматики при отсутствии ответа на монотерапию ИПП не показано. Необходимо рассмотреть комплексный подход к терапии, когда могут быть назначены в различных комбинациях с ИПП такие препараты, как прокинетики, эзофагопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид, антациды или альгинаты [21].

Прокинетики могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП, так как они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ (повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера и уменьшают частоту его преходящих расслаблений, улучшают эвакуацию из желудка и др.). При этом наибольший эффект прокинетики оказывают при сочетании ГЭРБ и ФД [36]. При ожирении терапия пациентов с ГЭРБ предполагает более высокие дозы и более длительные курсы антисекреторных препаратов и прокинетиков, а также сопутствующее применение урсодезоксихолевой кислоты [37].

Клинико-эндоскопический эффект антацидов в отношении системного подхода к лечению ГЭРБ признан малоэффективным в силу коротких временных рамок действия данных препаратов. Однако они могут быть использованы как средство скорой помощи для быстрого купирования боли и диспепсии, в частности изжоги. Кроме того, антацидные лекарственные средства (ЛС) обладают способностью адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин, попадающие в пищевод при ДГЭР. Побочные эффекты антацидов обычно проявляются при их неконтролируемом применении в высоких дозах.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на альгинаты, которые можно применять не только как средства скорой помощи при купировании изжоги (обладают существенными временными рамками для поддержания интрагастрального pH > 4 ед), но и как препараты, препятствующие возникновению гастроэзофагеального рефлюкса [38]. Как известно, к основным патогенетическим аспектам развития ГЭРБ относится не только роль кислотно-пептического фактора, но и двигательной дисфункции пищевода, что проявляется



частыми и длительными рефлюксами. Образуя гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, альгинаты физически препятствуют возникновению забросов желудочного содержимого в пищевод (как при кислотном, так и щелочном рефлюксе), по сути, являясь в первую очередь антирефлюксным препаратом. Антирефлюксные механизмы действия альгинатов можно назвать универсальными не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качеству воспроизводимого эффекта. Альгинаты способны на длительное время, а именно в течение более 4,5 часов, уменьшать количество патологических рефлюксов.

Одновременно альгинатам присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования ДГЭР и антрального рефлюкс-гастрита и позволяет предохранять слизистую оболочку дистального отдела пищевода от агрессивной среды рефлюкса. К преимуществам следует отнести отсутствие системного действия данных ЛС, механизм которых имеет физическую природу, что особенно актуально при использовании у коморбидных пациентов, в том числе и в старших возрастных группах. Доказана фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ [39, 40].

В некоторых клинических ситуациях альгинаты можно использовать для

верификации причин изжоги и регургитации (в первую очередь ГЭРБ) в виде альгинатного теста (рис.) [41]. Гевискон является антирефлюксным препаратом, поэтому при положительном ответе на его применение (купирование изжоги) можно говорить о наличии диагноза ГЭРБ, даже если монотерапия ИПП не привела к полному купированию симптомов заболевания.

Хорошо изучен и представлен на российском фармацевтическом рынке для терапии ГЭРБ препарат альгиновой кислоты Гевискон ДД, который в виде суспензии состоит из альгината натрия (500 мг/10 мл), бикарбоната натрия (213 мг/10 мл), карбоната кальция (325/10 мл) и ряда вспомогательных компонентов, полностью сбалансированных [42]. Благодаря своему составу Гевискон ДД не только формирует протективный барьер, препятствующий рефлюксу, но и эффективно нейтрализует избыток соляной кислоты в желудке и кислотном кармане.

Гевискон может быть рекомендован коморбидным пациентам, больным с неполным ответом на ИПП и страдающим гастроэзофагеальным рефлюксом (в случае ГЭРБ, рефрактерной к ИПП), беременным и кормящим [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, течение ГЭРБ в рамках коморбидного фона имеет свои особенности и требует более внимательного диагностического и терапевтического подхода в каждом отдельном

случае, особенно если речь идет о рефрактерной ГЭРБ. Принятие решения об оптимальном варианте лечения (зачастую это различные комбинации ЛП) нередко усложняется возможностью выбора из нескольких классов препаратов с различными механизмами действия и рисками межлекарственных взаимодействий. В этой связи препарат Гевискон ДД является не только клинически эффективным средством терапии различных проявлений ГЭРБ, но и безопасным для коморбидных пациентов. **ЛВ**

# Литература/References

1. Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 1: 20-29.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011; 1: 45-50.
3. Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S., Vasilev Yu. V., Tkachenko E. I., et al. Results of multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" ("MEGRE"). Therapeuticheskiy archiv. 2011; 1: 45-50. (In Russ.)
4. Gaddam S., Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India — a big step forward. Indian J Gastroenterol. 2011; 30 (3): 105-107. URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>.
5. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41 (1): 60-69. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070>.
6. Lim L. G., Ho K. Y. Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium. World Journal of Gastroenterology. 2003; 9 (10): 2135-2136.
7. Балабанцев А. Г., Богданов В. В., Лукашик Н. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клиника, диагностика, особенности проявлений со стороны ЛОР-органов. 19.09.2007. URL: <http://consilium.com.ua/profile/225/stuff/id-1146/>.
8. Balabantsev A. G., Bogdanov V. V., Lukashik N. V. Gastroesophageal reflux disease. Clinics, diagnostics, peculiarities of manifestations on the side of ENT-organs. 19.09.2007. URL: <http://consilium.com.ua/profile/225/stuff/id-1146/>. (In Russ.)
9. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5-56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
10. Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Boldueva S. A., Barbarash O. N., Garganeva N. P., Doshchitsin V. L., Drapkina O. M., Dudinskaya E. N., Kotovskaya Yu. V., Lila A. M., Mamedov M. N., Mardanov B. U., Miller O. N., Petrova M. M., Pozdnyakov Yu. M., Runikhina N. K., Sayganov S. A., Tarasov A. V., Tkacheva O. N., Urinsky A. M., Shalnova S. A. Comorbidities in clinical practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017; 16 (6): 5-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
11. Juniarta P. M., Wibawa I. D. N. Drug-induced Esophagitis. The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. 2019; 20 (2):104.
12. Bahar A., Syam A. F., Manan C. The Diagnostic and Management of Drug Induced Esophagitis. The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 2002; 3 (3): 86-90.
13. Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Гриценко Т. А., Осадчук М. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91 (8): 135-140. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000228>.
14. Osadchuk A. M., Davydkin I. L., Gricenko T. A., Osadchuk M. A. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. Terapevticheskiy arkhiv. 2019; 91 (8): 135-140. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000228
15. Zografos G. N., Georgiadou D., Thomas D. Drug-induced esophagitis. Diseases of the Esophagus. 2009; 22 (8): 633-637. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x>.
16. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., и соавт. Рекомендации по профилактике и лечению эзофагогастроэнтерокопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 151 (3): 4-18.
17. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophagogaastroenterocolopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; (3): 4-18. (In Russ.)
18. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. Gastroenterol Clin Biol. 2004; 3: 58-61.
19. Арутюнов А. Г., Бурков С. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 31-38.
20. Arutyunov A. G., Burkov S. G. Gastroesophageal reflux disease in elderly and elderly patients. G. Gastroesophageal reflux disease in elderly and senile patients. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii. 2005; 1: 31-38. (In Russ.)
21. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M. A., et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2008; 27 (1): 58-65.
22. Hampel H., Abraham N. S., El Serag H. B., et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Annals of Internal Medicine. 2005; 143: 199-211.
23. Côté-Daigneault J., Leclerc P., Joubert J., Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014; 28 (6): 311-314. DOI: 10.1155/2014/960520.
24. Popescu A. L., Costache R. S., Costache D. O., Balaban V. D., Jinga M., Ionita-Radu F., Caruntu A., Fierbinteanu-Braticescu C. Manometric changes of the esophagus in morbidly obese patients. Exp Ther Med. 2021; 21 (6): 604. DOI: 10.3892/etm.2021.10036.
25. Jackson S. J., Leahy F. E., McGowan A. A., Bluck L. J., Coward W. A., Jebb S. A. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. Diabetes Obes Metab. 2004; 6 (4): 264-270. DOI: 10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x.
26. Miron I., Dumitrascu D. L. Gastrointestinal motility disorders in obesity. Acta Endocrinol (Buchar). 2019; 15 (4): 497-504. DOI: 10.4183/aeb.2019.497.
27. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Сторонова О. А., Зайратьянц О. В., Дронова О. Б., Кучерявый Ю. А., Широков С. С., Сайфутдинов Р. Г., Успенский Ю. П., Шептулин А. А., Андреев Д. Н., Румянцев Д. Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
28. Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., Lapina T. L., Storonova O. A., Zayratyants O. V.,

- Dronova O. B., Kucheryavyy Yu. A., Pirogov S. S., Sayfutdinov R. G., Uspenskiy Yu. P., Sheptulin A. A., Andreev D. N., Rumyantseva D. E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30 (4): 70-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
22. Romagnoli R., Collard J.-M., Serra A.-M., et al. Is the DGR Bilitec® profile different in GERD patients with and without Barrett's esophagus? In: Giuli R., Scarpignato C., Collard J.-M., et al. Eds. *The Duodenogastroesophageal reflux*. Paris: John Libbey, 2006. P. 445-449.
  23. Mabrut J. Y., Romagnoli R., Collard J.-M., et al. Familial adenomatous polyposis predisposes to pathological exposure of the stomach to bilirubin. *Surgery*. 2006; 140: 818-823.
  24. Bernstein H., Bernstein C., Payne C. M., Dvorakova K., Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*. 2005; 589: 47-65.
  25. Chen J. W., Vela M. F., Peterson K. A., Carlson D. A. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 21: 1414-1421. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.040>.
  26. Weijenborg, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24 (8): 747-757.
  27. Inadomi J. M., McIntyre L., Bernard L., et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am. J. Gastroenterol*. 2003; 98: 1940-1944.
  28. Zerbib F., Bredenoord A. J., Fass R., Kahrilas P. J., Roman S., Savarino E., Sifrim D., Vaezi M., Yadlapati R., Gyawali C. P. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021; 33 (4): e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075.
  29. Subramanian Ch. R., Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Report*. 2015; 3: 41-53. DOI: 10.1093/gastro/gou061.
  30. De Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31 (6): 639-648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314.
  31. Осадчук М. А., Осадчук М. М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. *РМЖ*. 2015; 28: 1690-1692.
  - Осадчук М. А., Осадчук М. М. Crossing syndrome of functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: optimisation of therapy. *RMZh*. 2015; 28: 1690-1692. (In Russ.)
  32. Tytgat G. N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R. H., Malfertheiner P., et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 249-256. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
  33. Pandolfino J. E., Vela M. F. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 917-30. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.022.
  34. Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Проблемы ноцицепции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение раздраженного пищевода. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 118-124. DOI: 10.26442/terarkh2018908118-124. Sablin O. A., Ilchishina T. A. Problems of nociception in gastroesophageal reflux disease: diagnostics and treatment of irritated oesophagus. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90 (8): 118-124. (In Russ.) DOI: 10.26442/terarkh2018908118-124
  35. Xu X. R., Li Z. S., Zou D. W., Xu G. M., Ye. P., Sun Z. X., Wang Q., Zeng Y. J. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20 (2): 91-94. DOI: 10.1155/2006/498142.
  36. Шептулин А. А., Курбатова А. А., Баранов С. А. Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2018; 28 (1): 71-77. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77. Sheptulin A. A., Kurbatova A. A., Baranov S. A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol*. 2018; 28 (1): 71-77. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77.
  37. Bischoff S. C., Barazzoni R., Busetto L., et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. 2022; 41 (10): 2364-2405. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.07.003.
  38. Пахомова И. Г., Успенский Ю. П., Павлова Е. Ю. Перспективы использования препарата «Гевискон форте» в лечении ГЭРБ и НПВП-индуцированных поражений пищевода. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2011; 2: 13-17. Pakhomova I. G., Uspenskiy Yu. P., Pavlova E. Y. Prospects for the use of the drug "Gaviscon fort" in the treatment of GERD and NSAID-induced oesophageal lesions. *Consilium Medicum. Gastroenterologia (Pril.)*. 2011; 2: 13-17. (In Russ.)
  39. Kwiatek M. A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J. E., Kahrilas P. J. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 59-66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x.
  40. Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 595-602. DOI: 10.1111/apt.12640.
  41. Бордин Д. С., Фирсова Л. Д. Альгинатный тест в диагностике эндоскопически негативной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РМЖ*. 2012; 35: 1689. Bordin D. S., Firsova L. D. Alginate test in the diagnosis of endoscopically negative form of gastroesophageal reflux disease. *RMZh*. 2012; 35: 1689. (In Russ.)
  42. Инструкция по применению Гевискон® Двойное Действие от 16.08.2016. Фармакотерапевтическая группа: средства лечения рефлюкс-эзофагита. Регистрационное удостоверение: ЛП-001624. Instructions for use Gaviscon® Double Action from 16.08.2016. Pharmacotherapeutic group: means of treatment of reflux esophagitis. Registration certificate: LP-001624. (In Russ.)

#### Сведения об авторе:

**Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н.,** доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Институт медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

#### Information about the author:

**Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.),** Associate Professor of the Department of Internal Medicine with Clinic, Institute of Medical Education at the Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Поступила/Received 07.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 06.11.2024

Принята в печать/Accepted 08.11.2024



# Гамма-ритм у больных с ишемическим инсультом

Л. Б. Новикова<sup>1</sup>

К. М. Шарапова<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

## Резюме

**Введение.** Гамма-ритм играет важную роль в обеспечении когнитивных процессов. Исследования подтверждают связь гамма-активности с процессами зрительного и слухового восприятия, восприятия времени, внимания, сознания и обработки семантической информации, внутренней речи, памяти.

**Цель работы.** Оценить гамма-активность у больных с полушарным ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах в сопоставлении с когнитивными и тревожно-депрессивными нарушениями.

**Материалы и методы.** Проводилось исследование 32 больных с полушарным ишемическим инсультом. Всем пациентам осуществлялись комплексное клиничко-неврологическое, лабораторно-инструментальное и нейрофизиологическое исследования. Анализировали электроэнцефалограмму визуально и методом математического анализа. Методом математического анализа оценивали средние величины спектра мощности гамма-ритма в диапазоне 30–45, 50–70 и 80–100 Гц по всем отведениям и пиковую частоту гамма-ритма фоновой электроэнцефалограммы. Использовались шкалы NIHSS, Рэнкина, Ривермид, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, шкалы депрессии Бэка.

**Результаты.** Математический анализ биоэлектрической активности головного мозга больных с полушарным ишемическим инсультом показал отклонения в показателях гамма-ритма в диапазоне 30–100 Гц по сравнению с контрольной группой. Установлены статистически значимые корреляции между когнитивными, тревожно-депрессивными нарушениями и индексом гамма-ритма в лобных и центрально-височных областях в частотном диапазоне 30–100 Гц.

**Заключение.** Математический анализ биоэлектрической активности головного мозга наряду с клиническим и нейропсихологическим исследованиями рекомендуется использовать для диагностики и выявления когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств у больных с полушарным ишемическим инсультом уже в острейший и острый периоды, что особенно важно для назначения адекватной, патогенетически обоснованной терапии и определения прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства, гамма-ритм, математический анализ биоэлектрической активности мозга

**Для цитирования:** Новикова Л. Б., Шарапова К. М. Гамма-ритм у больных с ишемическим инсультом. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 96–102. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.015>

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

## Gamma rhythm in patients with ischemic stroke

Lilia B. Novikova<sup>1</sup>

Karina M. Sharapova<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Bashkir state medical University, Ufa, Russia, [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

<sup>2</sup> Bashkir state medical University, Ufa, Russia, [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

## Abstract

**Background.** Gamma rhythm plays an important role in enabling cognitive processes. Studies confirm the association of gamma activity with visual and auditory perception, time perception, attention, consciousness and processing of semantic information, inner speech, and memory.

**Objective.** The purpose of the study is to evaluate gamma activity in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and acute periods in comparison with cognitive and anxiety-depressive disorders.

**Materials and methods.** A study was carried out on 32 patients with hemispheric ischemic stroke. All patients underwent comprehensive clinical-neurological, laboratory-instrumental and neurophysiological studies. The EEG was analyzed visually and using mathemati-

cal analysis. Using the method of mathematical analysis, we assessed the average values of the gamma rhythm power spectrum in the range of 30-45, 50-70 and 80-100 Hz in all leads and the peak frequency of the  $\gamma$  rhythm of the background EEG. The NIHSS, Rankin, Rivermead, Montreal Cognitive Assessment Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Spielberger – Hanin Reactive and Personal Anxiety Scales, and Beck Depression Scales were used.

**Results.** Mathematical analysis of bioelectrical activity of the brain of patients with hemispheric ischemic stroke showed deviations in the gamma rhythm in the range of 30-100 Hz, compared with the control group. Statistically significant correlations were established between cognitive, anxiety-depressive disorders and the gamma rhythm index in the frontal and central-temporal regions in the frequency range of 30-100 Hz.

**Conclusion.** Mathematical analysis of the bioelectrical activity of the brain, along with clinical and neuropsychological studies, is recommended to be used for the diagnosis and identification of cognitive and anxiety-depressive disorders in patients with hemispheric ischemic stroke already in the acute and acute periods, which is especially important for prescribing adequate, pathogenetically based therapy and determining the prognosis of the disease.

**Keywords:** ischemic stroke, cognitive and anxiety-depressive disorders, gamma rhythm, mathematical analysis of bioelectrical activity of the brain

**For citation:** Novikova L. B., Sharapova K. M. Gamma rhythm in patients with ischemic stroke. Lechaschi Vrach. 2024; 11 (27): 96-102. (In Russ.) <https://10.51793/OS.2024.27.11.015>

**Conflict of interests.** Not declared.

В последние годы исследователи уделяют большое внимание изучению высокочастотной активности — гамма-ритму. Гамма-активность включает в себя следующие поддиапазоны: 30-100 Гц — гамма-диапазон, регистрируемый на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); 80-250 Гц — осцилляции; 250-600 Гц — быстрые осцилляции. В настоящее время данная классификация расширена за счет добавления сверхчастотных осцилляций (более 1000 Гц) [1-4].

В норме амплитуда гамма-активности не превышает 5-10 мкВ и обратно пропорциональна частоте. Если амплитуда гамма-ритма свыше 15 мкВ, то ЭЭГ рассматривается как патологическая. Имеются сведения о том, что основную роль в электрогенезе гамма-активности частотой от 30 до 80 Гц играют постсинаптические потенциалы, а колебания более высокой частоты являются отражением суммарной синхронизированной импульсной активности нейронов.

Гамма-ритм, играющий важную роль в обеспечении когнитивных процессов, регистрируется во многих областях мозга: в обонятельной, зрительной, слуховой, соматосенсорной, моторной, энторинальной коре, а также в гиппокампе, миндалине, стриатуме, мозжечке, неокортексе и таламусе [4-6]. Есть работы, подтверждающие связь гамма-активности с процессами зрительного и слухового восприятия, восприятия времени, внимания, сознания и обработки семантической информации, внутренней речи, памяти [1, 2, 4, 7, 8].

Ключевую роль в генерации гамма-осцилляций играет циклическое торможение, опосредуемое рецепторами гамма-аминомасляной кислоты. Амплитуда и частота гамма-ритма зависят от состояния человека и вида выполняемой когнитивной задачи [4, 9, 10]. Чем сложнее когнитивная деятельность, тем большее количество нейронных сетей активировано, что находит отражение в увеличении количества источников гамма-ритма в объеме целого мозга [2, 4, 12]. Высокочастотные осцилляции обеспечивают синхронизацию активности локальных нейронных сетей, которые обрабатывают, передают, хранят и получают информацию в гиппокампе и коре головного мозга. Поскольку частотные параметры гамма-ритма близки к нейронной активности, полагают, что он отражает активность нейронных сетей.

Предполагают, что на частоте гамма-ритма происходит синхронизация активности и функциональное объединение пространственно удаленных популяций нейронов при осуществлении сознательной деятельности. Все это позволяет думать, что гамма-ритм может играть очень важную роль и в процессах восприятия времени [2, 4].

Имеются также данные, свидетельствующие о том, что фазовые взаимодействия между ритмами, фиксируемыми с помощью ЭЭГ, могут обеспечивать функциональное объединение нейронов, а также кодирование, сжатие и координацию нейронных сообщений в мозге [2, 4]. Это позволяет думать, что по характеру корреляций интеллекта с гамма-активностью мозга и фазовыми взаимодействиями между ритмами ЭЭГ можно судить о его участии в указанных информационных процессах.

Анализ литературы показал, что исследования проводили на здоровых испытуемых при шизофрении. Несомненный интерес представляют изменения высокочастотной электрической активности мозга у больных с полушарным ишемическим инсультом (ПИИ) по данным количественного спектрального анализа ЭЭГ, однако сведения по данному вопросу в доступной нам литературе отсутствуют, что и явилось основанием для выполнения данной работы.

Целью данного исследования было оценить гамма-активность больных с ПИИ в острейшем и остром периодах в сопоставлении с когнитивными нарушениями (КН) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование 32 больных с ПИИ, средний возраст которых составил  $62,31 \pm 2,05$  года. По половому признаку было 20 (62,5%) мужчин и 12 (37,5%) женщин. Всем пациентам осуществлялись комплексное клинично-неврологическое, инструментальные и лабораторные исследования. Диагноз ИИ был верифицирован при неврологическом и нейровизуализационном исследованиях. Подтип ИИ определялся согласно критериям TOAST. В основном ИИ был представлен криптогенным и лакунарным подтипами (53% и 19% соответственно).

Нейрофизиологическое исследование включало многоканальную регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования при открытых и закрытых глазах с функциональными пробами. Регистрацию ЭЭГ осуществляли с симметричных областей обоих полушарий в затемненном помещении на 21-канальном безбумажном электроэнцефалографе фирмы Nicolet с локализацией электродов, установленных по международной схеме «10-20» с референтным ушным электродом, продолжительностью 20 минут в 1-е и 21-е сутки заболевания.

В анализ данных ЭЭГ не включались участки артефактов. При обработке ЭЭГ использовали программы картирования спектральной мощности биопотенциалов (метод быстрого преобразования Фурье). Анализировали ЭЭГ визуально и методом математического анализа. С помощью последнего оценивали средние величины спектра мощности гамма-ритма в диапазоне 30-45, 50-70 и 80-100 Гц по всем отведениям и пиковую частоту гамма-ритма фоновой ЭЭГ. Данные биоэлектрической активности у пациентов с ПИИ сравнивали с данными ЭЭГ 20 здоровых испытуемых контрольной группы, сопоставимых с пациентами по возрасту и полу.

Критериями исключения являлись: тяжелый инсульт с изменением сознания, инсульт после тромболитической терапии, наличие психического, нейродегенеративного, демиелинизирующего заболевания, черепно-мозговой травмы, онкологии. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки степени выраженности неврологического дефицита, повседневной активности и независимости, жизнедеятельности и мобильности больного использовались шкалы NIHSS, Рэнкина и Ривермид.

Состояние когнитивной и эмоциональной сферы больных проводилось с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, шкалы депрессии Бэка. Были тщательно проанализированы амбулаторные карты больных для уточнения преморбидного анамнеза. В медицинской документации не было указаний на наличие изменений в когнитивной и эмоциональной сферах у обследованных пациентов.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного обеспечения Excel Work sheet из пакета Microsoft Office – 2013. Вычислялись непараметрические показатели. За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ . Проводился корреляционный анализ полученных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства больных имелась соматическая патология: артериальная гипертензия – у 25 (78,1%), ишемическая болезнь сердца – у 18 (56,2%), сахарный диабет – у 8 (25%), фибрилляция предсердий – у 4 (12,5%), метаболический синдром – у 2 (6,2%).

Больные с ИИ в правом полушарии составили 16 (50%), у 16 (50%) очаг ишемии установлен в левом полушарии. По данным ультразвукового дуплексного сканирования у 19 (59,4%) больных обнаружен стенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы, у 7 (21,9%) – нестенозирующий атеросклероз, у 4 (12,5%) – стеноз более 50%, у 2 (6,2%) – окклюзия. Неврологический дефицит по шкале NIHSS у больных в среднем составил  $7,1 \pm 0,48$  балла, то есть инсульт средней степени тяжести. При поступлении средний балл индекса мобильности Ривермид составил  $5,4 \pm 0,6$ , по шкале Рэнкина –  $2,0 \pm 0,3$ . В неврологическом статусе больных преобладали двигательные нарушения в виде парезов различной степени выраженности 20 (62,5%) и расстройства речи 14 (43%). Нарушение чувствительности были у 9 (30%) больных.

КН по шкале MoCA были выявлены у 26 (81%) больных в остром периоде. Средний балл при госпитализации по шкале MoCA –  $19,8 \pm 0,6$  балла. 4 больных затруднялись при выполнении теста и шкал. Депрессивные нарушения выявлены у 15 (53%) больных, из которых тяжелая депрессия обнаружена у одного; средняя оценка по шкале Бэка при госпитализации –  $19,1 \pm 1,8$  балла. Исследование тревожности по тесту Спилбергера – Ханина показало, что в остром периоде ИИ отмечался высокий уровень личностной тревоги (ЛТ) у 10 (36%) больных и низкий уровень ситуационной тревоги (СТ) у 13 (46,4%) больных. Средний балл ЛТ при госпитализации –  $39,2 \pm 2,3$  балла, СТ –  $32,7 \pm 2,7$  балла.

Математический анализ ЭЭГ у больных с ПИИ показал изменения спектров мощности и частотных характеристик

Таблица 1. **Мощность гамма-ритма на частоте 30–45 Гц у больных с ПИИ в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma-rhythm power at the frequency of 30-45 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ	Контрольная группа, абсолютная мощность, мкВ
Fp1/Fp2	$0,09 \pm 0,01^*/0,08 \pm 0,01^*$	$0,08 \pm 0,01^*/0,08 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01/0,06 \pm 0,01$
F3/F4	$0,06 \pm 0,01/0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01^*/0,07 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$
C3/C4	$0,07 \pm 0,01^*/0,05 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01/0,07 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$
P3/P4	$0,05 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01/0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$
O1/O2	$0,05 \pm 0,01/0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01/0,07 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01/0,07 \pm 0,02$
F7/F8	$0,06 \pm 0,01/0,07 \pm 0,01^*$	$0,08 \pm 0,01^*/0,07 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01/0,04 \pm 0,01$
T3/T4	$0,04 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01/0,07 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01/0,04 \pm 0,01$
T5/T6	$0,05 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01^*/0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01/0,05 \pm 0,01$

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой. ППИ – правополушарный ишемический инсульт; ЛПИ – левополушарный ишемический инсульт.



Таблица 2. **Мощность гамма-ритма на частоте 30-45 Гц у больных с ПИИ в острейший и острый периоды в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma-rhythm power at the frequency of 30-45 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and acute periods depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)
Fp1/Fp2	0,09 ± 0,01/0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,01*/0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01/0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01
F3/F4	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,08 ± 0,01*	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01
C3/C4	0,07 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,01/0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01
P3/P4	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01
O1/O2	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01*/0,08 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01
F7/F8	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,04 ± 0,01*	0,08 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01/0,06 ± 0,01
T3/T4	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01*/0,07 ± 0,01*	0,04 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,06 ± 0,01
T5/T6	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01*/0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с острейшим периодом.

Таблица 3. **Мощность гамма-ритма на частоте 50-70 Гц у больных с ПИИ в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma rhythm power at the frequency of 50-70 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ	Контрольная группа, абсолютная мощность, мкВ
Fp1/Fp2	0,05 ± 0,01*/0,05 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01/0,08 ± 0,01
F3/F4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01
C3/C4	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01
P3/P4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01*	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01
O1/O2	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01
F7/F8	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01
T3/T4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01
T5/T6	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой. Таким образом, при анализе мощности гамма-ритма получено достоверное его снижение в лобных отведениях при ППИ и в P4-отведении при ЛПИ в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. **Мощность гамма-ритма на частоте 50-70 Гц у больных с ПИИ в острейший и острый периоды в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma-rhythm power at the frequency of 50-70 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and acute periods depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)
Fp1/Fp2	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,09 ± 0,02*/0,08 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,02*/0,06 ± 0,01
F3/F4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01*/0,08 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
C3/C4	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
P3/P4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01*/0,06 ± 0,01*	0,07 ± 0,01*/0,06 ± 0,01*	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
O1/O2	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,02*/0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,05 ± 0,01
F7/F8	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01
T3/T4	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,09 ± 0,02*/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01
T5/T6	0,01 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,01*/0,08 ± 0,02*	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,03*/0,04 ± 0,01

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с острейшим периодом.

гамма-ритма. В острейший и острый периоды ПИИ среднее значение пиковой частоты гамма-ритма на частотах 30-45, 50-70 и 80-100 Гц в центрально-височной области не изменилось по сравнению с контрольной группой.

Мощность гамма-ритма на частотах 30-45, 50-70 и 80-100 Гц у больных с ПИИ в острейший и острый периоды в зависимости от локализации очага показана в табл. 1-6.

Таблица 5. **Мощность гамма-ритма на частоте 80–100 Гц у больных с ПИИ в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma rhythm power at 80–100 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ	Контрольная группа, абсолютная мощность, мкВ
Fp1/Fp2	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,0
F3/F4	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01
C3/C4	0,06 ± 0,01*/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01/0,05 ± 0,01
P3/P4	0,06 ± 0,01*/0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01/0,05 ± 0,01
O1/O2	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01
F7/F8	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,01
T3/T4	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01*	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01*	0,05 ± 0,01/0,03 ± 0,01
T5/T6	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

Таблица 6. **Мощность гамма-ритма на частоте 80–100 Гц у больных с ПИИ в острейший и острый периоды в зависимости от локализации очага [таблица составлена авторами]** / Gamma-rhythm power at the frequency of 80–100 Hz in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and acute periods depending on the localisation of the foci [table compiled by the authors]

Отведения, в зависимости от стороны поражения	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ППИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (1-е сутки)	ЛПИ, абсолютная мощность, мкВ (21-е сутки)
Fp1/Fp2	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01
F3/F4	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
C3/C4	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,03 ± 0,01
P3/P4	0,06 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,03 ± 0,01
O1/O2	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
F7/F8	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01/0,04 ± 0,01
T3/T4	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,05 ± 0,01
T5/T6	0,05 ± 0,01/0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01/0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,01/0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01/0,04 ± 0,01

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с острейшим периодом.

Как видно из приведенных данных (табл. 1 и 2), при ППИ было выявлено достоверное повышение мощности гамма-ритма в переднецентральных и нижнелобных отведениях, а при ЛПИ в лобных и центрально-височных отведениях в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Согласно табл. 3 при ППИ отмечалось достоверное повышение мощности гамма-ритма в лобно-центрально-височных отведениях в острый период в сравнении с острейшим периодом ( $p < 0,05$ ). При ЛПИ мощность гамма-ритма практически не изменилась в сравнении с острейшим периодом.

Согласно табл. 4 отмечалось достоверное повышение мощности гамма-ритма в лобно-височных отведениях как при ППИ, так и при ЛПИ в острый период по сравнению с острейшим периодом ( $p < 0,05$ ).

Как видно из приведенной табл. 5, при ППИ отмечается достоверное повышение мощности гамма-ритма в центрально-височных отведениях и в височных отведениях при ЛПИ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как следует из табл. 6, мощность гамма-ритма при ППИ и ЛПИ практически не изменилась по сравнению с острейшим периодом ( $p < 0,05$ ).

Нами было проведено сопоставление данных нейропсихологического исследования с результатами математического анализа ЭЭГ. При проведении корреляционного анализа

между мощностью гамма-ритма и КН, ТДР во фронтальных, центрально-височных областях при ЛПИ и ППИ в частотном диапазоне 30–100 Гц получены следующие результаты.

При ППИ корреляционный анализ выявил отрицательную умеренную и сильную взаимосвязь между мощностью гамма-ритма и шкалой МоСА в отведениях Fp2, F4, C4, O1, F8, T3, T5 ( $r = -0,78$ ,  $r = -0,84$ ,  $r = -0,78$ ,  $r = -0,66$ ,  $r = -0,69$ ,  $r = -0,48$ ;  $r = -0,81$ ); зрительно-пространственными, регуляторными функциями в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,18$ ;  $r = -0,29$ ;  $r = -0,56$ ;  $r = -0,67$ ;  $r = -0,31$ ;  $r = -0,63$ ;  $r = -0,45$ ); речевыми функциями в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,58$ ;  $r = -0,52$ ;  $r = -0,31$ ;  $r = -0,26$ ;  $r = -0,44$ ;  $r = -0,26$ ;  $r = -0,22$ ); вниманием в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,46$ ;  $r = -0,49$ ;  $r = -0,38$ ;  $r = -0,45$ ;  $r = -0,41$ ;  $r = -0,47$ ;  $r = -0,52$ ); абстрактным мышлением в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,82$ ;  $r = -0,50$ ;  $r = -0,62$ ;  $r = -0,60$ ;  $r = -0,44$ ;  $r = -0,32$ ;  $r = -0,61$ ); памятью в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,74$ ;  $r = -0,71$ ;  $r = -0,73$ ;  $r = -0,95$ ;  $r = -0,66$ ;  $r = -0,58$ ;  $r = -0,90$ ); ориентацией во времени и пространстве в отведениях Fp2, F4, C4, O2, F8, T4, T6 ( $r = -0,67$ ;  $r = -0,66$ ;  $r = -0,38$ ;  $r = -0,58$ ;  $r = -0,54$ ;  $r = -0,47$ ;  $r = -0,50$ ).

При ЛПИ была обнаружена отрицательная умеренная и сильная связь между мощностью гамма-ритма и шкалой МоСА в отведениях Fp1, F3, C3, F7, T3 ( $r = -0,57$ ;  $r = -0,74$ ;

$r = -0,74$ ;  $r = -0,56$ ;  $r = -0,70$ ); зрительно-пространственными, регуляторными функциями в отведениях Fp1, F3, C3, F7, T3, T5 ( $r = -0,34$ ;  $r = -0,24$ ;  $r = -0,29$ ;  $r = -0,35$ ;  $r = -0,35$ ;  $r = -0,19$ ); речевыми функциями в отведениях Fp1, F3, C3, O1, F7, T3, T5 ( $r = -0,27$ ;  $r = -0,21$ ;  $r = -0,35$ ;  $r = -0,69$ ;  $r = -0,29$ ;  $r = -0,25$ ;  $r = -0,49$ ); вниманием в отведениях Fp1, F3, C3, O1, F7, T3, T5 ( $r = -0,82$ ;  $r = -0,74$ ;  $r = -0,75$ ;  $r = -0,93$ ;  $r = -0,67$ ;  $r = -0,85$ ;  $r = -0,83$ ); абстрактным мышлением в отведениях Fp1, F3, C3, O1, F7, T3 ( $r = -0,70$ ;  $r = -0,58$ ;  $r = -0,54$ ;  $r = -0,78$ ;  $r = -0,47$ ;  $r = -0,56$ ); памятью в отведениях Fp1, F3, C3, F7, T3, T5 ( $r = -0,92$ ;  $r = -0,79$ ;  $r = -0,71$ ;  $r = -0,85$ ;  $r = -0,70$ ;  $r = -0,53$ ); ориентацией во времени и пространстве в отведениях Fp1, F3, C3, F7, T3 ( $r = -0,56$ ;  $r = -0,67$ ;  $r = -0,73$ ;  $r = -0,50$ ;  $r = -0,80$ ).

При ППИ была установлена отрицательная умеренная и сильная взаимосвязь между мощностью гамма-ритма и тревогой в отведениях Fp2, C4, O2, F8, T4 ( $r = -0,96$ ;  $r = -0,93$ ;  $r = -0,67$ ;  $r = -0,32$ ;  $r = -0,84$ ;  $r = -0,34$ ;  $r = -0,68$ ); депрессией в отведениях Fp2, C4, O2, F8, T4 ( $r = -0,88$ ;  $r = -0,74$ ;  $r = -0,49$ ;  $r = -0,32$ ;  $r = -0,67$ ;  $r = -0,29$ ;  $r = -0,50$ ).

При ЛПИ выявлена корреляционная отрицательная умеренная связь между мощностью гамма-ритма и тревогой в отведениях Fp1, F3, C3, O1, F7, T3, T5 ( $r = -0,28$ ;  $r = -0,34$ ;  $r = -0,50$ ;  $r = -0,57$ ;  $r = -0,46$ ;  $r = -0,51$ ;  $r = -0,42$ ); депрессией в отведениях Fp1, F3, C3, O1, F7, T3 ( $r = -0,76$ ;  $r = -0,54$ ;  $r = -0,55$ ;  $r = -0,29$ ;  $r = -0,66$ ;  $r = -0,60$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования у большинства больных были выявлены КН и ТДР уже в острейшем и остром периодах инсульта. КН и ТДР являются неблагоприятным прогностическим фактором в отношении восстановления неврологического дефицита в целом и негативно влияют на эффективность мероприятий по вторичной профилактике, что в конечном итоге снижает качество жизни больных [4, 13-20].

Математический анализ биоэлектрической активности мозга больных с ПИИ показал отклонения в показателях гамма-ритма в диапазоне 30-100 Гц по сравнению с контрольной группой. Нами было установлено повышение мощности гамма-ритма при ПИИ в острейшем и остром периодах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) преимущественно в лобных и центрально-височных областях, играющих существенную роль в интеллектуально-мнестической деятельности. Как известно, мощность повышается за счет повышения амплитуды гамма-ритма, что расценивается как патология. Возможно, повышение гамма-активности происходит вследствие ирритации коры за счет формирования очага ишемии, нарушения межполушарных связей, в частности, между височными и лобными отделами коры, нарушения функции стволово-таламо-кортикальной модулирующей системы мозга [4]. Также у больных с ПИИ отмечены статистически значимые корреляции между КН, ТДР и индексом гамма-ритма в лобных и центрально-височных областях в частотном диапазоне 30-100 Гц ( $p < 0,05$ ).

Математический анализ БЭА головного мозга наряду с клиническим и нейропсихологическим исследованиями рекомендуется использовать для диагностики и выявления КН и ТДР у больных с ПИИ уже в острейшем и остром перио-

дах, что особенно важно для назначения адекватной патогенетически обоснованной терапии и определения прогноза заболевания. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Новикова Л. Б., Шарапова К. М.

Концепция и дизайн исследования — Новикова Л. Б., Шарапова К. М.

Сбор и обработка материала — Шарапова К. М.

Статистическая обработка — Шарапова К. М.

Написание текста — Шарапова К. М.

Редактирование — Новикова Л. Б., Шарапова К. М.

Утверждение окончательного варианта статьи — Новикова Л. Б., Шарапова К. М.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Novikova L. B., Sharapova K. M.

Study concept and design — Novikova L. B., Sharapova K. M.

Collection and processing of material — Sharapova K. M.

Statistical processing — Sharapova K. M.

Text development — Sharapova K. M.

Editing — Novikova L. B., Sharapova K. M.

Approval of the final version of the article — Novikova L. B., Sharapova K. M.

## Литература/References

1. Бушов Ю. В. Роль фазовых взаимодействий между высоко- и низкочастотными ритмами ЭЭГ в когнитивных процессах и механизмах сознания. Сибирский психологический журнал. 2012; (45): 98-103.  
Bushov Yu. V. The role of phase interactions between high and low frequency EEG rhythms in cognitive processes and mechanisms of consciousness. Sibirskii psihologicheskii zhurnal. 2012; (45): 98-103. (In Russ.)
2. Бушов Ю. Б., Светлик М. В., Крутенкова Е. П. Корреляция интеллекта и точности восприятия времени с высокочастотной электрической активностью мозга. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2009; 2 (80): 91-95.  
Bushov Yu. B., Svetlik M. V., Krutenkova E. P. Correlation of intelligence and accuracy of time perception with high-frequency electrical activity of the brain. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2009; 2 (80): 91-95. (In Russ.)
3. Сорокина Н. Д., Перцов С. С., Селицкий Г. В. Высокочастотная биоэлектрическая активность головного мозга в диагностике эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (3): 006-013. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.006-013.  
Sorokina N. D., Pertsov S. S., Selitsky G. V. High-frequency bioelectric activity of the brain in the diagnosis of epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya. 2018; 10 (3): 006-013. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.006-013. (In Russ.)
4. Новикова Л. Б., Шарапова К. М., Дмитриева О. Э. Высокочастотная электрическая активность мозга у больных с полушарным ишемическим инсультом в сопоставлении с когнитивными функциями. Российский неврологический журнал. 2020; 25 (6): 12-18.  
Novikova L. B., Sharapova K. M., Dmitrieva O. E. High-frequency electrical activity of the brain in patients with hemispheric ischemic stroke in comparison with cognitive functions. Rossiiskii nevrologicheskii zhurnal. 2020; 25 (6): 12-18. (In Russ.)



5. Popescu A. T., Popa D., Paré D. Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning. *Nature Neuroscience*. 2009; 12 (6): 801-807. DOI: 10.1038/nn.2305.
6. Popa D., Spolidoro M., Provile R. D., Guyon N., Belliveau L., Léna C. Functional role of the cerebellum in gamma-band synchronization of the sensory and motor cortices. *Journal of Neuroscience*. 2013; 33 (15): 6552-6556. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5521-12.2013.
7. Кирой В. Н., Бахтин О. М., Миняева Н. Р., Лазуренко Д. М., Асланян Е. В., Кирой Р. И. Электрографические корреляты внутренней речи. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2015; 65 (5): 616-625.  
Kiroi V. N., Bakhtin O. M., Minyaeva N. R., Lazurenko D. M., Aslanyan E. V., Kiroi R. I. Electrographic correlates of inner speech. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 2015; 65 (5): 616-625. (In Russ.)
8. Osipova D., Takashina A., Oostenveld R., et al. Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26 (28): 7523-7531. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1948-06.2006>.
9. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В. Основные подходы в электрофизиологической диагностике интегративной психической деятельности. *Функциональная диагностика*. 2011; 3: 46-48.  
Sorokina N. D., Selitsky G. V. Basic approaches in electrophysiological diagnostics of integrative mental activity. *Funktsionalnaya diagnostika*. 2011; 3: 46-48. (In Russ.)
10. Popescu A. T., Popa D., Paré D. Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning. *Nature Neurosci*. 2009; 6 (12): 801-807.
11. Данилова Н. Н., Ханкевич А. А. Гамма-ритм в условиях различения временных интервалов. *Вестник Московского Университета. Серия 14. Психология*. 2001; (1): 51-64.  
Danilova N. N., Khankevich A. A. Gamma-rhythm in terms of distinguishing between time intervals. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Series 14. Psychology*. 2001; 1: 51-64. (In Russ.)
12. Данилова Н. Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2006; 2 (3): 62-72.  
Danilova N. N. The role of high-frequency rhythms of electrical activity of the brain in supporting mental processes. *Psychology. Zhurnal Vysshej shkoly ekonomiki*. 2006; 2 (3): 62-72. (In Russ.)
13. Новикова Л. Б., Шарاپова К. М., Дмитриева О. Э. Когнитивные и психоэмоциональные функции у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в сопоставлении с математическим анализом биоэлектрической активности головного мозга. *Неврологический вестник*. 2019; LI (3): 43-50.  
Novikova L. B., Sharapova K. M., Dmitrieva O. E. Cognitive and psychoemotional functions in patients with hemispheric ischemic stroke in comparison with a mathematical analysis of the bioelectrical activity of the brain. *Nevrologicheskii vestnik*. 2019; LI (3): 43-50. (In Russ.)
14. Новикова Л. Б., Шарاپова К. М., Дмитриева О. Э., Какаулина Л. Н. ЭЭГ-характеристика пациентов, перенесших полушарный ишемический инсульт. *Фарматека*. 2018; 5 (358): 54-58.  
Novikova L. B., Sharapova K. M., Dmitrieva O. E., Kakaulina L. N. EEG characteristics of patients with hemispheric ischemic stroke. *Farmateka*. 2018; 5 (358): 54-58. (In Russ.)
15. Боголепова А. Н., Левин О. С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 4 (120): 115-122.  
Bogolepova A. N., Levin O. S. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2020; 4 (120): 115-122. (In Russ.)
16. Боголепова А. Н. Умеренные когнитивные расстройства в клинической практике. *Терапия*. 2021; Т. 7, 5 (47): 141-148.  
Bogolepova A. N. Moderate cognitive impairment in clinical practice. *Terapiya*. 2021; Т. 7, 5 (47): 141-148. (In Russ.)
17. Вахнина Н. В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 34 (15): 10-18.  
Vakhnina N. V. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 34 (15): 10-18. (In Russ.)
18. Вознесенская Т. Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Медицинский совет*. 2012; 4: 12-16.  
Voznesenskaya T. G. Depression in cerebrovascular diseases. *Meditinskii sovet*. 2012; 4: 12-16. (In Russ.)
19. Левин О. С., Боголепова А. Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 11 (120): 99-107.  
Levin O. S., Bogolepova A. N. Post-stroke motor and cognitive impairments: clinical features and modern approaches to rehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2020; 11 (120): 99-107. (In Russ.)
20. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашиян М. М. Инсульт: пошаговая инструкция. Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с.  
Piradov M. A., Maksimova M. Yu., Tanashyan M. M. Stroke: step-by-step instructions. Guide for doctors 2nd ed., revised and expanded. GEOTAR-Media, 2020. 288 p. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Новикова Лилия Бареевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина 3, [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru)  
**Шарапова Карина Маратовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Lilia B. Novikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University; 3 Lenina Str., Ufa, 450000, Russia; [nevrolIDPO@bashgmu.ru](mailto:nevrolIDPO@bashgmu.ru)  
**Karina M. Sharapova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University; 3 Lenina Str., Ufa, 450000, Russia; [sharapovakarina.2020@gmail.com](mailto:sharapovakarina.2020@gmail.com)

Поступила/Received 07.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.06.2024

Принята в печать/Accepted 03.06.2024

# Решение сложных вопросов липидологии: 2+3!

И. С. Буянова

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [irinabuyanova@osp.ru](mailto:irinabuyanova@osp.ru)

## Резюме

**Введение.** С 26 по 28 сентября в Санкт-Петербурге прошел очередной Российский национальный конгресс кардиологов – 2024 – одно из ключевых ежегодных мероприятий для кардиологов и врачей смежных специальностей. Цель конгресса – содействие модернизации системы здравоохранения, повышению качества оказания специализированной помощи населению и снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемам современной терапии дислипидемии, одного из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, был посвящен сателлитный симпозиум «Решение сложных вопросов липидологии: 2+3!», который состоялся под председательством д.м.н. Г. П. Арутюнова и М. В. Ежова.

**Цель работы.** Представить обзор докладов, прозвучавших на симпозиуме, для повышения информированности врачей о новых разработках в области гиполипидемической терапии и положениях зарубежных и новых отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена. Особое внимание в обзоре уделяется вопросам и доказательной базе в отношении эффективности, переносимости и безопасности терапии статинами у различных групп пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, кардиология, конгресс, статины, шкала SCORE, гиполипидемическая терапия, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин, неалкогольная жировая болезнь печени

**Для цитирования:** Буянова И. С. Решение сложных вопросов липидологии: 2+3! *Лечащий Врач.* 2024; 11 (27): 103-113. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.016>

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

## Solving complex issues in lipidology: 2+3!

Irina S. Buyanova

The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [irinabuyanova@osp.ru](mailto:irinabuyanova@osp.ru)

## Abstract

**Introduction.** From September 26 to 28, 2024, the Russian National Congress of Cardiologists, one of the key annual events for cardiologists and specialists from related fields, took place in St. Petersburg. The goal of the Congress is to promote the modernization of the healthcare system, improve the quality of specialized care, and reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases. A satellite symposium, "Solving Complex Issues in Lipidology: 2+3!", chaired by Doctors of Medical Sciences G. P. Arutyunov and M. V. Ezhov, was dedicated to the challenges of modern treatments of dyslipidemia, one of the key risk factors for cardiovascular diseases.

**Objective.** The aim of this work is to review the presentations given at the symposium, to inform medical specialists about the latest developments in lipid-lowering therapy and the positions of international and new Russian clinical guidelines on the management of patients with lipid metabolism disorders. The review focuses on the issues and evidence regarding the efficacy, tolerability, and safety of statin therapy across various patient groups.

**Keywords:** coronary heart disease, cardiology, congress, statins, score scale, hypolipidaemic therapy, dyslipidaemia, atherosclerosis, cardiovascular disease, cholesterol, non-alcoholic fatty liver disease

**For citation:** Buyanova I. S. Solving complex issues in lipidology: 2+3! *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 103-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.016>

**Conflict of interests.** Not declared.

Симпозиум открыл доктор медицинских наук В. С. Гуревич, заведующий отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета СПбГУ, профессор кафедры госпитальной терапии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза

(НОА). В своем докладе «Дислипидемия 2024: где мы?» эксперт привел статистические данные о структуре и динамике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в РФ за последние 10 лет, а также осветил основные проблемы гиполипидемической терапии.

Трудности стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) в докладе «Сложные пациенты: кто они?» проанализировала кандидат медицинских наук А. С. Алиева, кардиолог,

заведующая НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

О возможностях современной гипополипидемической терапии рассказал в своем докладе **«Регрессия атеросклероза возможна!»** кандидат медицинских наук Н. М. Ахмеджанов, ведущий научный сотрудник отдела профилактики метаболических нарушений «НМИЦ терапии и профилактической медицины», член президиума НОА и Американской коллегии кардиологов.

Доктор медицинских наук Г. П. Арутюнов, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-терапевт Департамента здравоохранения Москвы, президент Евразийской ассоциации терапевтов, член правления Общества специалистов по сердечной недостаточности, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный врач России, в докладе **«Печень защитим!»** представил доказательную базу относительно эффективности и безопасности статинов у пациентов с заболеваниями печени.

Завершил симпозиум доклад доктора медицинских наук М. В. Ежова, президента Национального общества атеросклероза (НОА), руководителя лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России **«ДРУЖБА побеждает!»**. Эксперт представил результаты нового исследования ДРУЖБА о влиянии фиксированной комбинации статина с эзетимибом на различные параметры сосудистого риска у пациентов с гиперлипидемией.

## ДИСЛИПИДЕМИЯ 2024: ГДЕ МЫ?

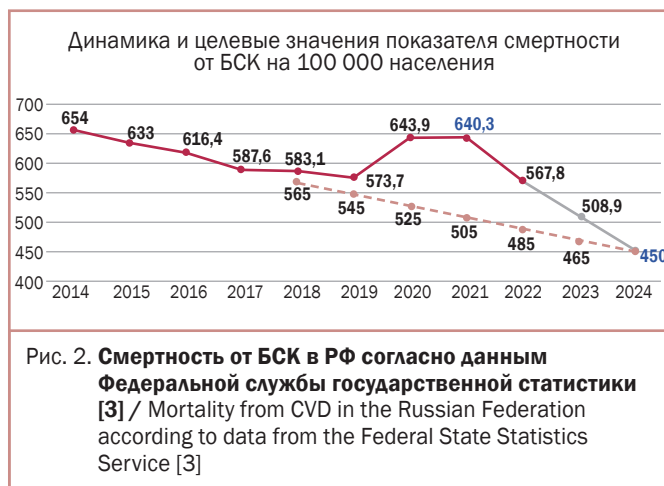
Тесная связь высокого уровня холестерина (ХС) и ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), — хорошо изученный и доказанный факт: при повышении уровня ХС на один ммоль/л риск смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается на 45% [1]. В 2018 г. в России смертность от болезней системы кровообращения (БСК) составила 47% в структуре общей смертности (рис. 1).

Одной из приоритетных целей системы здравоохранения стало снижение показателей смертности от БСК на 100 тыс. населения в год. Что в реальности? С 2014 г. по 2018 г. в РФ снижение смертности от БСК составило в среднем 16 тыс. случаев в год. В период пандемии COVID-19 смертность выросла с 573,7 тыс. в 2019 г. до 640,3 тыс. в 2021-м. Это значит, что для достижения целевых значений с 2021 г. требовалось ежегодное сокращение числа умерших от БСК на 71 тыс. случаев (рис. 2) [3].

Хотя в последние годы в РФ был достигнут значительный прогресс в снижении показателей смертности от БСК в целом и ИБС в частности, число людей, ежегодно погибающих в стране от ИБС, сопоставимо с населением небольшого города [4]! Эта неутешительная статистика подчеркивает актуальность разработки мер по улучшению эффективности терапевтических стратегий, приверженности лечению и коррекции факторов риска развития БСК, ключевыми из которых являются нарушения липидного обмена.

Фундаментальная концепция связи липидов с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) и профилактики опирается на восемь принципов [5].

1. Атеросклероз возникает в результате накопления апоВ-содержащих липопротеидов, в основном липопротеидов низ-



кой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке. Холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) — не только причинный, но и кумулятивный фактор риска АССЗ на протяжении всей жизни.

2. Степень уязвимости к воздействию ХС ЛПНП различается. Следовательно, уровень ХС ЛПНП и апоВ не следует рассматривать изолированно, без учета других факторов.

3. Большинство сердечно-сосудистых событий (ССС) происходит у пациентов без экстремального повышения уровня ХС ЛПНП, следовательно, следует учитывать глобальный риск.

4. Экстремальное повышение уровня ХС ЛПНП с рождения на моногенной основе (семейная гиперхолестеринемия, СГХ) встречается чаще, чем считалось ранее, и распространено во всех регионах мира. Его последствия в значительной степени можно предотвратить с помощью раннего скрининга и лечения.

5. Риск ССЗ может быть снижен за счет уменьшения уровня ХС ЛПНП различными путями, при этом польза про-



порциональна как абсолютному снижению, так и его продолжительности, следовательно, лечение можно менять или комбинировать по мере необходимости.

6. Поскольку большая часть общего содержания атерогенного холестерина (ХС, не связанный с липопротеинами высокой плотности, — ХС не-ЛПВП) состоит из ХС ЛПНП, а большинство апоВ-содержащих липопротеидов являются ЛПНП, снижение ХС ЛПНП обеспечит в значительной степени предсказуемое пропорциональное снижение ХС не-ЛПВП и апоВ.

7. Растущая распространенность кардиометаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет (СД), привела к увеличению других липидных нарушений, которые повышают риск ССЗ. Они характеризуются повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, богатых триглицеридами (ТГ). Следовательно, переход к оценке количества атерогенных частиц в форме измерения апоВ с помощью одного показателя или, если это невозможно, общего содержания ХС не-ЛПВП может улучшить оценку риска.

8. Повышение уровня липопротеида встречается часто (но плохо выявляется), являясь независимым причинным фактором ССР.

Согласно данной концепции, дислипидемия — комплексное патологическое состояние, которое развивается на фоне как генетических, так и физиологических и поведенческих факторов. При отсутствии адекватной терапии дислипидемия прогрессирует с развитием атеросклероза и АССЗ, и каждый этап этого континуума требует чувствительного и специфичного алгоритма лечения.

В настоящее время существуют две концепции атерогенеза: накопленное бремя ХС ЛПНП, которое определяется уровнем ХС ЛПНП  $\times$  годы воздействия, и достижение порога ИБС, т. е. период, в течение которого накопленное бремя ХС ЛПНП переходит в ИБС [6]. Последняя концепция исходит из того, что даже если дислипидемия протекает бессимптомно, сложно предсказать, когда она перерастет в более серьезные ССС. Клинические признаки АССЗ манифестируют в момент, когда совокупное бремя ХС ЛПНП в год достигает порога. Если дислипидемия является вторичной, критически важно выявить причину [6].

Причину связи высоких показателей дислипидемии и АССЗ в России объясняют результаты исследования ЭССЕ РФ. Полученные на популяционном уровне данные показали, что значительная доля пациентов с ССЗ и факторами ССР не получают гиполипидемическую терапию. Кроме того, была выявлена низкая частота применения статинотерапии больными высокого и очень высокого ССР [7]. Вместе с тем среди получающих гиполипидемическую терапию до 50% пациентов не достигают целевых значений ХС ЛПНП и 40% не достигают целевого уровня ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л, рекомендуемого для пациентов с высоким ССР. В некоторых случаях такие показатели связаны с интолерантностью к высоким дозам статинов (например, статин-индуцированная миопатия у пожилых и азиатов, а также при почечной недостаточности) [8–10]. Однако гораздо чаще причиной служит низкая приверженность лечению. Другое исследование показало, что ССЗ имелись у 70% пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), при этом только треть больных с установленным ССЗ при поступлении получала статины, и лишь у 9% уровень ХС ЛПНП был  $< 1,8$  ммоль/л [11]. Таким образом, низкая частота использования статинотерапии пациентами с ССЗ и высоким ССР

рассматривается как один из ключевых факторов, обуславливающих связь дислипидемии и АССЗ.

В 2023 г. были представлены обновленные Клинические рекомендации (КР) «Нарушения липидного обмена — 2023» (код по МКБ-10: E78.0/E78.1/E78.2/E78.3/E78.4), согласно которым пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина, рекомендуется назначение комбинированной терапии статином с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) [12]. При значительном повышении уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска ( $> 4,0$  ммоль/л) следует рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке.

### СЛОЖНЫЕ ПАЦИЕНТЫ: КТО ОНИ?

При вторичной профилактике выбор терапии дислипидемии и атеросклероза начинается с диагностики и определения группы риска пациента. Первая трудность, с которой сталкивается врач на этом этапе, — определение группы ССР. Особенно актуальна эта проблема в зоне первичной профилактики при нарушениях липидного обмена. Это связано как с несовершенством шкал для оценки ССР, так и с трудностями учета ряда параметров, формирующих уровень риска и подходы к его коррекции в реальной клинической практике. Вторая трудность — коморбидность. У пациентов с коморбидной патологией гораздо выше риск развития побочных эффектов лечения, а использование многокомпонентной терапии ассоциировано с риском перекрестных взаимодействий лекарственных препаратов (ЛП).

Стратификация ССР — ключевой этап ведения пациента с дислипидемией. В КР «Нарушения липидного обмена — 2023» для оценки ССР предлагается использовать шкалу SCORE2, которая, в отличие от SCORE, учитывает уровень ХС не-ЛПВП. Для его определения необходимо знать уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПВП, т. е.  $\text{ХС не-ЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$ . Однако большинство современных шкал для оценки ССР основываются на анализе показателей уровня артериального давления (АД) и холестерина в текущий момент, не учитывая кумулятивное время атеросклероза. Именно оно будет определять степень и траекторию развития ССР и ССЗ у пациентов с одинаковыми уровнями холестерина за счет длительности повышения ХС ЛПНП [13]. Например, люди с генетической предрасположенностью к повышенному уровню ХС ЛПНП с рождения имеют более высокий ССР. При этом кумулятивное воздействие ХС ЛПНП выражается в мг-годах (холестерин-годы = риск), а уровень ХС ЛПНП в одной точке кумулятивного графика будет соответствовать 10-летнему риску по SCORE2.

Наличие субклинического атеросклероза позволяет отнести пациента к группе высокого или очень высокого риска независимо от локализации атеросклеротической бляшки (АСБ). Кроме того, для установления высокого риска достаточно наличия одного фактора риска — значимого повышения уровня ОХС или ХС ЛПНП. Особое внимание этому показателю следует уделять у молодых пациентов при исключении вторичных причин со стойким повышением уровня ХС ЛПНП  $> 4,9$  ммоль/л. Еще одна сложность стратификации ССР заключается в определении уровня липопротеида (а). Известно, что ССР повышается пропорционально уровню липопротеида (а), а именно у верхней трети популяции с очень высоким уровнем липопротеида (а) риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности повышается на 20% [14].

Липиды	Фенотип липидов	Клинический синдром	Патогенные варианты
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперхолестеринемия</li> <li>Гипертриглицеридемия</li> <li>Комбинированная гиперлипидемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ХС ЛПНП</li> <li>ХС ЛОНП</li> <li>Хиломикроны</li> <li>ХС ЛПНП/ХС ЛОНП</li> <li>Хиломикроны/ХС ЛОНП</li> <li>Ремнанты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>СГХ</li> <li>Семейная комбинированная гиперлипидемия</li> <li>Семейная гипертриглицеридемия</li> <li>Семейная хиломикронемия</li> <li>Семейная дисбеталипротеинемия</li> <li>Метаболический синдром</li> </ul>	LDL, APOB, PCSK-9, LDLR, LPA, ABCG5/8, LPL, APOA5, LMF-1, GPIIIBP-1, APOC-2, APOE

Рис. 3. **Варианты классификации дислипидемий [15] / Dyslipidemia classifications [15]**

Для определения СГХ рассчитывается балл Dutch Lipid Clinic Network Score по Шкале оценки голландских липидных клиник. Ключевыми критериями при этом являются стойкое повышение ХС ЛПНП и семейный анамнез (ауто-сомно-доминантный тип наследования). Диагноз СГХ устанавливается при оценке от 6 баллов. Такие пациенты требуют особого внимания даже в зоне первичной профилактики. Для более точной классификации дислипидемий рекомендуется определять тип липидов, их фенотип, наличие клинических синдромов и патогенных вариантов (рис. 3). Однако сегодня в подавляющем большинстве случаев (часто в силу недоступности соответствующих диагностических инструментов и отсутствия унифицированной классификации, которая опиралась бы и на особенности фенотипа, и на особенности генетической диагностики) устанавливается дислипидемия 2А с изолированным повышением ХС ЛПНП или дислипидемия 2В при сочетанном повышении ХС ЛПНП и ТГ. Для диагностики всего пула атерогенных липопротеидов уже разработаны специальные вспомогательные диагностические алгоритмы, такие как ApoВ.арр, которые позволяют на основе данных лабораторных показателей оценить первичные и вторичные возможные причины дислипидемии.

Современные КР при появлении побочных эффектов, включая развернутый цитолитический синдром, мышечные симптомы и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), от одного типа статинов предлагают назначать другую молекулу. При наличии развернутого цитолитического синдрома, в частности, превышении аланинаминотрансферазой (АЛТ) верхней границы нормы (ВГН) в 3 раза и более, необходимы отмена или снижение дозировки препарата и контроль АЛТ через 4–6 недель. После нормализации показателей (т. е. после периода «вымывания») терапия возобновляется (возможно рассмотрение другой молекулы), а при сохранении повышенных показателей требуется исключение других причин цитолитиза.

При повышении АЛТ < 3 ВГН показаны продолжение терапии в прежней дозе или с уменьшением дозировки и контроль АЛТ через 4–6 недель [16]. Контроль АЛТ у пациентов, получающих статины, необходим до инициации терапии, однократно после назначения или увеличения дозы статинов. При получении нормальных значений рутинный контроль АЛТ не предусмотрен. Рутинный контроль АЛТ рекомендован на фоне терапии фибратами. В группах высокого риска развития СД и при высокодозной терапии статинами показан регулярный контроль гликемии/гликированного гемоглобина.

Важно помнить, что даже в зоне первичной профилактики значения ОХС > 8,0 ммоль/л и (или) ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л требуют автоматического отнесения пациента к категории высокого ССР с необходимостью инициации гиполипидемической терапии. Кроме того, требуется исключение СГХ по критериям голландских липидных клиник. Наконец, возраст не является инструментом для принятия решения о дозе гиполипидемической терапии: старт с уменьшенной дозы показан у пациентов старше 65 лет в сочетании с выраженным нарушением функции почек.

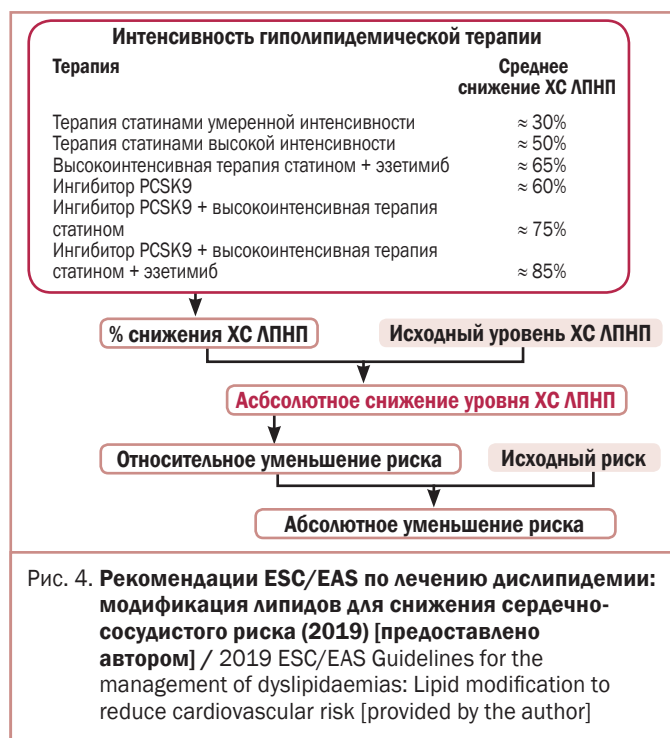
При развитии побочных эффектов на фоне статинотерапии (рабдомиолиза, мышечных симптомов и повышения уровня КФК) ее целью становится достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью максимально переносимой дозы статинов. Большинство пациентов, которые жалуются на мышечные симптомы, имеют нормальный или легкий/умеренно повышенный уровень КФК (< 4 ВГН). При повышении КФК на фоне терапии статинами в первую очередь следует убедиться, что мышечные симптомы позволяют продолжить или возобновить прием статинов. При наличии симптомов и повышении КФК < 4 ВГН следует отменить статины на 2–4 недели. При сохранении симптоматики терапию статинами можно возобновить, исключив другие причины появления мышечных симптомов. Если симптомы удалось устранить, то можно назначать другой статин в обычной или начальной дозе. При повторном возникновении мышечных симптомов необходимо назначить:

- 1) третий эффективный (мощный) статин в низкой дозе или
- 2) эффективный статин через день или 1–2 раза в неделю.

Данного алгоритма стоит придерживаться и в случае, когда уровень КФК более чем в 4 раза превышает ВГН.

У пациентов с низким ССР следует переоценить потребность в статинах, а преимущества терапевтических изменений образа жизни (отказ от курения, контроль артериального давления — АД и переход на средиземноморскую диету) должны быть сбалансированы с риском продолжения лечения. Для пациентов с высоким ССР, включая больных с ССЗ или СД, наоборот, преимущества продолжающейся терапии статинами необходимо сопоставить с бременем мышечных симптомов. Прекращение лечения статинами с последующим повторным проведением одного или нескольких тестов (после отмыкания) часто может помочь в определении причинно-следственной связи. Дополнительные подходы включают использование альтернативного статина, статина в самой низкой дозе, прерывистое (то есть не ежедневное) дозирование высокоэффективного статина или использование других гиполипидемических препаратов.

У пациентов с высоким риском ССЗ с мышечными симптомами и КФК > 4 ВГН (но < 10 ВГН) терапию статинами можно продолжить с одновременным мониторингом КФК, но прекратить (по крайней мере временно), если уровни превышают 10 ВГН. В этом случае не следует возобновлять этот конкретный режим приема статинов. Если уровни КФК уменьшаются после прекращения приема статинов, следует попытаться возобновить его с более низкой дозой с мониторингом КФК. Если повышение уровня КФК сохраняется, возможно, имеется основная миопатия (например, гипотиреоз или нарушение обмена веществ в мышцах) и следует рассмотреть вопрос о направлении к нейромышечному специалисту. У пациентов с КФК > 10 ВГН, у которых не может быть обнаружено вторичной причины (например, влияния физических упражнений), терапию статинами следует прекратить из-за потенциального риска рабдомиолиза.



Особую группу составляют пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Даже статин-наивные пациенты данной группы имеют двойное превышение уровней АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансферазы) по сравнению с ВГН, что вызывает закономерный вопрос о возможности и необходимости инициации статинотерапии. Однако тот факт, что эти пациенты имеют более высокий ССР, указывает на необходимость назначения статинов (с более взвешенным подходом к выбору дозировки) [17]. Аналогичная проблема возникает в кардиоонкологии. Всплеск интереса к этому очевиден уже в связи с тем, что за последние четыре года вышла серия консенсусных документов и КР по ведению таких пациентов. В частности, на фоне успехов в лечении онкологических заболеваний пациенты часто умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому больным с потенциально высоким риском ССО также рекомендуется гиполипидемическая терапия [18, 19].

Сегодня возможности коррекции ХС ЛПНП не ограничиваются монотерапией. И хотя монотерапия все еще не утратила своей актуальности, у трудных пациентов высокого риска (даже в зоне первичной профилактики), коморбидных больных и т. п., возможность применения комбинации с использованием статина в меньшей дозировке дает потенцирование положительных и минимизацию побочных эффектов (рис. 4). В частности, при повышении ХС ЛПНП > 4 ммоль/л, т. е. в зоне очень высокого риска, целесообразно не только усилить терапию, но и начать лечение с фиксированной комбинации.

Комбинированная терапия также имеет преимущество у пациентов с непереносимостью лактозы. Доля таких больных в РФ составляет 61% взрослого населения (старше 10 лет) [20]. И хотя ряд фиксированных комбинаций противопоказан для пациентов с непереносимостью лактозы, в стране доступны ЛП, которые разрешены к применению у таких больных, например, комбинация розувастатина и эзетимиба (10 мг) в составе препарата Розулип® Плюс [21, 22].

## РЕГРЕССИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ВОЗМОЖНА!

Приверженность лечению — ключевой компонент, определяющий эффективность статинотерапии. В исследовании PESA было показано, что у людей среднего возраста с доклиническим атеросклерозом при уровне ХС в пределах 1,3–1,6 ммоль/л не выявляется АСБ ни в одном из бассейнов. Если же уровень ХС ЛПНП выходит за эти пределы, то увеличиваются количество и распространенность бляшек [23]. В другом исследовании было выявлено, что более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне более интенсивной терапии (правастатин, 40 мг, vs аторвастатин, 80 мг) ведет к большей вероятности регресса АСБ [24]. Сравнение эффективности двух подходов к изменению объема АСБ — максимальная доза аторвастатина vs максимальная доза розувастатина — показало, что при снижении уровня ХС ЛПНП приблизительно до 1,6–1,8 ммоль/л два подхода оказываются равнозначными с точки зрения их влияния на объем и регресс АСБ [25]. Накопленная база исследований в этой области доказывает: чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем выше вероятность и выраженность регресса АСБ [26].

Влияние комбинированной терапии аторвастатина с эзетимибом на размер бляшки было изучено в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании PRECISE-IVUS [27], в котором приняли участие 202 пациента после коронарографии или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ОКС или стабильной стенокардии (средний возраст — 63,8 года). По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВС УЗИ), добавление эзетимиба к статину приводило к большему регрессу бляшки по сравнению с монотерапией статинами. В частности, комбинация аторвастатина с эзетимибом (12 мес терапии) способствовала статистически значимому уменьшению абсолютного объема бляшки — на 1,4% (достигнутый уровень ХС ЛПНП — 1,6 ммоль/л) по сравнению с 0,3% при монотерапии аторвастатином (ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л). Число пациентов с уменьшением бляшки в группе комбинированной терапии было на 20% выше, чем в группе монотерапии.

Аналогично, за 12 мес терапии низкими дозами статина в комбинации с эзетимибом наблюдалась статистически значимая стабилизация АСБ (утолщение фиброзной капсулы) на 123% по сравнению с 91% при интенсивной монотерапии статинами [27, 28]. Эзетимиб/розувастатин также продемонстрировал способность уменьшать объем АСБ по сравнению с розувастатином у пациентов со стабильной ИБС по данным ВС УЗИ [29]. У пациентов со стабильной ИБС, которым требовалось ЧКВ, терапия розувастатином с эзетимибом (5 мг + 10 мг, 6 мес) способствовала выраженному уменьшению объема АСБ, а именно сокращению площади бляшки и увеличению площади ее просвета по сравнению с монотерапией розувастатином, 5 мг (рис. 5). Вместе с этим на фоне комбинированной терапии удавалось достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП (–55,8% vs –6,8% при комбинированной терапии и монотерапии соответственно) [29]. Это еще раз доказывает, что регресс АСБ возможен как на высоких дозах статинов, так и на умеренных дозах статинов в комбинации с эзетимибом.

Исследования клинических эффектов монотерапии статинами в максимальных дозах и комбинированной терапии статин + эзетимиб говорят в пользу последней как в отношении прогноза, так и переносимости, атерогенного эффекта и достижения целевых уровней [30]. Особенно выражена эта закономерность у пациентов старшего возраста с коморбидными заболеваниями. В этой связи встает закономерный вопрос:



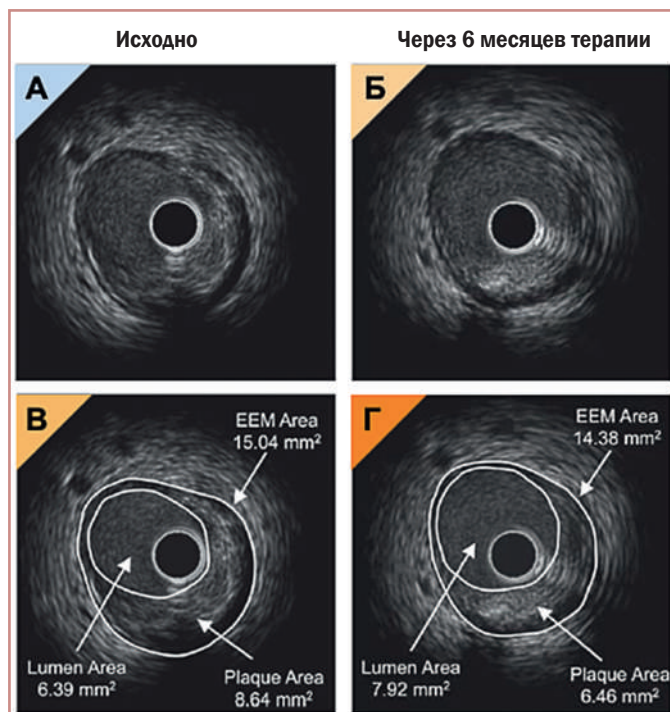


Рис. 5. Изменение параметров АСБ через 6 мес комбинированной терапии розувастатином с эзетимибом (5 мг + 10 мг) по данным ВС УЗИ. А. Изображение поперечного сечения ВС УЗИ на исходном уровне. Б. То же поперечное сечение при последующем наблюдении. В, Г. То же поперечное сечение с наложенными измерениями [29] / Changes in atherosclerotic plaque parameters after 6 months of combination therapy with rosuvastatin and ezetimibe (5 mg + 10 mg) as determined by intravascular ultrasound (IVUS). A. IVUS cross-sectional image at baseline. B. Same cross-section at follow-up. C, D. Same cross-section with measurements denoted. [29]

что лучше — фиксированная или свободная комбинация статина и эзетимиба? Согласно данным на 2022 г. из шести стран, использование статина и эзетимиба в отдельных таблетках позволило предотвратить 342 тыс. случаев ССО, в то время как использование фиксированной комбинации позволило предотвратить 406 тыс. случаев, что эквивалентно относительному снижению риска на 3,6% и 11% соответственно [31].

Наконец, в отечественном исследовании АРГО-3 были проанализированы частота назначений различных препаратов гиплипидемической терапии 1117 врачами поликлиник из 75 субъектов РФ и их эффективность в амбулаторной клинической практике [32]. Выяснилось, что монотерапия статинами назначалась в 55,2% случаев. В 23,2% и 17,2% случаев врачи выбирали фиксированную и свободную комбинацию розувастатина и эзетимиба соответственно. Комбинация с алирокумабом или эволокумабом (ингибиторы PCSK9) использовалась в 4,1% случаев. При назначении фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (Розулип® Плюс) целевые уровни ХС ЛПНП достигались чаще (в 67,8%), чем при свободной комбинации (в 61,7%) и монотерапии (в 43% случаев) [32]. Фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба с минимальной статиновой нагрузкой рекомендована пациентам старше 75 лет с риском лекарственных взаимодействий [12]. Помимо комбинаций розувастатин + эзетимиб (10 мг +

10 мг и 20 мг + 10 мг), в РФ доступна уникальная комбинация 5 мг + 10 мг, которая не имеет аналогов [22].

Говоря о выборе между розувастатином и аторвастатином, значимых различий в преимуществах двух препаратов показано не было. Учитывая сопоставимую эффективность аторвастатина и розувастатина, выбор препарата зависит от клинической ситуации. Например, при наличии хронической болезни почек (ХБП) рекомендуется выбирать аторвастатин, в то время как при нарушениях со стороны печени средством выбора становится розувастатин. В РФ фиксированная комбинация аторвастатина и эзетимиба выпускается в дозировках 10 мг + 10 мг, 20 мг + 10 мг и 40 мг + 10 мг (Торвазин® Плюс). Использование фиксированных комбинаций — важный шаг к повышению приверженности лечению.

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает значимость мероприятий по улучшению приверженности лечению хронических заболеваний: «Увеличение эффективности мероприятий по улучшению приверженности может иметь гораздо большее влияние на здоровье популяции, чем любое улучшение тех или иных лечебных подходов. Повышение приверженности было бы наилучшей инвестицией в улучшение качества лечения хронических заболеваний» [33].

## ПЕЧЕНЬ ЗАЩИТИМ!

У пациентов с абдоминальным ожирением в большинстве случаев можно ожидать наличие отложений жира не только вокруг внутренних органов, но и внутри гепатоцитов, поэтому любая форма ожирения ассоциирована с изменением морфологии и функций клеток печени. Со временем измененные гепатоциты переходят в воспаленное состояние, что сопровождается признаками цитолиза и прогрессированием стеатита в стеатогепатит. Существует возможность и обратного развития НАЖБП на фоне снижения веса.

Каждый пятый (22%) пациент с НАЖБП не имеет избыточного веса и СД, а 64% — не соответствуют минимальным критериям метаболического синдрома (МС) [34]. Однако в целом признаки МС широко распространены у пациентов с НАЖБП. В свою очередь, компоненты МС также повышают риск развития НАЖБП. Так, распространенность НАЖБП у пациентов с дислипидемией, посещающих липидные клиники, оценивается в 50%. И хотя для НАЖБП на стадиях стеатоза, стеатогепатита и фиброза характерно бессимптомное течение, у пациентов данной группы наблюдаются клинические признаки атерогенного сыровороточного липидного профиля, а именно развивающиеся независимо от стадии и степени выраженности заболевания повышенные уровни ТГ, ХС ЛПНП и транспортного белка апополипротеина В100 и низкий уровень ХС ЛПВП. Вместе эти изменения влияют как на состояние печени, так и на ССР, поэтому НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы.

24 июня 2023 г. в журнале *Hepatology* был опубликован консенсусный документ по новой номенклатуре НАЖБП. Был введен общий термин «стеатозная болезнь печени» (СБП), включающий различные этиологии стеатоза. Стеатоз определяется при накоплении жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. СБП включает два основных понятия:

1. НАЖП предлагается называть связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезнью печени [35].

2. Для определения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) был введен термин «связанный с метаболической дисфункцией стеатогепатит».

НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без него. У 30-40% больных НАСГ прогрессирует с развитием фиброза и у 10% — цирроза печени (ЦП). На стадии ЦП выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией. На поздних стадиях НАЖБП (НАСГ-ЦП) гистологические признаки стеатоза могут исчезать. МС, ожирение и изменение структуры печени предлагается рассматривать как параллельные и взаимосвязанные процессы.

Как нормализовать липидный профиль у пациентов с НАЖБП и дислипидемией? Оптимальное решение — статинотерапия. И хотя действие статинов при НАЖБП мало изучено, а положительное или негативное их влияние на патологические процессы в печени не установлено, известно, что их использование при НАЖБП безопасно, не повышает риск гепатотоксичности и может значительно снижать уровень аминотрансфераз. Статины можно с уверенностью рекомендовать с целью снижения уровня ХС ЛПНП и ССР. Дополнительно можно назначать полиненасыщенные жирные кислоты из-за их способности снижать уровень липидов в плазме крови и гепатоцитах, однако нет доказательств, позволяющих рекомендовать их применение с целью лечения НАЖБП [36-39].

Первое исследование, которое пролило свет на эту проблему, было проведено в 2010 г. в Греции [40]. В нем был проведен апостериорный анализ безопасности и эффективности длительного лечения статинами при ССС у больных (< 75 лет, ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л, ТГ < 4,5 ммоль/л) с ИБС и аномальными печеночными тестами (повышение уровня АСТ как маркера цитолиза в  $\approx 2,93$  раза vs контрольная группа).

Из 437 пациентов с уровнем АСТ и АЛТ  $\leq 3$  ВГН на исходном уровне (что, возможно, было связано с НАЖБП) у 227 принимавших аторвастатин (24 мг в день) наблюдалось значительное улучшение печеночных тестов; у 210 не принимавших статин наблюдалось дальнейшее повышение концентрации ферментов печени. ССС произошли у 10% пациентов с повышенным уровнем АЛТ и АСТ, получавших статины, и у 30% больных с повышенным уровнем АЛТ и АСТ, которые статины не получали. Таким образом, наблюдалось снижение относительного риска на 68%. Это исследование вызвало большую дискуссию во врачебном сообществе. Однако оно доказало, что статины не оказывают негативного влияния на печеночные трансаминазы, поэтому не назначать статины пациентам с НАЖБП — ошибка, которая может привести к серьезным последствиям для больного.

Во второй волне исследований этой проблемы ученые сфокусировались на сравнении различных доз статинов. Влияние интенсивного снижения уровня липидов с помощью аторвастатина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС с легким или умеренным исходным повышением уровня АЛТ было проанализировано в исследовании IDEAL [41]. Сравнялось влияние аторвастатина в дозе 80 мг/день и симвастатина в дозе 20-40 мг/день на риск конечных точек исследования у пациентов с нормальным исходным уровнем АЛТ по сравнению с повышенным исходным уровнем АЛТ. У пациентов с повышенным исходным уровнем АЛТ частота основных ССС составила 11,5% для симвастатина и 6,5% для аторвастатина, что указывает на значительное снижение риска при интенсивной терапии статинами при отсутствии значимых нарушений со стороны печени.

Наконец, в другом исследовании был проанализирован риск гепатотоксичности у пациентов с повышенным уровнем

печеночных ферментов на фоне терапии статинами в течение шестимесячного периода [42]. Исследование включало пациентов с гиперлипидемией с повышенным исходным уровнем АСТ или АЛТ, которым были назначены статины (группа 1), пациентов с гиперлипидемией и нормальными трансаминазами, которым были назначены статины (группа 2), и пациентов с повышенными уровнями печеночных ферментов, которым не назначались статины (группа 3, контрольная).

Частота легкого, умеренного и тяжелого повышения АСТ или АЛТ в группе 1 составила 4,7% и 0,6% соответственно. У пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз, не получающих статины, уровень печеночных ферментов продолжал нарастать. У пациентов с повышенными уровнями трансаминаз, получающих статины, наблюдалось уменьшение системного воспаления и частоты ССС на фоне отсутствия значимого ухудшения маркеров цитолиза, что может быть связано с плейотропным эффектом статинов. По сравнению с группой 1 в группе 2 наблюдалась меньшая частота повышения уровня легкой и средней степени тяжести (1,9%), но не тяжелых повышений трансаминаз (0,2%). Также не было выявлено различий в частоте легкого и умеренного (4,7% vs 6,4% соответственно) или тяжелого повышения (0,6% vs 0,4% соответственно) между когортами 1 и 3. Частота отмены статинов в течение периода наблюдения была одинаковой в группах 1 и 2 (11,1% vs 10,7% соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что люди с повышенным исходным уровнем ферментов печени не имеют более высокого риска гепатотоксичности на фоне терапии статинами.

Таким образом, доказано, что статины не обладают повышенной гепатотоксичностью у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В целом повышение уровня аминотрансфераз не является редкостью у пациентов, получающих статины, а серьезные повреждения печени на фоне такой терапии встречаются довольно редко. На основе этих исследований можно прийти к следующим выводам [42, 43]:

- У пациентов с абдоминальным ожирением в большинстве случаев можно ожидать изменения структуры печени, в т. ч. избыточное накопление жира и нарушение метаболизма гепатоцитов.
- Пациенты с НАЖБП подвержены высокому риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Агрессивную модификацию факторов риска ССЗ следует рассматривать у всех пациентов с НАЖБП.
- Пациенты с НАЖБП или НАСГ не подвергаются более высокому риску серьезного повреждения печени на фоне терапии статинами.

- Статины могут быть использованы для лечения дислипидемии у пациентов с НАЖБП и НАСГ.

- Хотя статины можно применять у пациентов с НАСГ-ЦП, их следует избегать у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Согласно позиции Американской кардиологической ассоциации по безопасности терапии статинами и нежелательным явлениям, сопровождающим ее, у пациентов, которым текущими руководствами рекомендована терапия статинами, польза заведомо перевешивает риски [44]. Так, повышение риска миопатии по сравнению с плацебо в крупных долгосрочных РКИ составляет < 0,1%, а риск рабдомиолиза —  $\approx 0,01\%$  (потенциально он предотвратим при быстрой отмене статинов). Статины вызывают бессимптомное дозозависимое повышение уровня трансаминаз > 3 ВГН только у  $\approx 1\%$  пациентов, причем само по себе это не говорит о повреждении печени. Наконец, мониторинг трансаминаз не имеет смысла

Таблица. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023 г.: сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов [12] / Clinical practice guidelines "Lipid metabolism disorders" 2023: Summary of data on the effects of lipid-lowering drugs [12]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симвастатин (20-40 мг)</li> <li>Аторвастатин (10-80 мг)</li> <li>Розувастатин (5-40 мг)</li> <li>Питавастатин (1-4 мг)</li> </ul>	ХС ЛПНП ↓ 20-60% ХС ЛПВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30% ХС не-ЛПВП ↓ 15-50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
C10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛПНП ↓ 15-22% ХС ЛПВП ↑ 1-2% ТГ ↓ 5-10% ХС не-ЛПВП ↓ 14-19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
C10AX Другие гиполипидемические средства	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эволокумаб (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед/420 мг (3×1 мл), подкожно, раз в мес)</li> <li>Алирокумаб (75 мг, подкожно, раз в 2 нед; 150 мг (1 мл) раз в 2 нед/300 мг (2×1 мл или 2 мл) раз в мес)</li> <li>Инклисиран (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)</li> </ul>	ХС ЛПНП ↓ 50-70% ХС ЛПВП ↑ 4-7% ТГ ↓ 6-19% ХС не-ЛПВП ↓ 20-50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция
C10AB Фибраты	Фенофибрат, 145 мг в сут	ХС ЛПНП ↓ 10-15% ХС ЛПВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50% ХС не-ЛПВП ↓ 5-19%	Диспепсия Миопатия Возможно ↑ креатинина и желчных кислот	Возможно совместное применение в комбинации со статинами и эзетимибом
C10AX Другие гиполипидемические средства	Омега-3 кислоты этиловых эфиров 2-4 мг в сут	ХС ЛПНП ↓ 6 — ↑ 25% ХС ЛПВП ↑ 5 — ↑ 7% ТГ ↓ 20-45% ХС не-ЛПВП ↓ 5-14%	Рыбный запах Экзема	Комбинация со статинами улучшает постпрандиальный уровень ТГ

для профилактики клинически значимой гепатотоксичности статинов, которая сама по себе чрезвычайно редка и развивается лишь у ≈0,001% пациентов. Таким образом, нет необходимости отменять или избегать назначения статинов у пациентов со стабильными хроническими заболеваниями печени при нормальном или умеренно повышенном уровне трансаминаз (до 3 ВГН).

Говоря о других возможных побочных эффектах, риск развития ранее отсутствовавшего СД в связи с терапией статинами составляет ≈0,2% на год терапии. По всей видимости, этот риск ограничен пациентами, у которых в любом случае повышен риск развития СД и по мере увеличения дозы статинов отмечается тенденция к его росту.

Статины также не вызывают протеинурию и не способствуют увеличению ее тяжести, не вызывают острых повреждений почек в отсутствие рабдомиолиза, а также не нарушают их функцию. Терапия статинами безопасна при ХБП 2-4 стадии, а также у находящихся на диализе. Накопленные данные говорят об отсутствии повышения риска мозгового кровотечения на терапии статинами в популяциях, получающих первичную профилактику инсульта. И хотя повышение риска в популяциях, где проводится вторичная профилактика инсульта, возможно, абсолютный риск остается крайне низким, при этом польза в связи со снижением общей частоты инсульта и других ССО в целом перевешивает риск (таблица). Аналогично отсутствуют убедительные доказательные данные в пользу причинно-следственной связи между терапией статинами и развитием злокачественных новообразований, катаракты, когнитивной дисфункции, периферической нейропатии, эректильной дисфункции и тендинита [44].

При рассмотрении вероятного, хотя и крайне низкого риска развития побочных эффектов статинов встает закономерный вопрос — можно ли отменять статины только на основе изменений в ультразвуковой картине печени? Французское

когортное исследование с участием более 120 тыс. пациентов 75 лет, которые принимали статины для первичной профилактики ССЗ (средний период наблюдения — 2,4 года), показало, что отмена статинотерапии сопровождается повышением риска госпитализации в связи с ССС на 33% [45].

При возникновении мышечных болей следует также взвесить риски, которые может повлечь отмена статинов, и выраженность мышечных симптомов статинотерапии. Миалгия, т. е. мышечные боли без повышения КФК, встречается у 5-7% пациентов. Миопатия, т. е. миалгия с повышением КФК > 10 ВГН, выраженными мышечными симптомами и слабостью, развивается у 1 из 10 000 пациентов, принимающих большие дозы статинов. Рабдомиолиз или мышечные синдромы (боль и слабость в мышцах, которые сопровождаются недомоганием или лихорадкой) при увеличении КФК более чем в 40 раз, повышении уровня сывороточного креатинина, потемнении мочи и появлении в ней миоглобина могут привести к развитию почечной недостаточности, однако частота этого состояния составляет 1 случай на 1 млн человек. Мышечные симптомы без миопатии не могут быть причиной отмены терапии!

Для оценки выраженности миалгии рекомендуется использовать шкалу статиновой миалгии Национальной липидной ассоциации (National Lipid Association) [46]. Согласно этой шкале, миалгия на терапии статинами устанавливается при результате от 9 до 11 баллов (вероятно — 7-8 баллов, маловероятно — < 7 баллов). Дополнительными предикторами миопатий могут служить возраст старше 80 лет, женский пол, недостаточная масса тела, азиатское происхождение, диета с низким содержанием белка, избыточное потребление сока грейпфрута или клюквы, обширная травма или хирургическая операция, острая инфекция, трансплантация органов, травмы, ВИЧ, СД, гипотиреоз, дефицит витамина D, избыточное потребление алкоголя, хронические заболевания



печени и почек, назначение статинов сразу в высокой дозе, полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков-переносчиков лекарств, воспалительные или наследственные нервно-мышечные заболевания и указание на повышение КФК в анамнезе или необъяснимые боли в мышцах, а также миопатию при приеме другой липидснижающей терапии [47].

Во время ежегодного конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) было сделано новое консенсусное заявление экспертной группы, в котором были представлены рекомендации для практикующих врачей по тактике в отношении пациентов с мышечными болями на фоне приема статинов. Одним из основных положений документа стала необходимость продолжать попытки назначения статинов у этой сложной с клинической точки зрения категории пациентов. Как заявил ведущий автор этого заявления, золотое правило звучит так: «Никогда не прекращайте прием статина».

Эксперт пояснил, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый ммоль/л с помощью статинов обеспечивает снижение риска основных ССС на 20%, однако при отмене препаратов этот риск возвращается к исходному. Он сослался на недавнюю статью, которая показала, что у пациентов с ИМ, которые прекратили прием статинов, в течение 4 лет наблюдения произошло увеличение риска смерти от ССЗ в 4-7 раз, и это далеко не единственная работа с подобным выводом. Таким образом, решение о прекращении приема статинов — это не просто важное, а критически важное решение. Поскольку обсуждаемый класс препаратов высокоэффективен в отношении снижения риска основных ССС, которые часто приводят к летальному исходу, если это решение принимается необоснованно, пациенту наносится вред. Поэтому, отменяя статин из-за мышечных симптомов, врач должен иметь абсолютную уверенность в том, что проблема со стороны мышц связана с этим препаратом.

Учитывая, что основная причина несоблюдения или прекращения приема статинов связана с началом (предполагаемых) побочных эффектов, из этого следует, что высокая распространенность статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС), о которой сообщалось в observational исследованиях, вероятно, отрицательно повлияет на преимущества статинов для ССЗ. Стратегии предотвращения потери эффективной статинотерапии из-за САМС все еще нет. В отсутствие определения золотого стандарта консенсусная группа EAS предлагает основывать вероятность того, что САМС вызывается статинами, на природе симптомов и их временной взаимосвязи с началом приема и отменой статинов, а также их повторным введением. Оптимальная терапия должна сочетать максимально переносимую или даже несуточную дозу статинов вместе с терапией, снижающей уровень липидов, не основанной на статинах, для достижения целевых показателей ХС ЛПНП.

Розувастатин ингибирует синтез ХС в печени и тем самым снижает повышенную концентрацию ХС ЛПНП, ОХС и ТГ. В стартовой дозировке 10 мг розувастатин способен снижать исходный уровень ХС ЛПНП на 48% — это самый высокий достижимый уровень (для сравнения: симvastатин снижает его лишь на 28%), а любое удвоение дозы добавляет к мощности 6%. Эзетимиб, в свою очередь, селективно ингибирует всасывание ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб в качестве монотерапии снижает уровень ХС ЛПНП на 15-20%. При необходимости назначения гиполипидемической терапии, не основанной на статинах, врачи должны рассматривать использование эзетимиба (Липобон®) в качестве первого выбора, за которым могут последовать секвестранты желчных кислот или фибраты в сочетании

с эзетимибом, если это необходимо для снижения уровня ХС ЛПНП в соответствии с рекомендациями. Подход, способный уменьшить бремя приема таблеток и содействовать соблюдению рекомендованной схемы лечения, может быть значимым компонентом приверженности терапии. Удобство приема — это преимущество [48].

## ДРУЖБА ПОБЕЖДАЕТ!

Эффективность фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом в снижении уровня ХС ЛПНП и маркеров воспаления была доказана в исследовании ДРУЖБА М. В. Ежова с соавторами [49]. Исследователи оценили влияние комбинированной терапии фиксированными дозами розувастатина с эзетимибом на различные параметры ССР у пациентов с гиперлипидемией 2а типа (т. е. с первичной гиперхолестеринемией). В задачи исследования входила оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на следующие параметры:

- 1) липидный профиль, т. е. уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ после 12 недель терапии;
- 2) исходно высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и некоторых других биомаркеров;
- 3) показатели артериальной жесткости.

В работе приняли участие 37 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет: средний возраст —  $57 \pm 8$  лет, 41% мужчин, артериальная гипертензия (АГ) — у 43%, СД — у 5%, атеросклероз сонных артерий — у 78%, не принимавших гиполипидемическую терапию в течение последних 12 недель, с уровнем ОХС — 5-8 ммоль/л без неконтролируемой АГ, СГХ, доказанного АССЗ, СД, воспалительных, системных и онкологических заболеваний, повышения почечных трансаминаз  $> 3$  ВГН и КФК  $> 4$  ВГН, ТГ  $> 4,5$  ммоль/л, хронической сердечной недостаточности III-IV класса со сниженной фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ , декомпенсации функции печени, почек и щитовидной железы, заядлого курения, употребления алкоголя и психических заболеваний.

Сбор анамнеза включал оценку факторов риска атеросклероза (АГ, курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, СД). Инструментальная диагностика предполагала дуплексное сканирование сонных артерий для измерения параметров их локальной жесткости, апplanationную тонометрию для оценки артериальной жесткости на уровне от сонной до бедренной артерий (преимущественно жесткость аорты) и объемную сфигмографию для оценки артериальной жесткости на уровне от аорты до лодыжки по показателям сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (истинная артериальная жесткость) и сосудистого возраста.

После проведения первичного обследования пациентам была назначена комбинация розувастатина, 20 мг, и эзетимиба, 10 мг (Розулип® Плюс). Первичная и вторичная конечные точки включали процент снижения уровня ХС ЛПНП от исходного и изменение параметров артериальной жесткости от исходного к 12 неделям лечения. Базовая терапия пациентов была преимущественно антигипертензивной. Средние уровни ОХС и ХС ЛПНП без терапии составили  $7,6 \pm 0,8$  ммоль/л и  $5,2 \pm 0,8$  соответственно.

После трех месяцев терапии было выявлено статистически значимое снижение ОХС и ХС ЛПНП на 41% и 56% соответственно. Уровень ТГ снизился на 25%, уровень СРБ — на 38% и уровень глюкозы — на 6%. Уровни ХС ЛПВП, СОЭ и фибриногена значимо не изменились. Анализ динамики локальной жесткости сонных артерий выявил статистически значимое снижение систолического и диастолического АД.

Метод объемной сфигмографии также показал статистически значимые снижения частоты сердечных сокращений и сосудистого возраста на 1 год. Аппланационная тонометрия выявила статистически значимое снижение скорости пульсовой волны.

Таким образом, терапия фиксированными дозами розувастатина с эзетимибом (Розулип® Плюс 20/10) у пациентов с гиперлипидемией 2а типа привела к значимому снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, СРБ и глюкозы крови. В течение 12 недель терапии Розулип® Плюс 20/10 отмечено снижение таких показателей артериальной жесткости, как скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, а также сосудистого возраста. Терапия Розулип® Плюс 20/10 хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов. **ЛВ**

## Литература/References

1. Zhang X., Patel A., Horibe H., et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International Journal of Epidemiology*. 2003; 32 (4): 563–572. DOI: 10.1093/ije/dyg106.
2. Показатели смертности в России в 2018 г. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: <https://www.gks.ru/folder/12781>. Mortality rates in Russia in 2018. Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: <https://www.gks.ru/folder/12781>. (In Russ.)
3. Смертность от болезней системы кровообращения в РФ. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: <https://rosstat.gov.ru>. (In Russ.) Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation. Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: <https://rosstat.gov.ru>. (In Russ.)
4. Демографический ежегодник России — 2015. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B15\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm). Demographic Yearbook of Russia — 2015: Deaths by chapters of causes Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B15\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm). (In Russ.)
5. Ray K. K., Ezhov M. V., Santos R. D., et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart*. 2022; 17 (1): 75. DOI: 10.5334/gh.1154.
6. Braunwald E. The Cardiology in 2022. *European Heart Journal*. 2022; 43 (4): 249–250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab532.
7. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 29–37. Shalnova S. A., Deev A. D., Metelskaya V. A., et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (4): 29–37. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
8. Gitt A. K., Drexel H., Feely J., et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal attainment in clinical practice in Europe and Canada. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012; 19 (2): 221–230. DOI: 10.1177/1741826711400545.
9. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Boekholdt S. M., Hovingh G. K., Mora S., et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64 (5): 485–494. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
11. Ежов М. В., Лазарева Н. В., Сагайдак О. В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018; 1 (30): 47–57. Ezhov M. V., Lazareva N. V., Sagajdak O. V., et al. Prevalence of lipid disorders and statin use in acute coronary syndrome (data from the Federal Registry of Acute Coronary Syndrome). *Journal of Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2018; 1 (30): 47–57. (In Russ.)
12. Клинические рекомендации 752. Нарушения липидного обмена. Одобрены научно-практическим советом Минздрава РФ. Доступно: [cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1). Clinical Guidelines 752. Lipid Metabolism Disorders. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available: [cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1). (In Russ.)
13. Pirillo A., Tokgozoglu L., Catapano A. L. European Lipid Guidelines and Cardiovascular Risk Estimation: Current Status and Future Challenges. *Current Atherosclerosis Reports*. 2024; 26 (5): 133–137. DOI: 10.1007/s11883-024-01194-7.
14. Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022; 43 (39): 3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
15. Soffer D. E., Marston N. A., Maki K. C., et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An expert clinical consensus from the national lipid association. *Journal of clinical lipidology*. 2024; S1933–2874(24)00240-X. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.08.013.
16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision, 2020. (In Russ.)
17. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64 (6): 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
18. Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский Кардиологический Журнал. 2022; (1): 6–79. Chazova I. E., Ageev F. T., Aksanova A. V., et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Evrasiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2022; (1): 6–79. (In Russ.) DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
19. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022; 43 (41): 4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
20. Storhaug C. L., Fosse S. K., Fadnes L. T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 2 (10): 738–746. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата Розулип® Плюс. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000228)-(РГ-RU). Instructions for the use of the medicinal product Rozulip® Plus. Registration certificate LP-№(000228)-(RG-RU). (In Russ.)
22. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно: <https://grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines. Available: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.)
23. Ibanez B., Fernández-Ortiz A., Fernández-Friera L., et al. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78 (2): 156–179. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.011.

24. Nissen S. E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *American Journal of Cardiology*. 2005; 96 (5A): 61F-68F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
25. Nicholls S. J., Ballantyne C. M., Barter P. J., et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (22): 2078-2087. DOI: 10.1056/NEJMoA1110874.
26. Puri R., Nissen S. E., Ballantyne C. M., et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *European Heart Journal*. 2013; 34 (24): 1818-1825. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd084.
27. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66 (5): 495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
28. Meng P. N., Yin D. L., Lu W. Q., et al. Intensive statin versus low-dose statin + ezetimibe treatment for fibrous cap thickness of coronary vulnerable plaques. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2020; 133 (20): 241-2421. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001067.
29. Masuda J., Tanigawa T., Yamada T., et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *International Heart Journal*. 2015; 56 (3): 278-285. DOI: 10.1536/ihj.14-311.
30. Lee Y. J., Cho J. Y., You S. C., et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *European Heart Journal*. 2023; 44 (11): 972-983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac709.
31. Farnier M., Santos R. D., Cosin-Sales J., et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29 (17): 2264-2271. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac214.
32. Ezhov M. V., Akhmedzhanov N. M., Kolmakova T. E., et al. Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023; 19 (2): 143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04.
33. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. World Health Organization. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>.
34. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (1): 4-52.  
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4-52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
35. Kanwal F., Neuschwander-Tetri B. A., Loomba R., Rinella M. E. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024; 79 (5): 1212-1219. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000670.
36. Oni E. T., Agatston A. S., Blaha M. J., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care?. *Atherosclerosis*. 2013; 230 (2): 258-267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
37. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (14): 1341-1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063.
38. Calori G., Lattuada G., Ragona F., et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*. 2011; 54 (1): 145-152. DOI: 10.1002/hep.24356.
39. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at-risk individuals. *Journal of Hepatology*. 2015; 63 (3): 705-712. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006.
40. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376 (9756): 1916-1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X.
41. Tikkanen M. J., Fayyad R., Faergeman O., et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3846-3852. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.024.
42. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004; 126 (5): 1287-1292. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.015.
43. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
44. Newman C. B., Preiss D., Tobert J. A., et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019; 39 (2): e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
45. Giral P., Neumann A., Weill A., Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal*. 2019; 40 (43): 3516-3525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz458.
46. Rosenson R. S., Baker S. K., Jacobson T. A., et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal Of Clinical Lipidology*. 2014; 8 (3 Suppl): S58-71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
47. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17): 1012-1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
48. Schleyer T., Hui S., Wang J., et al. Quantifying Unmet Need in Statin-Treated Hyperlipidemia Patients and the Potential Benefit of Further LDL-C Reduction Through an EHR-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2019; 25 (5): 544. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.5.544.
49. Ежов М. В., Погорелова О. А., Тамеева Б. М. и др. Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жесткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2024; 3 (56): 73-83.  
Ezhov M. V., Pogorelova O. A., Tamaeva B. M., et al. Effect of fixed doses of rosuvastatin and ezetimibe on arterial stiffness in the carotid basin (DRUZHBA). *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2024; 3 (56): 73-83. (In Russ.) DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.

#### Сведения об авторе:

Буянова Ирина Сергеевна, журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [irinabuyanova@osp.ru](mailto:irinabuyanova@osp.ru)

#### Information about the author:

Irina S. Buyanova, the Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [irinabuyanova@osp.ru](mailto:irinabuyanova@osp.ru)

Поступила/Received 16.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 31.10.2024

Принята в печать/Accepted 03.11.2024



# Действуем как можно раньше и назначаем на как можно дольше! Индивидуальный подход к статинотерапии

М. В. Чиркова

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Резюме

**Введение.** 26–28 сентября в Санкт-Петербурге состоялся Российский национальный конгресс кардиологов – 2024. К мероприятию был приурочен сателлитный симпозиум при поддержке компании «RECORDATI», посвященный практическим аспектам персонализированной терапии. В центре внимания были современные подходы к профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, возможности учета индивидуальных факторов риска у коморбидных пациентов и наиболее безопасные варианты медикаментозной терапии.

**Заключение.** Современные профилактические и лечебные меры, повышение уровня знаний пациентов и врачей о терапии статинами позволяют эффективно и безопасно использовать их как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений во всех группах пациентов.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, персонализированная терапия, статины

**Для цитирования:** Чиркова М. В. Действуем как можно раньше и назначаем на как можно дольше! Индивидуальный подход к статинотерапии. *Лечащий Врач.* 2024; 11 (27): 114–117. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.017>

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

## We act as early as possible and prescribe for as long as possible! Individualised approach to statin therapy

Marina V. Chirkova

The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Abstract

**Background.** On 26–28 September, the Russian National Congress of Cardiologists 2024 was held in St. Petersburg. The event was accompanied by a satellite symposium supported by RECORDATI dedicated to practical aspects of personalised therapy. The focus was on modern approaches to the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, the possibility of taking into account individual risk factors in comorbid patients and the safest options of drug therapy.

**Conclusion.** Modern prophylactic and therapeutic measures, improvement of patients' and doctor' knowledge about statins therapy allow using them effectively and safely both in primary and secondary prevention of cardiovascular complications in all groups of patients.

**Keywords:** atherosclerosis, dyslipidaemia, cardiovascular diseases, prevention, personalised therapy, statins

**For citation:** Chirkova M. V. We act as early as possible and prescribe for as long as possible! Individualised approach to statin therapy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 114–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.017>

**Conflict of interests.** Not declared.

Открыл симпозиум доклад «Взгляд на статины с точки зрения биохимии. Расставим все точки над i» Марины Геннадьевны Бубновой, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва).

Предваряя выступление, докладчик напомнила аудитории, что история применения статинов насчитывает уже около 50 лет и включает эволюцию препаратов от мевастатина к ловастатину, далее к симvastатину, правастатину, флуvastатину, затем к аторvastатину, розувастатину и, наконец, к питавастатину. Тем не менее даже в настоящее время статины используются недостаточно. Статины снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности

(ХС ЛПНП) более чем на 85%, улучшают прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и продлевают жизнь пациентов. Но несоблюдение режима приема статинов — это новый независимый фактор риска ССЗ. Путь к изменению ситуации лежит в повышении уровня знаний пациентов и врачей о важности терапии статинами, о способах преодоления непереносимости статинов и о том, как уменьшить количество нежелательных явлений (НЯ), включая лекарственные взаимодействия.

Питавастатин отличается от прочих статинов наличием в химической структуре циклопропильной группы, позволяющей ингибировать синтез ХС при назначении меньших доз препарата за счет высокого дозозависимого сродства к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазе и ее ингибирования, а также за счет активной стимуляции экспрессии мРНК-рецепторов к ЛПНП. В результате снижается эндогенный синтез атерогенных частиц ЛПНП и увеличивается их клиренс. Эти преимущества позволяют при дозировке 2–4 мг/сут снижать уровень ХС ЛПНП на 40–50% (препарат Ливазо, данные метаанализа 75 сравнительных исследований). Применение оригинального препарата Ливазо, отметила докладчик, положительно влияет на весь липидный спектр крови, особенно повышая уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), когда этот показатель исходно низкий, причем при любой дозе более эффективно, чем аторвастатин или розувастатин [1]. Применение Ливазо в дозе 4 мг/сут повышает уровень ХС ЛПВП на 29%, при этом на 21% повышается уровень их структурного белка аполипопротеина А1 (апоА1), определяющего антиатерогенное действие ЛПВП; уровень триглицеридов (ТГ) на терапии Ливазо снижается на 32%, ХС ЛПНП — на 47%, а ХС не-ЛПВП — на 41% [2].

Также Марина Геннадьевна отметила значимость уровня апоА1, поскольку его низкий уровень служит независимым предиктором прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. Для регресса атеромы важно одновременное снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, а также усиление опосредованного ЛПВП эффлюкса ХС из клеток периферии. Исследования показывают, что наилучший регресс атеромы при повышении ХС ЛПВП на 1% достигается при приеме Ливазо, для других статинов это значение существенно меньше.

Высокие процент всасывания (80%) и биодоступность (> 60%) питавастатина в сравнении с симвастатином, аторвастатином и розувастатином позволяют использовать минимальные, но эффективные дозы препарата (1–4 мг/сут), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов, подчеркнула докладчик. Длительное (24 часа) действие питавастатина обеспечивается за счет 10–13-часового периода полувыведения препарата и его энтеропеченочной рециркуляции (повторного всасывания в тонком кишечнике). Положительным свойством питавастатина является и его умеренная липофильность, в отличие от гидрофильного розувастатина и липофильных симвастатина и аторвастатина, что минимизирует развитие мышечных симптомов при приеме препарата. Таким образом, питавастатин — препарат выбора для лечения дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3–5].

Фармакокинетика питавастатина одинакова в разных группах пациентов (разные раса, пол, молодые и пожилые, с сохранной и сниженной скоростью клубочковой фильтрации), поэтому корректировки дозы не требуется, кроме случаев тяжелой почечной недостаточности, когда доза не должна превышать 2 мг/сут.

Препарат характеризуется минимальной среди статинов вероятностью лекарственных взаимодействий. Метаболизм питавастатина отличается от метаболизма других статинов, в нем практически не участвуют ферменты системы цитохрома Р450, благодаря чему питавастатин не оказывает влияния на метаболизм препаратов, одновременно назначаемых пациентам высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Кроме того, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами, что делает его препаратом выбора для лечения дислипидемии у пациентов с ВИЧ. Питавастатин имеет уникальный профиль безопасности, при его приеме у пациентов намного реже по сравнению с другими статинами развиваются статин-ассоциированные мышечные симптомы или любые другие НЯ.

В заключение Марина Геннадьевна отметила, что с учетом современных подходов к профилактике атеросклеротических ССЗ частоту назначения статинов следует увеличить в 13,5 раза, то есть большинству россиян старше 45–50 лет нужно принимать статины, при этом статин должен быть эффективным и характеризоваться высокой безопасностью и переносимостью. Всеми этими качествами отличается оригинальный питавастатин — Ливазо.

*Доклад «Что мы получим позже, если назначим статины раньше?» представил Марат Владиславович Ежов, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России (Москва).*

Говоря о важности первичной и вторичной профилактики атеросклероза, Марат Владиславович привел в пример результаты исследования прогрессирования раннего доклинического атеросклероза PESA (2021 г., Испания), показавшего, что распространенность доклинического атеросклероза у людей среднего возраста (40–54 года) намного выше, чем предполагалось ранее, и составляет 63%, причем заболевание быстро прогрессирует.

Главная роль в лечении таких пациентов принадлежит гиполипидемической терапии, а ее основа — это терапия статинами. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование PEACE (Япония) в параллельных группах показало, что прием препарата Ливазо в дозе 4 мг/сут препятствует формированию атеросклеротических бляшек (АСБ) уже на этапе доклинического атеросклероза. Цель гиполипидемической терапии — предупреждение сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а ее задачами являются предотвращение образования и стабилизация имеющихся АСБ, а также снижение содержания в плазме крови атерогенных фракций липидов. При достижении целевых значений ХС ЛПНП (1,4–1,8 ммоль/л) возможна даже регрессия образовавшихся АСБ, как показало рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы «Питавастатин для профилактики ССЗ при ВИЧ-инфекции». В эту работу вошли пациенты низкого и умеренного ССР, медиана возраста составила 50 лет, а время наблюдения — 5 лет. Прием питавастатина в дозе 4 мг/сут привел к снижению уровня ХС ЛПНП на 30% (с 2,77 до 1,91 ммоль/л), что обусловило снижение риска ССО на 35% и смерти от ССО на 21%. При этом было установлено, что у пациентов низкого и умеренного ССР с признаками коронарного атеросклероза наблюдалось уменьшение объемов АСБ на 7–12%, а риск прогрессирования АСБ снизился на 33%. Детальное исследование параметров липидного спектра

пациентов показало, что прием питавастатина существенно (на 35%) снижает показатель общего атерогенного пула, т. е. уровень ХС не-ЛПВП, а также статистически значимо уменьшает уровень ряда маркеров воспаления (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, окисленные ЛПНП). Клинически значимо снизился и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

Оригинальный питавастатин — Ливазо продемонстрировал эффективность по снижению риска ССО и смертельных исходов и во многих других исследованиях (REAL-CAD, JAPAN-ACS, ESCORT, OPTIMAL, TOGETHAR, EPOCH-CAS, PEACE, LIVES, INTREPID, REINA, PASCAL и др.).

Кроме того, отметил докладчик, Ливазо — препарат с доказанной эффективностью — прекрасно зарекомендовал себя в специальных клинических ситуациях — у больных с дислипидемией любого ССР, у пациентов с ХБП и/или альбуминурией, ВИЧ-инфицированных и больных COVID-19, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом (СД), нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, у пожилых пациентов и больных, принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, метаболизирующиеся через систему цитохрома P450 3A4.

Согласно Клиническим рекомендациям 2023 г. по медикаментозной терапии дислипидемии, всем пациентам с атерогенными дислипидемиями рекомендована терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. В России для снижения риска ССО рекомендуются розувастатин, аторвастатин и питавастатин.

Данные метаанализа 2022 г. по применению статинов в первичной профилактике ССО показывают, что их прием у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет без ССЗ и с наличием одного или более факторов риска ССЗ (дислипидемия, СД, гипертензия, курение) и предполагаемым 10-летним риском развития ССЗ 10% или выше имеет умеренную чистую выгоду, то есть весьма полезен в клинической практике.

В заключение Марат Владиславович изложил современные принципы и подходы к рестратификации риска и гиполипидемической терапии в клинической практике:

- если у пациента имеется субклинический атеросклероз (возраст 18–75 лет), это означает высокий риск ССО и, следовательно, необходимо назначение статинов;
- если у пациента нет признаков субклинического атеросклероза (возраст > 18 лет), это означает невысокий риск ССО, назначения статинов не требуется, но рекомендуется повторное УЗИ сосудов через 2–3 года;
- пациентам в возрасте > 75 лет с признаками атеросклероза рекомендуется терапия эзетимибом или статинами.

При этом особо отмечается, что питавастатин способствует снижению ХС ЛПНП до 47% от исходного уровня, а его оптимальный профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать данный препарат пациентам высокого и очень высокого ССР как для первичной, так и для вторичной профилактики ССО в течение неопределенно долгого времени (пожизненно).

Далее возможности применения питавастатина проиллюстрировала клиническими примерами доктор медицинских наук Оксана Петровна Ротарь, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) в докладе «История лечения одной семьи, которая получала статин».

Первый клинический пример — женщина в возрасте 51 год, менопауза — с 49 лет, артериальная гипертензия (АГ) 1-й стадии, систолическое артериальное давление (САД) — 150 мм рт. ст., дислипидемия, избыточный вес — индекс массы тела — 28 кг/м<sup>2</sup>, одышка при физической нагрузке.

Наследственность отягощена по АГ и СД. Общий ХС — 6,35 ммоль/л, уровень ТГ — 1,92 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,87 ммоль/л. Согласно Европейским рекомендациям по АГ 2024 г., данная пациентка нуждается в монотерапии АГ. В то же время известно, что для женщин в возрасте около 50 лет характерно быстрое прогрессирование дислипидемии, и у данной пациентки определяется высокий риск развития атеросклероза (9% по SCORE-2).

Докладчик рекомендовала врачам при определении группы риска пациента пользоваться онлайн-калькулятором на портале <https://u-prevent.com>, там можно наглядно показать больному, как меняется уровень риска в зависимости от тех или иных факторов образа жизни. Это способ существенно увеличить приверженность лечению и мотивировать пациента.

У данной пациентки есть все показания для назначения статина (АГ, ХС ЛПНП — 3,87 ммоль/л, риск — 7,3%). Подтверждают необходимость терапии статинами и результаты дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий, индекс коронарного кальция и определение уровня липопротеина (а) в крови. Докладчик отметила, что контроль уровня липидов имеет фундаментальную важность для предотвращения сердечно-сосудистых событий, обобщив это в понятие кумулятивного бремени ЛПНП (даже небольшое превышение уровня ЛПНП в течение длительного времени способно привести к образованию АСБ). В данном клиническом случае у пациентки имеет место начало атеросклероза, также у нее наблюдаются нарушенная толерантность к глюкозе и генетическая предрасположенность к СД (СД у матери).

Ориентируясь на эти риски, был предложен следующий вариант терапии: периндоприл в дозе 5 мг/сут и оригинальный питавастатин — Ливазо в дозе 4 мг/сут, с контролем анализа крови через 3 мес. В реалиях кардиоренометаболического синдрома, пояснила выступающая, данный статин оптимален, так как не только предотвращает ССЗ и предотвращает/не усугубляет ХБП, но и не усугубляет метаболические нарушения при избыточной массе тела, в том числе гипертриглицеридемию и гипергликемию. Установлено, что Ливазо, характеризуясь высоким профилем безопасности при наличии коморбидности у пациента, на 18% реже вызывает новые случаи СД 2-го типа по сравнению с группой контроля.

Вторым клиническим примером стала история болезни матери первой пациентки. Женщина в возрасте 71 года, АГ 3-й стадии, риск 3, неконтролируемая, атеросклероз брахиоцефальных артерий (бляшки в общих сонных артериях билатерально — 30–40%), дислипидемия, СД 2-го типа, компенсированный, хроническая болезнь почек — ХБП (скорость клубочковой фильтрации — СКФ — 36 мл/мин/1,73), варикозная болезнь, эутиреоз на фоне заместительной терапии, уровень ЛПНП составил 2,6 ммоль/л, ТГ — 1,9 ммоль/л.

Получаемое лечение: азилсартан в дозе 80 мг/сут, Эутирокс — 75 мкг/сут, розувастатин — 5 мг/сут периодически, метформин — 850 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты регулярно.

Пациентке был предложен следующий вариант коррекции терапии: азилсартан в дозе 80 мг/сут, лерканидипин



(Занидип) в дозе 10 мг/сут (улучшает суточный контроль АД, и, поскольку у пациентки ХБП, этот препарат способен улучшить показатели альбуминурии и СКФ, пояснила Оксана Петровна), питавастантин (Ливазо) в дозе 4 мг/сут, дапаглитозин в дозе 10 мг/сут, Эутирокс в дозе 75 мкг/сут, витамин D — 2000 Ед/сут. Выбор питавастантина определяется профилем безопасности препарата, поскольку метаболизм питавастантина минимизирует возможные лекарственные взаимодействия, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого ССР, получающих более одного препарата. Таким образом, своевременное выявление факторов риска и современные профилактические и лечебные меры, принимаемые на протяжении всей жизни для каждого пациента в каждой семье, препятствуют накоплению коморбидности и помогают ее лечению.

Тему снижения риска развития СД при приеме статинов поддержала профессор Наталья Андреевна Козиолова, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России (Пермь) в докладе «**Какой статин выбрать для профилактики развития сахарного диабета?**».

Данные метаанализов и нескольких отдельных исследований с высокой достоверностью подтверждают, что терапия статинами снижает риск инфаркта миокарда, инсульта, коронарной и сердечно-сосудистой смертности на 25-30% с более высоким эффектом при более интенсивной терапии, что значительно превышает пользу применения статинов над риском развития СД 2-го типа, поскольку соотношение польза/риск составляет 9:1. Кроме того, при назначении статинов следует принимать во внимание наличие у пациента факторов риска СД 2-го типа и сопутствующую терапию, которая тоже может оказывать диабетогенный эффект.

Данные исследования JUPITER показывают, что у пациентов с такими факторами риска, как метаболический синдром и нарушенная толерантность к глюкозе, прием розувастатина на 28% повышает риск развития СД 2-го типа, тогда как у пациентов без факторов риска прием розувастатина не увеличивал риск СД 2-го типа. По данным 6-летнего наблюдательного исследования, начатого в 2016 г., при нарушении толерантности к глюкозе и дислипидемии риск СД 2-го типа увеличивается на 47% без приема статинов, прием антигипертензивных препаратов при нарушении толерантности к глюкозе увеличивает риск СД 2-го типа на 30%, а прием фибратов — на 50%. Таким образом, риск развития СД 2-го типа возрастает по мере увеличения факторов риска его развития (метаанализ исследований TNT, IDEAL, SPARCL). По данным метаанализа 2024 г. повышенный риск СД 2-го типа приблизительно на 10% ассоциирован с приемом статинов, но только у тех пациентов, у которых отмечен высокий (около 20%) исходный риск СД 2-го типа.

Тем не менее есть различия в диабетогенном действии статинов, отметила докладчик. По данным 2022 г., опубликованным в журнале *Cardiovasc. Diabetol.*, согласно электронной базе 10 госпиталей, включающей более 14 млн пациентов, при использовании питавастантина у больных с  $HbA_{1c} > 5,7\%$  риск новых случаев СД 2-го типа оказался на 30% ниже, чем при применении аторвастатина или розувастатина. А если сравнивать питавастантин отдельно с аторвастатином, то на 31%, если отдельно с розувастатином, то на 26%.

Еще более убедительны данные метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований, опубликованные в 2016 г. в журнале *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, соглас-

но которым питавастантин как минимум не повышает риск развития СД 2-го типа, а как максимум может его снижать: аторвастатин в дозе 80 мг/сут: ОР — 34% (95 ДИ 1,14-1,57), розувастатин — 10-40 мг/сут: ОР — 17% (95% ДИ 1,02-1,35), симвастатин — 80 мг/сут: ОР — 21% (95% ДИ 0,99-1,49), лова-статин — 20-80 мг/сут: ОР — 0,98 (95% ДИ 0,69-1,38), питава-статин в дозе 1-4 мг/сут: ОР — 0,74 (95% ДИ 0,31-1,77).

Гипотезу, что питавастантин не повышает риск развития СД 2-го типа, а даже может его снижать, подтверждают в настоящее время 6 исследований. Н. А. Козиолова привела результаты первого из них, многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования 2013 г. J-PREDICT, которое было посвящено изучению влияния питавастантина на частоту формирования СД у пациентов с высоким базовым риском его развития — нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты были проинформированы о необходимости изменения образа жизни, одна группа получала питавастантин в дозе 1-2 мг/сут, другая нет, и в течение 5 лет было установлено, что прием питавастантина обусловил снижение частоты развития новых случаев СД на 18% (ОР — 0,82,  $p = 0,042$ ).

Исследования на мышах показали, что прием питавастантина, в отличие от приема розувастатина, снижает инсулинорезистентность, увеличивает поглощение глюкозы тканями *in vitro* и *in vivo*, уменьшает размер адипоцитов *in vitro* и *in vivo*, что может послужить механизмом профилактики СД.

Таким образом, подвела итог Наталья Андреевна, при назначении терапии статинами очень важно учитывать индивидуальные факторы риска развития СД 2-го типа у пациента и по возможности переводить больных на наиболее безопасный согласно современной доказательной базе статин — питавастантин (Ливазо). ЛВ

#### Литература/References

1. Tokgözoğlu L., Zamorano J. L. Current perspectives on the use of statins in the treatment of dyslipidaemic patients: focus on pitavastatin. *Drugs Context*. 2020. 9: 2020-4-4. DOI: 10.7573/dic.2020-4-4.
2. Yamashita Sh., Tsubakio-Yamamoto K., Ohama T., et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb*. 2010. 17 (5): 436-451. DOI: 10.5551/jat.5405.
3. Sirtori C. R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014. 88: 3-11. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
4. Kawai Ya., Sato-Ishida R., Motoyama A., Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2011. 5: 283-297. DOI: 10.2147/DDDT.S13492.
5. Wiggins B. S., Saseen J. J., Page R. L. 2nd, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 134 (21): e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000456.

#### Сведения об авторе

Чиркова Марина Витальевна, редактор журнала «Лечащий Врач»; Россия, 123056, Москва, а/я 82; mara@osp.ru

#### Information about the author:

Marina V. Chirkova, editor of *The Lechaschy Vrach journal*; a/z 82 Moscow, 123056, Russia; mara@osp.ru

Поступила/Received 14.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.11.2024

Принята в печать/Accepted 02.11.2024

# Комплексный подход к лечению пациента с диабетической полинейропатией

М. В. Чиркова

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Резюме

**Введение.** Участники секционного заседания «Вчера, сегодня, завтра: подходы к терапии ожирения и нарушений углеводного обмена», организованного АО «Фармстандарт» в рамках II Международного конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка», состоявшегося 10–12 октября 2024 г. в Москве, обсудили проблемы пациентов с ожирением и современные аспекты выбора медикаментозной терапии. Особое внимание собравшихся привлекло такое осложнение, как диабетическая полинейропатия.

**Заключение.** Комплексное лечение диабетической нейропатии — чрезвычайно важная составляющая терапии пациентов с сахарным диабетом — должно включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения.

**Ключевые слова:** ожирение, углеводный обмен, сахарный диабет, осложнения, полинейропатия

**Для цитирования:** Чиркова М. В. Комплексный подход к лечению пациента с диабетической полинейропатией. *Лечащий Врач.* 2024; 11 (27): 118–121. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.018>

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

## A comprehensive approach to the treatment of a patient with diabetic polyneuropathy

Marina V. Chirkova

The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Abstract

**Background.** Participants of the breakout session "Yesterday, Today, Tomorrow: Approaches to the Therapy of Obesity and Carbohydrate Metabolism Disorders" organised by Pharmstandard JSC within the framework of the II International Congress "Obesity and Metabolic Disorders: Conscious Reloading" held on 10–12 October 2024 in Moscow discussed the problems of obese patients and modern aspects of drug therapy selection. Special attention was drawn to such a complication as diabetic polyneuropathy.

**Conclusion.** Comprehensive treatment of diabetic neuropathy is an extremely important component of therapy of patients with diabetes mellitus and should include both drug and non-drug therapies.

**Keywords:** obesity, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, complications, polyneuropathy

**For citation:** Chirkova M. V. A comprehensive approach to the treatment of a patient with diabetic polyneuropathy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 118–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.018>

**Conflict of interests.** Not declared.

С докладом «Пациент с диабетической нейропатией: внутри временной петли» выступила Луиза Талгатовна Ахмеджанова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва).

В начале выступления Л. Т. Ахмеджанова отметила, что диабетическая полинейропатия (ДПН) — наиболее частое осложнение сахарного диабета (СД), являющееся значимой междисциплинарной проблемой, которая требует объединения усилий нескольких специалистов (неврологов, эндокринологов, терапевтов). Известно, что риск развития ДПН возрастает пропорционально увеличению числа компонентов метаболического синдрома (МС). Так, у больных СД 2-го типа с избыточной массой тела и ожирением наблюдается более высокая распространенность микро- и макрососудистых осложнений,

чем у пациентов с СД 2-го типа с нормальной массой тела. Более того, у пациентов с МС, имеющих нарушения углеводного обмена, еще на стадии предиабета можно обнаружить повреждения периферических нервов, которые усугубляются при прогрессировании заболевания и трансформации его в СД.

Докладчик подчеркнула, что особую настороженность врачу необходимо проявлять на этапе диагностики неврологических нарушений, так как отсутствие жалоб и выраженных симптомов у пациента не гарантирует отсутствия заболевания и/или его прогрессивного течения. Бессимптомное течение ДПН наблюдается с частотой до 50% случаев. На болевую форму ДПН приходится лишь 25% от всех случаев.

В докладе отмечено, что ДПН при МС имеет длительный латентный период, в связи с чем целесообразно проводить раннюю диагностику ДПН у пациентов не только с СД,

но и с начальными нарушениями углеводного обмена на фоне МС для выявления повреждений периферической нервной системы еще на субклинической стадии, что позволяет повысить эффективность лечения. Лектор обратила внимание на важность оценки болевой и температурной чувствительности стоп пациента на приеме у эндокринолога, поскольку данная информация позволит врачу выявить поражение тонких нервных волокон, которые страдают раньше других волокон.

В настоящее время наиболее широко в качестве инструментального метода исследования при ДПН используется электронейромиография, однако данный метод позволяет оценить состояние только толстых миелинизированных нервных волокон и не является достаточно чувствительным для диагностики ДПН на более ранних стадиях. Для выявления повреждения тонких нервных волокон следует использовать другие методы — количественное сенсорное тестирование и конфокальную микроскопию роговицы. Поскольку роговица представляет собой наиболее иннервируемый орган, оценка состояния роговочных нервных волокон позволяет наиболее рано выявлять патологические изменения, происходящие у пациента в нервной ткани. Конфокальная микроскопия роговицы является наиболее чувствительным и специфичным методом ранней диагностики ДПН. Л. Т. Ахмеджанова подтвердила этот вывод результатами собственного исследования 2019 г. (рис. 1). При СД 1-го типа и субклинической ДПН 92% пациентов имели изменение извитости нервов роговицы, 29% — изменение проводящей функции периферических нервов, 25% — изменение порогов температурной чувствительности (рис. 1, А), а при СД 2-го типа и субклинической ДПН 80% пациентов имели изменение извитости нервов роговицы, 18% — изменение проводящей функции периферических нервов, 33% — изменение порогов температурной чувствительности (рис. 1, Б).

Не менее значимым проявлением патологии нервной системы у пациентов с СД является автономная нейропатия, при развитии которой наблюдается поражение вегетативных нервных волокон. Классификация вариантов диабетической автономной нейропатии (ДАН) включает кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную формы.

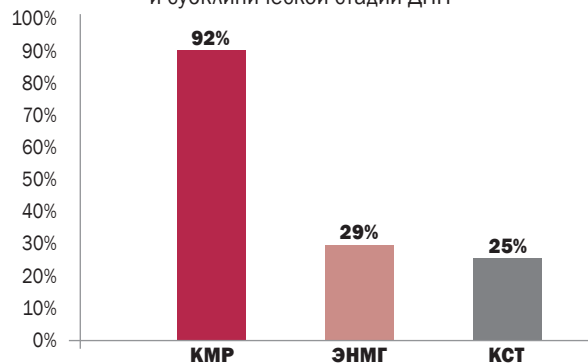
При кардиоваскулярной форме автономной нейропатии (КАН) происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды. У пациентов наблюдаются такие клинические симптомы, как тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, часто развиваются безболевые формы ишемической болезни сердца, могут появляться перебои в его работе, а также резко возрастает риск внезапной смерти. Данные симптомы имеют неспецифический характер и могут быть интерпретированы врачом как отдельное заболевание.

При гастроинтестинальной форме у больных с ДАН появляется чувство тяжести в желудке после еды, дисфагия, тошнота, рвота, боли в животе, чередование запоров и диареи. Пациент может длительно обследоваться и наблюдаться у гастроэнтеролога, а также получать симптоматическую терапию без должного эффекта.

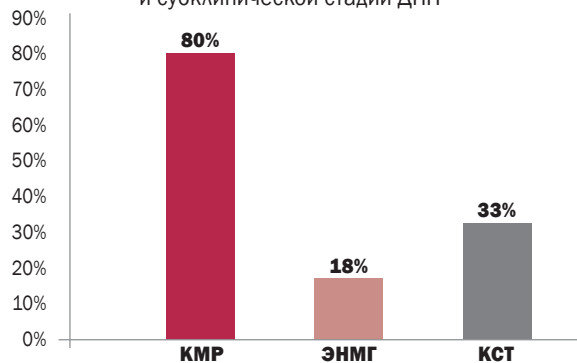
Урогенитальные симптомы связаны с нарушением иннервации мочевого пузыря и половых органов. При этом пациенты отмечают нарушение мочеиспускания, более частое развитие воспалительных заболеваний мочеполовой системы, мужчины предъявляют жалобы на эректильную дисфункцию.

Судомоторная форма ДАН проявляется нарушением потоотделения от выраженной сухости кожных покровов до избыточной потливости, более характерной для головы и верхней части тела.

**А** Частота встречаемости (%) патологических изменений по данным лазерной КМР, ЭНМГ и КСТ при СД 1-го типа и субклинической стадии ДПН



**Б** Частота встречаемости (%) патологических изменений по данным лазерной КМР, ЭНМГ и КСТ при СД 2-го типа и субклинической стадии ДПН



**КМР** — конфокальная микроскопия роговицы  
**ЭНМГ** — электронейромиография  
**КСТ** — количественное сенсорное тестирование

Рис. 1. Частота встречаемости патологических изменений на субклинической стадии ДПН по данным различных инструментальных исследований [предоставлено докладчиком] / Frequency of pathological changes at the subclinical stage of DPN according to various instrumental studies [provided by the speaker]

Важно отметить, что по мере прогрессирования ДПН частота автономных расстройств также увеличивается. Так, на 1-й стадии ДПН у пациентов с СД 1-го типа она составляет 20%, на 2-й — 61,9%, а на 3-й достигает 83,3%. При этом, по словам докладчика, частота встречаемости КАН в первую очередь зависит от степени компенсации СД. Также на частоту развития ДПН влияют возраст пациента, длительность СД, курение.

Лектор обратила внимание на опубликованные данные 15 рандомизированных клинических исследований продолжительностью 1-16 лет, в которых показана большая частота смертности от сердечно-сосудистых причин среди пациентов с СД и КАН, в три раза превышающая таковую у больных СД без КАН. При этом лидирующей причиной являлась безболевая форма ишемии миокарда. Еще одним значимым симптомом поздних стадий кардиоваскулярной формы диабетической нейропатии является ортостатическая гипотензия (ОГ). Она наблюдается у 31,7% и 32,3% пациентов с СД 1-го и 2-го типа соответственно. Установлена взаимосвязь между ОГ и острым инфарктом миокарда при СД 1-го типа (OR = 10,67) и инсультом при СД 2-го типа (OR = 3,33). Это приводит к повышению общего уровня смертности пациентов с СД и ОГ по сравнению с больными СД без ОГ в течение 10-летнего срока наблюдения. Кроме того,



наличие ОГ служит независимым фактором риска развития деменции и инсульта у больных СД (увеличение на 30% и 36% соответственно). Стадии КАН представлены на рис. 2.

По данным Федерального регистра сахарного диабета РФ за 2022 г., основными причинами смерти пациентов с СД 1-го и 2-го типа являются сердечно-сосудистые события, при этом КАН вносит значительный вклад в повышение риска смертности пациентов с СД. Л. Т. Ахмеджанова отметила, что КАН является регулируемым фактором риска: воздействуя на него, можно снизить смертность больных СД. Лектор отметила, что ранняя диагностика КАН особенно важна. Практикующим врачам необходимо обратить внимание на такие несложные клинические тесты, как тест Вальсальвы и проба с глубоким дыханием, по результатам которых можно диагностировать КАН на ранних стадиях. Изменение частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании можно оценить как в ходе записи электрокардиограммы, так и при помощи пульс-оксиметрии, которая в настоящее время широко применяется в рутинной практике врачами многих специальностей. Кроме того, внимание слушателей было обращено на то, что показатели парасимпатической недостаточности коррелируют с проявлениями сенсорномоторной ДПН, поэтому, если у пациента наблюдаются подобные нарушения,

с высокой вероятностью у него можно выявить поражение парасимпатического отдела нервной системы.

Обсуждая возрастные особенности диабетической нейропатии, Л. Т. Ахмеджанова обратила внимание на повышение частоты развития КАН среди пожилых пациентов. Были также отмечены особенности коморбидного течения периферической нейропатии у этой категории больных: жалобы на неустойчивость при ходьбе, возможное сочетание различных форм полинейропатии (полинейропатия на фоне дефицита витамина В<sub>12</sub>, алкогольная и уремическая полинейропатия, полинейропатия на фоне гипотиреоза), поэтому важно помнить о целесообразности проведения лабораторных методов обследования у данной категории пациентов.

В заключительной части доклада лектором были рассмотрены методы лечения диабетической нейропатии. Лечение ДПН, как и основного заболевания (СД), базируется на немедикаментозной терапии, включающей гипокалорийную диету и увеличение физической активности. Также важен контроль сердечно-сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии и дислипидемии), особенно у пациентов с СД 2-го типа. Современная медикаментозная терапия ДПН делится на симптоматическую, направленную на устранение болевого синдрома (антиконвульсанты), и патогенетическую.

Патогенетической терапии, предусматривающей применение антиоксидантов (Октолипен) и витаминов группы В (Комбилипен), принадлежит ведущая роль в медикаментозном лечении ДПН. Применение антиоксидантов обосновано тем, что окислительный стресс, наряду с нарушением микроциркуляции

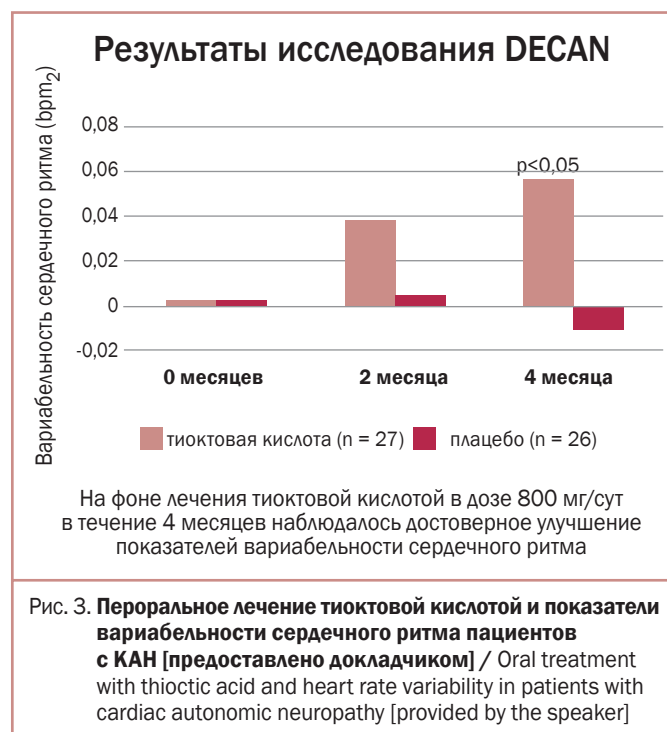
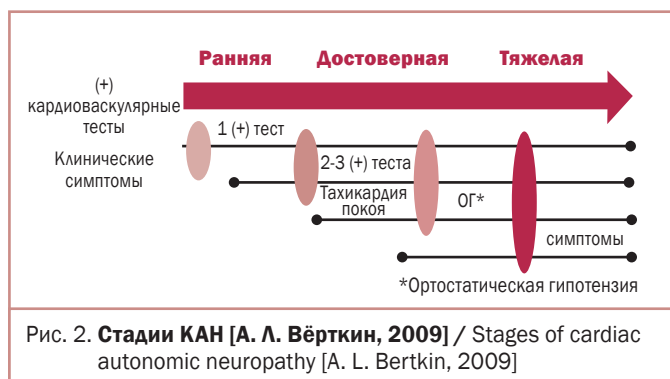
и системным воспалением, является основным механизмом развития ДПН. Л. Т. Ахмеджанова отметила препарат тиоктовой кислоты (Октолипен), эффективность которого была подтверждена в исследованиях ALADIN, SYDNEY, ORPIL, DECAN, NATHAN, показавших достоверное снижение выраженности болевого синдрома у пациентов с ДПН на фоне лечения.

По результатам исследования SYDNEY I также отмечено восстановление утраченной чувствительности и улучшение проводимости по нервным волокнам после курса парентерального введения тиоктовой кислоты. А результаты исследования DECAN продемонстрировали достоверное улучшение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с КАН после четырехмесячного курса перорального приема тиоктовой кислоты в дозировке 800 мг/сутки (рис. 3).

Октолипен оказывает комплексное воздействие: стабилизирует митохондриальные мембраны и снижает концентрацию продуктов перекисного окисления в рамках цитопротективного действия, уменьшает проявления нейропатической боли. Препарат восстанавливает аксональный транспорт, увеличивает скорость прохождения импульса по нервному волокну, реализуя нейротропное действие.

Лектор акцентировала внимание на том, что для лучшего сохранения полученного результата необходимо проведение ступенчатой терапии Октолипеном. Поэтому после курса парентерального введения препарата должен следовать курс перорального приема. Л. Т. Ахмеджанова представила ступенчатую схему терапии, предусматривающую внутривенное введение препарата в дозе 600 мг/сутки в течение 10 дней с последующим длительным (2-3 месяца) пероральным приемом Октолипена в той же суточной дозе 600 мг.

В ходе обсуждения медикаментозной терапии ДПН было уделено внимание лекарственному препарату Комбилипен, представляющему комбинацию витаминов группы В. Препараты витаминов группы В успешно используются в терапии заболеваний периферической нервной системы различного генеза, в том числе и ДПН. Комбилипен — высокодозный препарат витаминов группы В, в его составе витамин В<sub>1</sub> (тиамин) обеспечивает аксональный транспорт и участвует в синтезе АТФ,



$B_6$  участвует в синтезе нейромедиаторов и структурных белков нейронов, помогая контролировать болевой синдром,  $B_{12}$  (цианокобаламин) — в синтезе миелиновой оболочки, а также реализует собственное анальгетическое действие.

Комбилипен широко применяется неврологами с целью восстановления функции поврежденных нервов, в том числе у пациентов с нарушением углеводного обмена. Эффект препарата основан на нейротрофическом действии витаминов группы В, которые ускоряют регенерацию нервной ткани.

Лектор обратила внимание слушателей на широко обсуждаемый вопрос развития дефицита витамина  $B_{12}$  на фоне длительного приема метформина (4–5 лет постоянного приема препарата) и напомнила о необходимости контроля уровня этого витамина в организме, поскольку при дефиците витамина  $B_{12}$  также возможно поражение периферических нервов.

Лектор отметила, что назначение Комбилипена возможно в виде раствора для внутримышечных инъекций. Безболезненность введения инъекции обеспечивается лидокаином, входящим в состав препарата. Также на рынке существует и таблетированная форма Комбилипена — Комбилипен Табс, в 1 таблетку этого препарата входят бенфотиамин в дозе 100 мг, пиридоксина гидрохлорид в дозе 100 мг и цианокобаламин в дозе 2 мкг. Бенфотиамин — жирорастворимая форма тиамина, которая не разрушается тиаминазой кишечника и отличается высокой биодоступностью (его абсорбция увеличивается пропорционально принятой дозе). Эффективность бенфотиамина была показана в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании BENDIP, где препарат достоверно снижал интенсивность боли у пациентов с ДПН. Полный терапевтический курс Комбилипена при ДПН предусматривает

внутримышечные инъекции препарата 1 раз в сутки в течение 5–10 дней с последующим пероральным приемом Комбилипена Табс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

В конце своего выступления Л. Т. Ахмеджанова отметила, что комплексное лечение диабетической нейропатии — чрезвычайно важная составляющая терапии пациентов с СД — должно включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Для купирования нейропатической боли у таких пациентов могут применяться антиконвульсанты и антидепрессанты. Важно вовремя диагностировать и контролировать коморбидные нарушения у больных (высокий уровень тревоги, депрессию, нарушения сна).

Патогенетическая терапия, включающая препараты тиоктовой кислоты (Октолипен) и комплекс витаминов группы В (Комбилипен), направлена на сохранение и улучшение функции периферических нервов. Такой комплексный подход позволит разорвать замкнутый круг своеобразной временной петли (когда тревога, депрессия и нарушение сна усиливают проявления боли, а те, в свою очередь, погружают пациента в тревогу и депрессию и вызывают бессонницу), добиться максимального результата и улучшить качество жизни пациентов. **ЛВ**

#### **Сведения об авторе:**

**Чиркова Марина Витальевна**, редактор журнала «Лечащий Врач»; Россия, 123056, Москва, а/я 82; [mar@osp.ru](mailto:mar@osp.ru)

#### **Information about the author:**

**Marina V. Chirkova**, editor of *The Lechaschy Vrach journal*; a/z 82, Moscow, 123056, Russia; [mar@osp.ru](mailto:mar@osp.ru)

Поступила/Received 14.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 30.10.2024

Принята в печать/Accepted 01.11.2024

# Роль нутритивной поддержки в процессе восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Т. В. Новикова<sup>1</sup>

М. В. Чиркова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Нутриция», Москва, Россия, [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com), <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>

<sup>2</sup> Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Резюме

**Введение.** Участники секционного заседания «Роль нутритивной поддержки в процессе восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения», организованного при поддержке компании «Нутриция» в рамках II Всероссийского нейроконгресса с международным участием, состоявшегося 10–12 октября 2024 г. в Москве, обсудили проблемы и подходы к восстановлению пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

**Заключение.** Пристальное внимание участников было сосредоточено на вопросах адекватного восполнения потребностей организма пациентов в питании, без которого реабилитация невозможна.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, реабилитация, восстановление функций, нутритивная поддержка

**Для цитирования:** Новикова Т. В., Чиркова М. В. Роль нутритивной поддержки в процессе восстановления пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Лечащий Врач*. 2024; 11 (27): 122–128. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.019>

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при участии ООО «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

## The role of nutritional support in the recovery process of patients with acute cerebral circulatory failure

Tatyana V. Novikova<sup>1</sup>

Marina V. Chirkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nutricia LLC, Moscow, Russia, [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com), <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>

<sup>2</sup> The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

## Abstract

**Background.** The participants of the breakout session "Role of nutritional support in the process of recovery of patients with acute cerebral circulatory failure", organised with the support of Nutricia Company within the framework of the II All-Russian Neurocongress with international participation, held on 10–12 October 2024 in Moscow, discussed the problems and approaches to the recovery of patients with acute cerebral circulatory failure.

**Conclusion.** Close attention of the participants was focused on the issues of adequate replenishment of nutritional needs of the patients' organism, without which rehabilitation is impossible.

**Keywords:** acute cerebral circulation disorder, rehabilitation, functional recovery, nutritional support

**For citation:** Novikova T. V., Chirkova M. V. The role of nutritional support in the recovery process of patients with acute cerebral circulatory failure. *Lechaschy Vrach*. 2024; 11 (27): 122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.019>

**Conflict of interests.** The article was prepared with the participation of Nutricia LLC. This did not affect the author's opinion in any way.



**Г**алина Евгеньевна Иванова, главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующая отделом медико-социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, лекция «Значимость мультидисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с ОНМК на всех этапах реабилитации»:

— Тема нутритивной поддержки (НП) как одного из базисных элементов терапии пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) была и остается очень актуальной. Если на раннем этапе в отделении реанимации регионального сосудистого центра проблему восполнения нутритивного дефицита решают эффективно, то на других этапах реабилитации почему-то считается, что пациенту достаточно больничного питания, однако это не так.

В остром периоде ОНМК организм нуждается в ресурсах для сохранения жизни, далее на каждом из этапов реабилитации требуются ресурсы для обеспечения процессов восстановления, поддержания утраченных функций, расширения активности и социализации. И во всех случаях это колоссальные затраты энергии организма на максимальном и субмаксимальном уровне. Без адекватного восполнения потребностей организма в питании прогресс невозможен.

К сожалению, при большинстве дискуссий вокруг методов лечения инсульта мы часто забываем о базовых функциях организма и процессах метаболизма, а это неверно. Недостаточность питания больных с ОНМК оказывает негативное влияние на темпы реабилитации [1-3].

Частота развития недостаточности питания при ОНМК составляет от 6% до 60%. Она выявляется у каждого пятого пациента при поступлении в стационар и минимум в два раза прогрессирует по ходу лечения. Это приводит к снижению мышечной массы и оказывает негативное влияние на восстановление, ухудшает прогноз, ведь для реабилитации нужна энергия, которую организм возьмет или из принятой пищи, или из своих структурных резервов, которые могли бы пойти на восстановление тех же нейронов.

Снижение массы тела в стационаре всего лишь на 5% влечет за собой увели-

чение продолжительности пребывания в 2 раза и частоту развития осложнений в 3,3 раза [4, 5]. Это не только клинические параметры, но и колоссальные финансовые расходы. Анализируя портрет пациента с нутритивной недостаточностью, мы видим низкий индекс массы тела (ИМТ) и снижение объема потребляемой пищи.

Есть и усугубляющие факторы — тяжелое течение инсульта, дисфагия, недоедание [6]. Еще одна проблема — саркопения (в реанимации таких больных 60-90%), отсутствие мышечного белка является критическим параметром для восстановления пациента, находящегося на любом этапе реабилитации и лечения. Для лечения пациента нужна слаженная работа всей междисциплинарной реабилитационной команды (лечащего врача, логопеда, нейропсихолога и психолога), что увеличивает шансы коррекции нарушений.

Функциональная недостаточность, необходимость метаболического протезирования исполнительских функций при увеличении интенсивности работы, превышающей возможности пациента, и необходимость метаболического обеспечения восстановительных процессов после стресса и нагрузки требуют адекватного восполнения потребности в макро- и микронутриентах. Нутриенты помогают создать резерв энергии перед выполнением нагрузки, восстановить потери.

В современных условиях каждому пациенту необходимо формирование индивидуальной программы медицинской реабилитации с четко сформулированными задачами. В этой программе большую роль играют вопросы нутритивной недостаточности и ее коррекции. Каждая процедура медицинской реабилитации должна быть не только правильно назначена, но и правильно обеспечена с точки зрения питания. Нужно научиться считать энергетические затраты индивидуальной программы реабилитации, чтобы понимать, имеет ли пациент ресурс на выполнение данной программы.

Как при поражении центральной нервной системы скорректировать недостаточность питания?

Реабилитация должна начинаться с первичной оценки структур организма (как нарушенных, так и сохраненных), активности пациента и других факторов (личностные особенности, перспективы восстановления, условия пребывания и, конечно, наличие

осуществляющих уход родственников и персонала).

Основные шаги на этом пути — оценка клинической картины и определение того, какое питание необходимо: энтеральное, парентеральное или полноценное клиническое. Использование специализированных продуктов питания для медицинской реабилитации, в том числе фармацевтических, позволит нам, врачам, изменить результат всех наших действий в положительную сторону [2]. НП напрямую влияет на нутритивный статус, физическую активность и качество жизни пациента.

*Светлана Евгеньевна Чуприна, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения Воронежской области, главный внештатный специалист-невролог Минздрава России по Центральному федеральному округу (ЦФО), главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России по ЦФО, лекция «Особенности ведения пациентов с нарушением глотания»:*

— Нарушение глотания, или дисфагия, у пациентов с инсультом — один из ключевых факторов развития недостаточности питания, обезвоживания, аспирации и других осложнений, которые оказывают негативное влияние на процесс реабилитации.

Дисфагия у больных с инсультом имеет свои особенности: вследствие нарушений работы самых разных групп мышц и поражения черепно-мозговых нервов возникают трудности с формированием пищевого комка в ротовой полости и координацией акта глотания. Снижается секреция слюны, больной испытывает трудности с жеванием, проглатыванием жидкости и пищи. Человек уподобляется хомячку, который прячет еду за щекой и долго не может ее проглотить.

Часто на этом фоне возникает аспирация пищи и жидкости в дыхательные пути, голос становится «влажным», появляется кашель, снижается сатурация. Больные жалуются на ощущение комка в гортани, регургитацию, боли в груди, кислый вкус во рту, часто отказываются от воды и еды.

Какие признаки должны помочь врачу оценить расстройства глотания у пациента, который приехал на реабилитацию из дома, выглядит нормально, без трахеостомы и зондового питания?

● Это сложности в начале глотания, кашель или удушье при глотании,

слюнотечение, необъяснимая потеря веса, изменение пищевых привычек, рецидивирующие пневмонии, «влажный» (или булькающий) голос.

- При нарушении пищеводной фазы глотания это ощущение застревания за грудиной, ротовые и носовые срыгивания, изменение пищевых привычек, рецидивирующие пневмонии. Здесь необходима оценка на предмет риска аспирации.

Перед тестированием риска аспирации проверяется наличие дизартрии, дисфонии, аномального кашля, рвотного рефлекса (слабый или отсутствует). Затем оцениваем изменение голоса пациента в течение 1 минуты после проглатывания воды (просим сказать «а-а-а»).

Синдром недостаточности питания (мальнутриции) характерен для всех пациентов с инсультом (в особенности для тяжелых) и с дисфагией.

Хотя в первые дни синдром мальнутриции при ОНМК охватывает от 7% до 15% пациентов (из которых 48% с дисфагией), в последующие две недели показатель увеличивается до 22%, а при длительной реабилитации — до 50% больных [8]. Это серьезно снижает реабилитационный потенциал.

Поэтому исследование функции глотания — элемент базовой диагностики при ОНМК. Исследование проводят с использованием различных методов, включая трехглотковую пробу, VVT-тест, модифицированное глотание барьерной взвеси, видеофлюороскопию и эндоскопическую оценку функции глотания (последние два исследования проводятся у части пациентов).

Несколько слов о трехглотковой пробе. Самая главная ошибка — проводить ее в положении пациента лежа с низким изголовьем. Угол подъема головного конца кровати/спинки кресла должен быть 90°, причем пациент должен сидеть со спущенными ногами (если это возможно). Очень важно обучить персонал правильно проводить пробу, объясняя ее нюансы пациенту.

Затем необходимо провести тест оценки глотания с продуктами разной плотности (нектар, жидкость, пудинг) и объема. Критерии наличия дисфункции — кашель, снижение сатурации на 3% (не забываем об этом!), изменение фонации. Пациенты в вегетативном статусе или минимальном сознании полноценно глотать не могут, потому что нарушена первая фаза глотания.

Видеофлюороскопия — это неинвазивный метод исследования, помо-

гающий оценить все фазы глотания и выраженность аспирации. Но у очень тяжелых пациентов это исследование проводить затруднительно, ведь верхняя часть тела должна находиться под углом 90°. К противопоказаниям также относятся язвы полости рта, горла и надгортанника, сильные отеки, критическое сужение гортани и трахеи, беременность. Эндоскопическая оценка функции проще, можно осмотреть надгортанник и голосовые связки, выявить аспирацию. Правда, эндоскопия визуализирует не все ее виды. Существуют определенные шкалы, которые позволяют оценить акт глотания, степень пенетрации или аспирации с критериями Rosenbek (PAS), в частности, эндоскопическая шкала оценки тяжести дисфагии (FEDSS). Все это помогает специалистам реабилитации и логопедам подобрать тип питания для конкретного пациента.

Ключевой компонент лечения постинсультной дисфагии — подбор модификации консистенции пищи. Подбор консистенции, при которой пациент сам начнет глотать пищу, невозможно сделать без специализированных загустителей. Хотя загустители не имеют цвета, вкуса и запаха, они порой достаточно серьезно меняют вкусовые особенности продукта. Докладчик высказалась против использования обычной воды для загущения, а посоветовала применять компот, сладкую газировку или то, что было ранее привычно человеку и позволяет вызвать положительные ассоциации (особенно если речь идет о молодом пациенте).

При переводе с зондового питания на пероральное необходимо убедиться в безопасности приема пищи через рот, следить, чтобы пациент не запрокидывал голову, принимал пищу в вертикальном положении и чтобы после каждого глотка ротовая полость была очищена. Кроме того, важно следить за возникновением осложнений.

Варианты терапии: биологическая обратная связь, иглорефлексотерапия, положительное и отрицательное подкрепление (важная задача для медицинских психологов), антихолинэргические препараты (к сожалению, последние имеют серьезные побочные эффекты) и ботулинотерапия — фактически единственный эффективный метод с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими.

Работа реабилитологов в остром периоде не ограничивается вышепере-

численным. В их задачу входит постепенное вовлечение пациента в активное использование речи, создание положительного эмоционального настроя, а также проведение специальной гимнастики, подключение невербальных видов коммуникации, а самое главное — предоставление пациенту мотивации для восстановления.

*Надежда Александровна Жигульская, невролог, анестезиолог-реаниматолог неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО «ВОКБ № 1» (Воронеж), лекция «Основы нутритивной поддержки на этапах реабилитации»:*

- Являясь актуальной проблемой пациентов с инсультом, недостаточность питания встречается у 6-62% больных и исходно присутствует у каждого пятого пациента [2]. Нарушение адекватного естественного питания, когда человек не может употреблять пищу привычным путем, в совокупности с развивающейся при острых состояниях метаболической дисфункцией, представленной синдромом гиперметаболизма — гиперкатаболизма, приводит к развитию недостаточности питания и, в свою очередь, к целому ряду осложнений: инфекции, саркопении, пролежням, снижению эффективности терапии и увеличению риска побочных эффектов, увеличению летальности, снижению эффекта реабилитации, удлинению сроков госпитализации и, что немаловажно, повышению стоимости лечения. Таким образом, не проведя диагностику, коррекцию и профилактику недостаточности питания с помощью методов НП, мы, по сути дела, можем свести на нет все усилия по реабилитации пациента.

При реализации программы НП стоит придерживаться правил шести D (изначально были предложены для пациентов с сепсисом) [9]:

- **Diagnosis** — оцениваем нутритивный статус и метаболизм;
- **Drug** — относимся к питанию как к лекарству, оценивая показания и противопоказания;
- **Dose** — строго придерживаемся необходимого суточного количества энергии и нутриентов, чтобы избежать как гипо-, так и гипералиментации;
- **Duration** — выбираем оптимальную продолжительность НП до стабилизации состояния пациента и до восстановления возможности самостоятельного питания;

- De-escalation — предполагаем переход от более агрессивных методов НП к менее агрессивным (парентеральное и энтеральное питание);

- Discharge — осуществляем ответственность при переводе пациента из реанимации, выписке из стационара, переходе на реабилитацию. Перед каждым из этих этапов стоят свои задачи.

Что мы подразумеваем под НП? Сипинг (пероральное питание), энтеральное питание через зонд (назогастральный или назоинтестинальный) или через стому, парентеральное питание (центральное или периферическое).

Наиболее физиологичным является энтеральное питание, обеспечивающее внутрипросветную трофику и сохранение барьерной функции кишки (что является крайне важным в критических состояниях). Оно также просто в реализации и экономически выгодно (в 2 раза дешевле парентерального питания).

Как оценить нутритивный статус? После сбора жалоб и анамнеза (изменение массы тела, учет количества потребляемой пищи, выявление как физиологических, так и социальных факторов риска) происходит скрининговая оценка недостаточности питания (с помощью любой из шкал — NRS 2002, MUST, NUTRIC, MNA). В качестве инструмента оценки недостаточности питания можно использовать GLIM-критерии (предложены в 2019 г. европейскими экспертами).

После скрининга необходимо оценить наличие у пациента двух групп основных диагностических критериев:

- фенотипических (непреднамеренное снижение массы тела, низкий ИМТ, сниженная мышечная масса);

- этиологических (уменьшение объема потребляемой пищи или нарушение ее усвоения, воспаление).

Диагноз мальнутриции устанавливается при наличии у больного как минимум по одному фенотипическому и этиологическому критерию, а тяжесть данного состояния определяется на основании выраженности фенотипических критериев.

Все показатели нутритивного статуса подразделяются на две группы:

- антропометрические — вес, рост, дефицит массы тела, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча, компонентный состав тела;

- лабораторные — результаты анализа крови (альбумин, общий белок, трансферрин, лимфоциты как показатель иммунной дисфункции, гемоглобин, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, липидный профиль, электролиты), параметры кислотно-основного состояния, лактат, пируват; показатели мочи — общий азот, креатинин, глюкоза [7].

Обратите внимание на простейший, но очень важный показатель — окружность мышц плеча. Определяемый за несколько минут, он позволяет оценить состояние мышц пациента при диагностике саркопении. Это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смерть.

Распространенность саркопении, ассоциированной с инсультом, составляет по разным данным от 16,8% до 60,3%, при этом у женщин — 39%, у мужчин — 45% [10, 11], что связано с более высоким риском неблагоприятного исхода в течение периода наблюдения и 6 месяцев после ОНМК (рис. 1).

При выборе метода НП, согласно действующим российским клиническим рекомендациям (КР) по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых и КР по проведению НП больных с ОНМК, в приоритете раннее питание, индивидуальная НП не позднее 24 часов от момента поступления. Это лежит в основе протокола НП.

Тест на дисфагию (трехглотковая/трехложечная проба) следует проводить в течение первых 24 часов пребывания в стационаре. Парентеральное питание начинают с 5-6 суток интенсивной терапии только при условии неадекватности энтерального питания в течение первых 3-4 суток.

Как рассчитать энергетическую потребность пациента? «Золотой» стандарт — непрямая калориметрия, но при ее недоступности могут использоваться методы расчета на основе величины основного обмена, определяемой по формулам Харриса — Бенедикта, с учетом активности и тяжести состояния пациента, а также простой расчет энергопотребления, основанный на средних показателях для разных категорий пациентов.

Говоря об энергетическом и субстратном обеспечении активности реабилитационных мероприятий, необходимо учитывать, что у перенесших инсульт измеренная скорость метаболизма в покое составляет 85% по сравнению с эталоном. Однако энергетическая ценность двигательной активности примерно в 1,25-1,5 раза выше.

Особенно это касается активности, связанной с движениями нижних конечностей. Поэтому неадекватное обеспечение НП может сыграть ключевую роль в невозможности реализации их реабилитационного потенциала. Поэтому так важно следить за питанием больных не только в блоке интенсивной терапии, но и на всех этапах реабилитации. Первые дни в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) мы не начинаем кормление со 100% объема пищи, а постепенно наращиваем объем:

- с 4-го дня (подострая фаза ОРИТ) необходимо постараться достичь 70% от расчетной величины калорий (белок — 1,3 г/кг/сут);

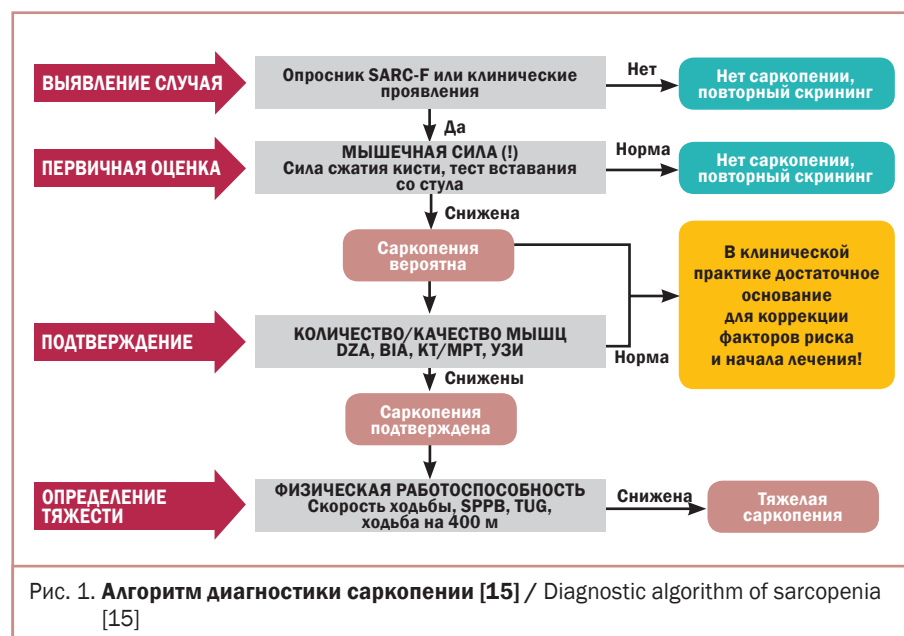


Рис. 1. Алгоритм диагностики саркопении [15] / Diagnostic algorithm of sarcopenia [15]



- в фазе постОРИТ — 125% от расчетной величины 30 ккал/кг/сут (белок — 1,5–2,0 г/кг/сут);

- в восстановительной фазе при переводе на реабилитацию — 35 ккал/кг/сут (2,0–2,5 г/кг/сут).

Сегодня для любого этапа ведения пациента, начиная с ОРИТ, существует выбор специализированного питания [12], причем ключевое значение имеют продукты парентерального питания, которые могут применяться как в стационаре, так и дома.

Питательная смесь для сипинга Нутридринк — 200 мл (упаковка содержит 12 г белка, 300 ккал, 13 витаминов, 15 минералов, омега-6 и омега-3 жирные кислоты в оптимальном соотношении) используется в качестве единственного источника питания (5–7 бутылочек в сутки) или дополнительного (1–3 бутылочки в сутки). Нутридринк можно применять у пациентов с сахарным диабетом и с дисфагией при добавлении загустителя. Важное правило, о котором надо заранее предупредить, — смесь следует пить маленькими глотками в течение 30 минут, чтобы не спровоцировать развитие диареи.

Второй вариант смеси для сипинга — Нутридринк компакт с пищевыми волокнами (12 г белка, 13 витаминов, 15 минералов, три вида пищевых волокон) подходит пациентам, нуждающимся в ограничении приема жидкости и с нарушениями функции кишечника. Правила применения пероральных смесей для сипинга прописаны в КР по неврологии экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма 2018 г. (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и в рекомендациях по питанию пожилых. Пути повышения эффективности НП — это ранняя диагностика нарушений питания, формирование и реализация индивидуальной программы НП, создание запаса лечебных смесей в ЛПУ, а также работа с пациентом и его родственниками, мотивационный коучинг.

*Татьяна Валериановна Новикова, медицинский менеджер направления интенсивной терапии и неврологии, медицинский отдел Департамента специализированного питания, лекция «Экономические аспекты НП пациентов с ОНМК»:*

— Почему НП так необходима пациентам с инсультом на этапах реабилитации? Нутритивная недостаточность — результат процессов катаболизма

в острой фазе инсульта и часто — несоответствия поступления и расхода питательных веществ на этапе реабилитации, что оказывает прямое влияние на структурно-метаболические и метаболические процессы в организме пациента.

Ишемия и гибель клеток мозга вызывают каскад нейротоксических реакций, сопровождаясь нарушением функций различных органов и систем [15] — сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, иммунной (лимфоидная ткань) и опорно-двигательной. Обеспечить организм достаточным количеством нутриентов для поддержания постоянства внутренней среды организма, его компонентного состава, метаболических и физиологических потребностей — важнейшая задача на всех этапах восстановления пациентов [12].

Все компоненты тела эквивалентны друг другу и на каждом из уровней взаимосвязаны между собой. Метаболическая дезорганизация приводит к нарушению работы различных органов и систем. Так, например, известно, что 20% массы тела составляют белки, в которых в среднем содержится 16% азота. Дефицит только 1 г азота (6,25 г белка) в условиях стрессового катаболизма критических состояний приводит к компенсаторному распаду 25 г мышечной массы и в дальнейшем формирует синдром приобретенной слабости, которая сохраняется годами. Показано, что при критических состояниях наибольшую клеточную массу теряют также печень и кишечник, сердце и почки, что в свою очередь сопровождается различными нарушениями работы этих органов и систем. Именно поэтому одной из приоритетных задач является обеспечение организма белком.

Синтез белка — достаточно энергоемкий процесс, поглощающий до 20% основного обмена, что требует доставки энергии за счет углеводов, жиров и др. [12]. Очевидно, что обеспечение организма макро- и микронутриентами поддерживает важные структурно-функциональные и метаболические процессы в организме.

Развитие нутритивной недостаточности не только оказывает негативное влияние на процесс восстановления, но и увеличивает затраты здравоохранения, поскольку возрастает количество осложнений, длительность пребывания в стационаре, затягиваются сроки выздоровления, повышается летальность [13].

Лечебное питание (ЛП) как неотъемлемый компонент лечебного процесса и профилактических мероприятий включает в себя пищевые рационы с установленным химическим составом и энергетической ценностью, состоящие из определенных продуктов, включая белковые композитные сухие смеси и витаминно-минеральные комплексы, том числе специализированных продуктов ЛП, а также лечебные продукты энтерального питания.

Рацион ЛП пациентов должен отвечать следующим характеристикам:

- соответствовать по энергетической ценности энергозатратам пациента с учетом половозрастных характеристик и уровня физической активности;

- обеспечивать соответствие химического состава ЛП физиологическим потребностям человека в макронутриентах (белках, жирах, углеводах) и микронутриентах (витаминах, макро- и микроэлементах).

НП (нутритивная поддержка, искусственное питание) — это процесс обеспечения организма полноценным питанием с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи (фортификация еды, энтеральное и парентеральное питание или их комбинация).

Компания «Нутриция» имеет широкий портфель специализированного питания для коррекции нутритивной недостаточности с учетом потребностей больных после инсульта:

- базовая линейка Нутризон (Nutrison) для введения питания через зонд или гастростому пациентам, которые в силу тяжести своего состояния не могут есть самостоятельно;

- специализированные продукты для зондового или перорального питания, предназначенные пациентам с сопутствующими заболеваниями или возможными осложнениями, например, с сахарным диабетом: Нутризон Эдванст Диазон, Нутризон Диазон НЕНР, с хроническими ранами и поражениями — Нутризон Эдванст Кубизон;

- питьевые продукты Нутридринк (Nutridrink) — сбалансированные смеси, позволяющие восполнять потребности организма в белке, калориях и необходимых нутриентах на всех этапах реабилитации;

- сухая смесь Нутризон Эдванст Нутридринк (Nutrison Advanced Nutridrink) для людей, которые хотят разнообразия в рационе, однако еще не могут съедать порции достаточного объема. Смесь помогает обогащать

**Цель — обеспечить организм всеми необходимыми питательными веществами в небольшом объеме**  
**Дополнительный прием пищи 1-2 раза в день**  
**Единственный источник 5-7 раз/сут**



**Подробнее о продуктах компании:**  
<https://nutricia-medical.ru/>

Рис. 2. Пероральное питание методом сипинга [предоставлено авторами] / Oral nutrition by sip feeding method [provided by the authors]

домашний рацион, позволяя варьировать объем порции, количество белка и калорий в ней в зависимости от схемы разведения;

- специализированные продукты Нутилис (Nutilis) — загустители еды и напитков для облегчения процесса глотания и снижения риска аспирации. Добавление загустителей Nutilis в пюреобразные продукты и жидкости делает их более плотными и комфортными для глотания, что помогает преодолеть сложности, связанные с затруднением глотания в постинсультном периоде, сделать акт глотания более безопасным, снизить риск обезвоживания и истощения.

Большинство продуктов компании Нутриция, например Нутридринк, содержит не только оптимальное количество белка, но и углеводов и жиров, а также пул из 13 витаминов и 15 минералов, которые обеспечивают все метаболические процессы для коррекции нутритивной недостаточности (рис. 2).

Отдельно стоит остановиться на продукте Нутризон Эдванс Диазон для пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе. Нутризон Эдванс Диазон характеризуется низким гликемическим индексом, содержит 100% легкоусвояемого соевого белка с низкой углеводной нагрузкой, что помогает снизить потребность в инсулине.

Почему неврологи не назначают специализированное питание? Часто врачи просто не знают о нем, а также недооценивают фармакологическую эффективность данных продуктов с точки зрения снижения затрат здравоохранения на лечение пациента.

Фармаэкономика — особая наука, оценивающая экономические затраты на лечение того или иного заболевания, это не поиск продуктов с низкой стоимостью, а расчет затрат и соотношение их с необходимостью достижения желаемых результатов и снижения в целом затрат здравоохранения. Экономически оправданное назначение специализированного питания приносит реальные доходы здравоохранению.

Ранее проведенная фармакоэкономическая оценка анализа эффективности, затрат, влияния на бюджет и упущенных возможностей нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в РФ показала [16], что использование методов НП независимо от тяжести состояния пациентов оказывает наибольшее

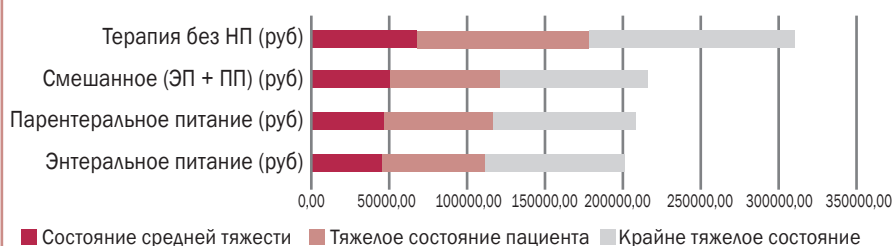
влияние на снижение суммарных затрат на их лечение (рис. 3).

Обратимся также к экономической эффективности применения модификации консистенции пищи с использованием сухих специализированных смесей Нутилис Клиар (Nutilis Clear®) у пациентов с постинсультной дисфагией. Польскими исследователями в 2020 г. был проведен анализ затрат здравоохранения при развитии аспирационных осложнений дисфагии (аспирационной пневмонии) на примере современного многофакторного метода исследования — фармакоэкономического моделирования в группах пациентов с использованием загустителя Нутилис Клиар (Nutilis Clear®) на основе ксантановой камеди и традиционного метода рутинной клинической практики (РКП) [14].

Чтобы проверить устойчивость результатов к подходу моделирования, были построены две модели: статическая (фиксированная модель простых уравнений, 8-недельный интервал длительности дисфагии) и динамическая (модель Маркова с возможным разрешением дисфагии в течение одного года). В обеих моделях оценивались общие затраты на лечение, государственные коммунальные услуги и клинические события (т. е. аспирация, аспирационная пневмония, смерть). Для каждой модели были рассчитаны коэффициенты прироста стоимости и полезности (ICUR), т. е. стоимость одного дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALY).

Исследователи предполагали, что Нутилис Клиар (Nutilis Clear®) предот-

**Расчет суммарных затрат на терапию пациентов разной степени тяжести с учетом трех сравниваемых методов НП (руб)**



**Результат анализа эффективности, анализа затрат, анализа влияния на бюджет и анализа упущенных возможностей: использование методов НП независимо от тяжести состояния пациентов оказывает наибольшее влияние на снижение суммарных затрат на лечение**

Рис. 3. Фармакоэкономический анализ проведения нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в РФ [16] / Pharmacoeconomic analysis of nutritional support in the conditions of modern healthcare in the Russian Federation [16]

вращает аспирацию, не влияя на продолжительность дисфагии. Результаты моделирования показали, что модификация консистенции воды и пищи с использованием Нутилис (Nutilus) наиболее эффективна по сравнению с РКП ведения пациентов. Терапия с использованием Nutilus Clear® (по сравнению с РКП) была ассоциирована с одним дополнительным годом жизни с поправкой на качество (QALY) и дополнительными расходами для государственного плательщика в обеих моделях. Коэффициенты прироста ICUR в статической и динамической моделях были почти в 7 раз ниже порога затрат [14]. Наибольший вклад в расходы внесла стоимость Nutilus Clear®. Наибольшая экономия была достигнута за счет снижения распространенности (в т. ч. расходов на лечение и др.) аспирационной пневмонии при применении Nutilus Clear®.

Исследователи пришли к выводу, что использование Nutilus Clear® является экономически эффективным с точки зрения здравоохранения, а также оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. На основе имеющихся доказательств применение продуктов специализированного питания, в том числе загустителей Nutilus Clear®, представляется экономически эффективным и оправданным в условиях российского здравоохранения. **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

- Foley N. C., Salter K. L., Robertson J., et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? *Stroke*. 2009. 40 (3): e66-e74. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518910.
- Bouziat S. D., Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. *J Nutr Metab*. 2011;2011:167898. doi: 10.1155/2011/167898.
- Puthucherry Z. A. An update on muscle wasting in ICU. *Signa Vitae*. 2017. 13-30-1.
- Троцюк Д. В., Медведев Д. С., Макаренко С. В., Юшкова И. Д., Лапотников А. В. Белково-энергетическая недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29629> (дата обращения: 22.10.2024).
- Trotskyuk D. V., Medvedev D. S., Makarenko S. V., Yushkova I. D., Lapotnikov A. V. Protein-energetic insufficiency in elderly and senile persons. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2020. No. 2. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29629> (date of reference: 22.10.2024).
- Российские клинические рекомендации по нутритивной поддержке у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. М., 2013. Russian clinical recommendations on nutritional support in patients with acute cerebral circulatory disorders. М., 2013. (In Russ.)
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2021-2022-2023 (01.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. Clinical Guidelines. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack in adults. 2021-2022-2023 (01.09.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)
- Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под ред. С. С. Петрикова, М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1166 с. Parenteral and enteral nutrition: national guide. ed. by S. S. C. Petrikov, M. Sh. Khubutia, T. S. Popova. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1166 P. (In Russ.)
- Bussell S. A., González-Fernández M. Racial disparities in the development of dysphagia after stroke: further evidence from the medicare database. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011. 92 (5): 737-742. doi: 10.1016/j.apmr.2010.12.005.
- De Waele E., Malbrain M. L. N. G., Spapen H. Nutrition in sepsis: a bench-to-bedside review. *Nutrients*. 2020. 12 (2): 395. doi: 10.3390/nu12020395.
- Su Y., Yuki M., Otsuki M. Prevalence of stroke-related sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020. 29 (9): 105092. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105092.
- Li Y., Hong M., Shi H. Premorbid sarcopenia and functional outcome after acute stroke: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2023. 32 (3): 330-338. doi: 10.6133/apjcn.202309\_32(3).0004.
- Луфт В. М., Афончиков В. С., Беликов В. Л. и др. Руководство по клиническому питанию. СПб.: Арт-Экспресс, 2023. 555 с. Luft V. M., Afonchikov V. S., Belikov V. L., et al. Manual on clinical nutrition. SPb.: Art-Express, 2023. 555 P. (In Russ.)
- Костюкевич О. И., Свиридов С. В., Рылова А. К. и др. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2017. 89 (12, вып. 2). Kostyukevich O. I., Sviridov S. V., Rylova A. K., et al. Nutritional insufficiency: from pathogenesis to modern methods of diagnostics and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017. 89 (12, vol. 2). (In Russ.)
- Pelczarska A., Jakubczyk M., Niewada M. The cost-effectiveness of food consistency modification with xanthan gum-based Nutilus Clear® in patients with post-stroke dysphagia in Poland. *BMC Health Services Research*. 2020. 20 (1). Article number: 552. DOI:10.1186/s12913-020-05411-2.
- Balch M. H. H., et al. Beyond the brain: the systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *Journal of stroke*. 2020. Т. 22. №. 2. С. 159
- Фармакоэкономический анализ проведения нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в России. Фармакоэкономика. 2013. Том 6. № 4. Pharmacoeconomic study of nutrition support in the conditions of current health care system in Russia. *Farmakoeconomika*. 2013. Vol. 6. No. 4. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

**Новикова Татьяна Валериановна**, медицинский менеджер, Департамент по работе с медицинским сообществом и выводу продуктов на рынок, Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»; Россия, 105120, Москва, 2-й Сыромятнинский пер., 1, Бизнес-центр «Дельта Плаза»; [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com)

**Чиркова Марина Витальевна**, редактор журнала «Лечащий Врач»; Россия, 123056, Москва, а/я 82; [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

#### Information about the authors:

**Tatyana V. Novikova**, Medical Manager Critical Care & Neurology Medical & Market Access Department SN Russia/AMEA, Nutricia Limited Liability Company; BC Delta Plaza, 1 2nd Syromyatnicheskii per, Moscow, 105120, Russia; [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com)

**Marina V. Chirkova**, editor of The Lechaschy Vrach journal; a/z 82 Moscow, 123056, Russia; [mara@osp.ru](mailto:mara@osp.ru)

Поступила/Received 15.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 05.11.2024

Принята в печать/Accepted 06.11.2024