

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 28 № 9 2025



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Гастропатии у детей, индуцированные НПВП
- Особенности диагностики и терапии внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*
- Редкий случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка
- Диагностика антифосфолипидного синдрома с дебютом в раннем возрасте
- Коклюш у детей в возрасте до 1 года

Актуальная тема

- Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника
- Комплексная дегустационная оценка продуктов энтерального питания
- Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли
- Синдром хронической усталости в практике терапевта

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

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 28 № 9 2025

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, 2025

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 — 24.09.2025 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 типографии ООО «МЕДИАКОЛОР»

Россия, 127273, Москва, Сигнальный проезд, дом 19, строение 1, этаж 7

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. 28 № 9 2025

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

© 2025 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 — 24.09.2025

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

Printed at the MEDIACOLOR printing house LLC

19 Signalny Proezd, building 1, floor 7, Moscow, 127273, 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

Редакционный совет

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

О. И. Аполихин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)

В. А. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Д. Р. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней имени академика Г. П. Руднева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Махачкала, Россия)

Е. Б. Башина, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. В. Бельмер, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. А. Бокова, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Болотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профилактики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия)

Н. И. Брико, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, академик Международной академии информатизации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Я. Венгеров, д.м.н., профессор кафедры 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)

А. Л. Вёрткин, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. В. Волигина, д.м.н., профессор кафедры нефрологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. А. Галлямова, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. А. Гелпе, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

И. В. Друк, 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)

М. И. Дубровская, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. М. Желтикова, д.б.н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Москва, Россия)

Н. В. Зильберберг, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург, Россия)

И. В. Зорин, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Оренбург, Россия)

С. Н. Зоркин, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения Национальный исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. Ю. Калинин, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

А. В. Караулов, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. Н. Кареткина, к.м.н., доцент кафедры 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)

Е. П. Карпова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Климова, д.м.н., профессор кафедры 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)

Н. Г. Колосова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. В. Колхир, д.м.н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, Москва)

Е. И. Краснова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

В. Н. Кузьмин, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Л. Кукушкин, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва, Россия)

О. С. Левин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

О. М. Лесняк, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

М. А. Ливзан, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

И. В. Маев, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. Ю. Майчук, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. А. Мельниченко, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. А. Мамедов, д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Д. Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор кафедры алергологии и клинической иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

С. Н. Мехтиев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

О. Н. Минушкин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессио-

нального образования Центральная государственная медицинская академия 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 Российский национальный 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 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. Л. 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. Неогода, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, 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. Нецаева, 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 алергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

Г. Е. Ройтберг, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО ИОПР РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Президент клиники АО «Медицина», Заслуженный врач Российской Федерации

Е. Б. Рудакова, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр 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 Российский национальный 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 Российский национальный 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. Торопцова, 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 Российский национальный 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. Шатохин, 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. Школьник, 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. Щербаков, 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. Щелпел, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), 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)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

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, Dag-estan 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 Russia (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

A. M. 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)

G. E. Roytberg, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, the Head of the Department of Therapy, General Practice and Nuclear Medicine at Pirogov Russian National Research Medical University, President of JSC "Medicina", The Honoured Physician of the RF, Winner of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of education

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 Natu-

ral 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 Propeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region

D. Yuschuk, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

V. Z. Jalalova, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

Лечащий Врач

Medical Journal

ТОМ 28 № 9 2025

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

Педиатрия. Неонатология

Pediatrics. Nephrology



- 8 Гастропатии у детей, индуцированные НПВП: случай язвенного кровотечения у ребенка на фоне приема кеторолака/ Н. К. Шумейко, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина, Н. Б. Серебровская, Т. И. Рычкова

- 8 **Gastropathies in children induced by NSAIDs: a case of ulcerative bleeding in a child taking ketorolac/** N. K. Shumeyko, O. V. Zaytseva, E. E. Lokshina, N. B. Serebrovskaya, T. I. Rychkova

- 14 Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* у детей в 2024 году/ Д. А. Занина, А. С. Митусова, Т. И. Бикметов, И. В. Зорин, Д. В. Нефедов

- 14 **Features of diagnosis and antibacterial therapy of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children in 2024/** D. A. Zanina, A. S. Mitusova, T. I. Bikmetov, I. V. Zorin, D. V. Nefedov

- 18 Редкий случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка — когда морфология определяет тактику лечения/ Л. Р. Климшина, И. Л. Никитина, Д. В. Рыжкова, А. А. Перминова, А. А. Сухоцкая, А. О. Плаксина, Л. Б. Митрофанова

- 18 **A rare case of congenital hyperinsulinism in a child — when morphology determines treatment tactics/** L. R. Klimshina, I. L. Nikitina, D. V. Ryzhkova, A. A. Perminova, A. A. Sukhotskaya, A. O. Plaksina, L. B. Mitrofanova

- 24 Редкий случай поздней диагностики антифосфолипидного синдрома с дебютом в раннем детском возрасте/ Л. В. Титова, М. Ю. Юрьева

24 A rare case of late diagnosis of antiphospholipid syndrome with onset in early childhood/ L. V. Titova, M. Yu. Yureva

30 Коклюш у детей в возрасте до 1 года/ Ю. В. Шерышева,
К. А. Сулейманова, Р. С. Аракельян, С. З. Яхьяева

30 Whooping cough in children under one year of age/ Yu. V. Sherysheva,
K. A. Suleimanova, R. S. Arakelyan, S. Z. Yahyaeva

Актуальная тема

Topical theme

36 Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника/ В. Т. Заркуа, А. М. Бен Аммар, Е. Э. Спирочкина

36 Cytokine therapy in combination treatment of colorectal cancer/
V. T. Zarkua, A. M. Ben Ammar, E. E. Spirochkina

42 Комплексная дегустационная оценка продуктов энтерального питания/ Ю. Р. Вараева, Е. А. Смирнова, А. В. Стародубова

42 A comprehensive study of organoleptic properties and taste characteristics/ Yu. R. Varaeva, E. A. Smirnova, A. V. Starodubova

51 Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли/
В. В. Смирнов, И. Д. Гурова

51 Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors/ V. V. Smirnov,
I. D. Gurova

61 Синдром хронической усталости в практике терапевта: распространенность, диагностика и ведение пациентов (обзор литературы)/ Л. А. Камышникова, А. А. Жердева

61 Chronic fatigue syndrome in the practice of a general practitioner: prevalence, diagnosis, and management of patients (literature review)/
L. A. Kamyshnikova, A. A. Zherdeva

Гастропатии у детей, индуцированные НПВП: случай язвенного кровотечения у ребенка на фоне приема кеторолака

Н. К. Шумейко¹ ✉

О. В. Зайцева²

Э. Э. Локшина³

Н. Б. Серебровская⁴

Т. И. Рычкова⁵

¹ Российский университет медицины, Москва, Россия, shumnatalia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>

² Российский университет медицины, Москва, Россия, olga6505963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

³ Российский университет медицины, Москва, Россия, elokshina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>

⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия, nserebrovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6278-9508>

⁵ Российский университет медицины, Москва, Россия, info@rosunimed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>

Резюме

Введение. Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г. для того, чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при длительном употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), от классической язвенной болезни. Широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов, с одной стороны, и необходимость их длительного или постоянного приема — с другой, обуславливают распространение НПВП-гастропатий. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению потребления нестероидных противовоспалительных препаратов в 2–3 раза каждые 10 лет. Ежегодно число принимающих нестероидные противовоспалительные препараты составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них делают это по назначению врача.

Цель работы. Статья посвящена одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии — язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и осложнениям в виде желудочно-кишечных кровотечений.

Результаты. Приведены данные по вопросам патогенеза, диагностики и лечения язвенных кровотечений у детей. Отмечается, что диагностика язвенных кровотечений базируется на совокупности клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных исследований. В статье приведены сведения о распространенности, значимых факторах в развитии заболевания; данные исследований, выявляющих связь между приемом лекарственных препаратов, в основном нестероидных противовоспалительных, и риском возникновения гастропатии с язвенным кровотечением, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. В статье показано, как они влияют на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Приводятся данные о возможности возникновения язвенного кровотечения на фоне приема данных лекарственных средств. В качестве демонстрации приведены данные собственного наблюдения авторов. В клиническом примере описан случай язвенного кровотечения у подростка, бесконтрольно принимающего нестероидные противовоспалительные препараты.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Шумейко Н. К., Зайцева О. В., Локшина Э. Э., Серебровская Н. Б., Рычкова Т. И. Гастропатии у детей, индуцированные НПВП: случай язвенного кровотечения у ребенка на фоне приема кеторолака. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 8–13. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.001>

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

Gastropathies in children induced by NSAIDs: a case of ulcerative bleeding in a child taking ketorolac

Natalia K. Shumeyko¹ ✉

Olga V. Zaytseva²

Evelina E. Lokshina³

Nadezhda B. Serebrovskaya⁴

Tatiana I. Rychkova⁵

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, shumnatalia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>

² Russian University of Medicine, Moscow, Russia, olga6505963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, elokshina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, nserebrovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6278-9508>

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, info@rosunimed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>

Abstract

Background. The term "NSAID-induced gastropathy" was proposed in 1986 to distinguish specific damage to the gastric mucosa caused by prolonged use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs from classic peptic ulcer disease. The widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), on the one hand, and the need for their prolonged or continuous use, on the other, contribute to the spread of NSAID-induced gastropathy. Currently, there is a trend toward a 2–3-fold increase in the consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs every 10 years. Each year, more than 300 million people take nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with only 1/3 of them doing so as prescribed by a doctor.

Objective. The article is devoted to one of the urgent problems of pediatric gastroenterology — peptic ulcer of the stomach and duodenum and complications in the form of gastrointestinal bleeding.

Results. Data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of ulcerative bleeding in children are presented. It is noted that the diagnosis of ulcerative bleeding is based on a combination of clinical manifestations, laboratory and instrumental studies. The article provides information on the prevalence, significant factors in the development of the disease, and research data showing a link between taking medications, mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of NSAID-induced gastropathy and ulcerative bleeding. The article shows how nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the course of peptic ulcer of the stomach and duodenum. Data on the possibility of ulcerative bleeding while taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs are presented. The authors' own observations are presented as a demonstration. A clinical example describes a case of ulcerative bleeding in a teenager taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs uncontrollably.

Keywords: children, peptic ulcer of the stomach and duodenum, ulcerative bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Shumeyko N. K., Zaytseva O. V., Lokshina E. E., Serebrovskaya N. B., Rychkova T. I. Gastropathies in children induced by NSAIDs: a case of ulcerative bleeding in a child taking ketorolac. *Lechaschi Vrach.* 2025; 9 (28): 8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.001>

Conflict of interests. Not declared.

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) — наиболее распространенные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данные мировой статистики за последние годы показывают, что язвенная болезнь (ЯБ) встречается у 7–14% взрослого населения экономически развитых стран, возросла доля ее осложнений (кровотечений, перфораций, стенозов и др.) [1].

В Российской Федерации распространенность ЯБ у детей в последнее десятилетие снизилась в 1,5 раза и составляет 1,1–1,5 на 1000 детского населения. В структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей ЯБ составляет 7–12%, встречается в 7 раз чаще в школьном возрасте и в 2 раза чаще среди жителей крупных городов. ЯБДК диагностируется в 3–4 раза чаще, чем ЯБЖ. Дуоденальная локализация язвенного дефекта отмечается в 81–87% случаев, из них постбульбарная — в 2,4–2,8%, желудочная локализация — в 11–13%, двойная локализация — в 4–6% случаев [2, 3]. ЯБЖ выявляется у 2 из 10 000 детей (в 8 раз реже, чем ЯБДК). ЯБЖ и ЯБДК преимущественно встречаются у детей старше 7 лет. Единичные случаи обнаружения язв в дошкольном и раннем возрасте чаще относятся к симптоматическим язвам [4]. В последние годы наблюдается значительное омоложение гастродуоденальной патологии у детей, увеличение частоты деструктивных процессов, быстрое прогрессирование морфологических изменений [5].

В настоящее время решающая роль в развитии ЯБ отводится *Helicobacter pylori*. Следует отметить, что у детей, в отличие от взрослых, инфицирование *H. pylori* намного реже сопровождается изъязвлением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным S. Koletzko, у детей с симптоматической хеликобактерной инфекцией, ЯБ была диагностирована менее чем в 5% случаев у пациентов до 12 лет и лишь у 10% подростков [6]. Кроме того, значительное место в спектре заболеваний пищеварительной системы занимают поражения, развивающиеся в результате приема лекарственных препаратов (ЛП). К ним, в частности, относится развитие гастропатии и язв желудка на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основными показаниями к назначению которых являются воспалительные процессы различной природы и локализации, боль, лихорадка. НПВП относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств (ЛС). Ежедневно в мире свыше 30 млн человек принимают НПВП как обезболивающие или противовоспалительные и антиагрегантные средства [7]. Традиционные НПВП являются неселективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ), которые ингибируют как ферменты ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. При этом ингибирование ЦОГ-1 нарушает цитопротекцию желудка и агрегацию тромбоцитов; поэтому блокирование фермента ЦОГ-1 может привести к боли в животе, раздражению слизистой желудка и язвам ЖКТ [8].

Ингибирование ЦОГ-2 связано с противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием; при этом селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают желудочно-кишечную токсичность, связанную с НПВП [9].

Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г. для того, чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни. Широкое применение НПВП, с одной стороны, и необходимость их длительного или постоянного приема — с другой, обуславливают распространение НПВП-гастропатий. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2-3 раза каждые 10 лет. Число ежегодно принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них делают это по назначению врача [10-12].

Данные последних исследований показывают, что эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ отмечается у 20-40% пациентов, регулярно принимающих НПВП [13]. При приеме НПВП могут поражаться практически любые отделы пищеварительного тракта, от пищевода до прямой кишки. Наиболее часто эти препараты оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ развивается в 6 раз чаще, особенно у детей младшего возраста, включая ЯБ и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) [14]. Эти поражения получили собственное название: «гастропатия, индуцированная НПВП». Даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов (перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), которые в 5% случаев могут представлять серьезную угрозу для жизни. Описаны наблюдения, когда НПВП рассматривались в качестве провоцирующего фактора, предшествующего развитию неспецифического язвенного колита или эозинофильного колита. Описано возникновение ректальных язв и стриктуры при введении этих препаратов в виде свечей. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения этих ЛС [15].

Так, частота побочных явлений со стороны органов ЖКТ при лечении пироксикамом составляет 36%, индометацином — 31%, диклофенаком — 31%, напроксеном — 28%, ибупрофеном — 20%. По риску развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ все НПВП разделяют на 3 группы:

- первая — с низкой степенью риска: роксикоксид (целикоксид), нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, диклофенак;
- вторая — со средней степенью риска: фенпрофен, ацетилсалициловая кислота, напроксен, сулиндак;
- третья — с высокой степенью риска: индометацин, пироксикам, кетопрофен, кеторолак, бутадиян [16].

Следствием бесконтрольного приема НПВП оказывается высокая частота возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений, спектр которых достаточно широк и варьирует от легкой диспепсии до развития эрозий и пептических язв. Так, при использовании НПВП более 6 недель гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [17].

У 30-40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. Основным механизмом развития эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки ЖКТ связан с блокированием синтеза простагландинов (ПГ) НПВП. Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению синтеза слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки желудка от агрессивных факторов желудочного сока. НПВП

обладают способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки слизистой оболочки, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер и вызывая обратную диффузию ионов водорода, и оказывая прямое контактное повреждающее действие на клетки покровного эпителия. Ульцерогенное действие ЛП может быть различным в зависимости от вида ЛП. Одни усиливают кислотно-пептическую агрессию желудочного сока, другие способствуют гиперплазии G-клеток слизистой оболочки.

В механизме развития деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП лежат процессы перекисного окисления липидов с накоплением в тканях свободных радикалов. Повышается синтез лейкотриенов, которые вызывают локальное воспаление и токсическое повреждение слизистой оболочки желудка, отмечается адгезия и хемотаксис активных нейтрофилов на эпителиоцитах, повреждается микроциркуляторное русло в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [18].

При длительном приеме НПВП происходят морфологические изменения слизистой оболочки желудка, такие как эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ЖКК, перфорация. ЖКК — это жизнеугрожающее состояние, опасность которого заключается в том, что на ранних стадиях или при небольших объемах кровопотери пациент может не испытывать никаких симптомов. Это связано с отсутствием болевых рецепторов на слизистой оболочке органов пищеварительного тракта: кровь проходит через него так же, как и жидкая пища. ЖКК занимают пятое место по распространенности в гастроэнтерологической практике после аппендицита, панкреатита, холецистита (острого и хронического) и ущемления грыжи. Их обнаруживают у 9% больных при экстренном обращении в хирургический стационар. Проявиться ЖКК может в любом возрасте [19, 20].

Лечение НПВП-гастропатий является сложной задачей. В настоящее время для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получающих НПВП, наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол, эзомепразол). Однако успех терапии язвенных ЖКК заключается в сочетании эндоскопического гемостаза с адекватной медикаментозной терапией, базисными препаратами которой являются ИПП. Наиболее эффективным эндоскопическим способом остановки кровотечения является клипирование кровоточащего сосуда и аргонплазменная коагуляция. Другие методы эндоскопической остановки кровотечения, такие как использование полисахаридной гемостатической системы, электрокоагуляция, обкалывание язвы гипертоническим раствором эпинефрина, должны использоваться в комбинации с основными методами. В ряде случаев выбирается комбинированный эндоскопический гемостаз, сочетающий инъекционное введение в края язвы адреналина и спирт-новокаиновой смеси с аргонплазменной или диатермокоагуляцией [21, 22].

Использование высоких доз ИПП после эндоскопического гемостаза уменьшает риск повторных ЖКК и улучшает клиническое течение у пациентов с язвенной болезнью. Адывантное использование высоких доз ИПП при эндоскопической остановке кровотечений было одобрено и рекомендовано несколькими консенсусами, а также подтверждено рядом метаанализов, в которых было показано достоверное снижение риска рецидива кровотечения и смертности от ЖКК при использовании ИПП [23, 24]. Для остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ важным условием является уровень внутрижелудочного

$\text{pH} \geq 6$, так как только при таком уровне происходит агрегация тромбоцитов и уменьшается риск рецидива кровотечения [25]. Кроме того, желательны не только достижение этого уровня pH, но и поддержание его на постоянном уровне в течение длительного времени, введение ЛС обеспечивает повышение pH в полости желудка, что ингибирует разрушение фибрина соляной кислотой, способствует образованию сгустка и уменьшению геморрагических осложнений [26].

При язвенных кровотечениях показано внутривенное введение ИПП — болюсно, затем капельно с последующим переходом на пероральный прием.

Согласно современным рекомендациям, все пациенты, перенесшие язвенное кровотечение, должны тестироваться на наличие инфекции *H. pylori* и в случае ее обнаружения получать эрадикационную терапию [27]. В этой связи поддерживающая терапия ИПП должна продолжаться длительно, по крайней мере до получения положительных результатов эрадикации [28].

Эндоскопическая остановка кровотечения является золотым стандартом лечения пациентов с язвенным кровотечением, позволяющим достичь устойчивого гемостаза в 82–92% случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 17,5 года, подросток. Доставлен в стационар по экстренным показаниям с жалобами на боли в животе, слабость, головокружение, черный цвет стула. Заболел 05.01.2025 г., когда появились резкие боли в животе, тошнота, слабость, потемнение в глазах. Стул был 2 раза, кашицеобразный, черного цвета. Из анамнеза: 06.12.2024 г. мальчику была проведена операция по поводу гипоспадии (уретропластика). В стационаре для снятия боли в области операционного вмешательства получал НПВП. После выписки из стационара дома для снятия болевого синдрома в течение месяца ежедневно самостоятельно принимал от 20 до 30 мг кеторолака.

5 января 2025 г. в 8:00 появились резкие боли в животе. С клиническими проявлениями ЖКК бригадой скорой помощи мальчик был доставлен в реанимационное отделение ДГКБ св. Владимира. При поступлении состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена ЖКК. Жалуется на слабость, вялость, головокружение. Температура — $36,6^{\circ}\text{C}$. Масса тела — 95 кг. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые чистые, бледные. Дыхание самостоятельное, везикулярное, 18 вдохов в мин. Тоны сердца звучные, ритм не нарушен. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 уд./мин, артериальное давление — 140/85 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастриальной и мезогастральной областях. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Рвоты нет. Стул в последний раз был 05.01.2025 г., два раза, кашицеобразный, черного цвета. Мочеиспускание не нарушено, безболезненное. Послеоперационная рана в области полового члена без признаков воспаления.

При поступлении в отделение реанимации проведено обследование

Общий клинический анализ крови: гемоглобин — 103 г/л, эритроциты — $3,51 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 31,2%, тромбоциты — $173 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $12,54 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий белок — 58,40 г/л, мочевина — 15,05 ммоль/л, альбумин — 38,30 г/л, С-реактивный белок (СРБ) — 1,30 мг/л, тромбиновое время — 21,1 с, фибриноген — 0,25 г/л.

Общий клинический анализ мочи: белок — 0,1 г/л, лейкоциты — 35–40, эритроциты — 5–6 в поле зрения, много слизи, мало бактерий.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без эхопризнаков структурных изменений визуализированных фрагментов органов на момент осмотра. Без эхо-признаков свободного выпота в исследованных фрагментах брюшной полости на момент осмотра.

Рентгенография брюшной полости — на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости газонаполнение петель кишечника неравномерное, пониженное. Патологические уровни жидкости и свободный газ в брюшной полости не определяются.

ЭКГ — синусовый ритм (82–95 уд./мин). Нормальное направление электрической оси сердца. Атриовентрикулярное проведение на верхней границе нормы ($\text{PQ} = 0,18$ с). Неспецифические нарушения процессов реполяризации миокарда.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с наркозом 06.01.2025 г. — просвет пищевода на всем протяжении не изменен. Слизистая пищевода во всех отделах бледно-розовая, гладкая. Кардия расположена и сформирована правильно, смыкается полностью.

В желудке — умеренное количество слизи со следами солянокислого гематина. Слизистая желудка во всех отделах бледно-розовая. Привратник свободно проходит. Луковица двенадцатиперстной кишки без видимой деформации. В нижней трети визуализируется сгусток крови. После отмывания сгустка визуализируется язвенный дефект с неровными краями, размером до 1,0 см, дно покрыто фибрином. В центре язвы имеется эрозированный сосуд, из которого отмечается подтекание алой крови. Слизистая постбульбарных отделов бледно-розовая. Проведен комбинированный гемостаз с коагуляцией эрозированного сосуда и введением в область язвенного дефекта 30,0 мл раствора «Гемоблок». В результате динамического осмотра данных за активное кровотечение не выявлено.

Заключение: единичная активная язва луковицы двенадцатиперстной кишки с кровотечением (Forest Ib), состояние после комбинированного эндоскопического гемостаза.

Медикаментозная терапия: проводилась инфузионная терапия. Внутривенно болюсно введено 80 мг ИПП (омепразол), затем внутривенно через дозатор — 80 мг/сутки в течение 5 дней с переходом на пероральный прием омепразола.

Несмотря на лечение сохранялась мелена, умеренные боли в животе.

09.01.2025 г. была проведена повторная ЭГДС. Пищевод не изменен. В желудке — умеренное количество слизи. Слизистая бледно-розовая. В просвете двенадцатиперстной кишки незначительное количество жидкого содержимого, прокрашенного солянокислым гематином. Слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки умеренно отечна, очагово гиперемирована. Визуализирован язвенный дефект с неровными краями, размером до 1,0 см, дно покрыто фибрином. Подтекания алой крови не отмечается. Проведен комбинированный гемостаз с применением аргонплазменной коагуляции в месте возможного рецидива кровотечения и введением в область язвенного дефекта 30,0 мл раствора «Гемоблок». Результат Нр-теста ВЮНИТ. Экспресс-тест хеликобактер пилори UFT300 из антрума (–).

На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось, он был переведен в гастроэнтерологическое отделение, где лечение продолжилось — омепразол 40 мг × 2 раза, алгелдрат + магнезия гидроксид 10,0 мл × 3 раза, тримебутин 200 мг × 3 раза, ребамипид 100 мг × 3 раза в день.

На фоне терапии отмечена положительная динамика течения заболевания. Мальчик был выписан домой под наблюдение гастроэнтеролога с рекомендациями продолжить лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе НПВП, особенно для длительной терапии, например в послеоперационном периоде, или при ранее выявленных данных о нежелательных явлениях при использовании НПВП необходимо учитывать селективность препарата, которая влияет на токсичность. К НПВП с коротким периодом полувыведения (1-2 часа) относят ибупрофен и диклофенак, которые переносятся значительно лучше, чем другие. Необходимо также учитывать, что эффективность и безопасность напрямую зависят от дозы ЛС. Так, эффект ЛП будет наивысшим при применении рекомендованных доз, а токсичность существенно возрастет при увеличении дозы.

Наиболее безопасными и эффективными НПВП в педиатрической практике считаются парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен. Быстрые метаболизм и экскреция могут объяснить более низкую токсичность ибупрофена по сравнению с некоторыми другими НПВП. В крупном рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 84 192 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, продемонстрировано, что риск возникновения серьезных побочных эффектов при использовании ибупрофена не выше, чем при применении парацетамола [29]. Кроме того, исследования последних лет демонстрируют наилучшую среди традиционных НПВП толерантность к ибупрофену, в том числе у маленьких детей даже при передозировке.

Наш пациент в послеоперационном периоде нуждался в безопасном и эффективном ЛС с противовоспалительной и обезболивающей активностью. Анальгезирующий и противовоспалительный эффект ибупрофена выраженнее, чем у парацетамола, за счет блокады ЦОГ как в центральной нервной системе, так и в очаге воспаления. Ибупрофен уменьшает продукцию медиаторов острой фазы и проявляет двойное болеутоляющее действие: периферическое и центральное. Парацетамол обладает только центральным действием [30]. Именно поэтому ибупрофену отдается предпочтение при болях воспалительного характера.

В настоящее время представлен широкий выбор препаратов на основе ибупрофена. К препаратам выбора в педиатрической практике следует отнести препарат Нурофен® для детей, завоевавший репутацию надежного и безопасного средства на протяжении более чем 50-летней истории. При выборе НПВП для ребенка необходимо учитывать не только эффективность и безопасность ЛС, но также обращать внимание на удобство его применения, наличие различных детских лекарственных форм для всех возрастных групп. Преимущество оригинального препарата ибупрофена — Нурофен® для детей состоит в широкой линейке разных форм ибупрофена для детей. Так, в зависимости от возраста ребенка применяют суспензию ибупрофена (100 мг в 5 мл) с 3 мес до 12 лет, с 6 лет — таблетки (200 мг), с 12 лет возможно назначение Нурофен® 12+ (ибупрофен натрия дигидрат 256 мг, что соответствует дозе ибупрофена 200 мг). **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. Волевач Л. В., Нафикова А. Ш., Габбасова Л. В., Сарсенбаева А. С. Язвенная болезнь. Факторы, влияющие на качество жизни: Монография. М-во образования и науки РФ, БГМУ. Тамбов: Консалтинговая компания Юком, 2019. 100 с. ISBN 978-5-4480-0237-3. <https://ukonf.com/doc/mon.2019.11.01.pdf>.

2. Volevach L. V., Nafikova A. Sh., Gabbasova L. V., Sarsenbaeva A. S. Peptic ulcer disease. Factors affecting quality of life: Monograph. Ministry of Education and Science of the Russian Federation, BSMU. Tambov: Yukom Consulting Company, 2019. 100 p. ISBN 978-5-4480-0237-3. <https://ukonf.com/doc/mon.2019.11.01.pdf>. (In Russ.)

2. Мельникова И. Ю., Новикова В. П. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Детская гастроэнтерология: практическое руководство. Под ред. И. Ю. Мельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 233. <http://www.rosmedlib.ru/book/>. ISBN 9785970443385.html.
- Melnikova I. Yu., Novikova V. P. Peptic ulcer disease of the stomach and duodenum. In: Pediatric Gastroenterology: A Practical Guide. Edited by I. Yu. Melnikova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. P. 233. <http://www.rosmedlib.ru/book/>. ISBN 9785970443385.html. (In Russ.)
3. Корниченко Е. А., Шабалов Н. П., Эрман Л. В. Заболевания органов пищеварения. В кн.: Детские болезни: в 2 т. 8-е изд. СПб: Питер, 2017. Т. 1. С. 585-796. <https://www.gastroscan.ru/literature/153/>.
- Kornichenko E. A., Shabalov N. P., Erman L. V. Diseases of the digestive system. In: Children's diseases: in 2 vols. 8th ed. St. Petersburg: Piter, 2017. Vol. 1. Pp. 585-796. <https://www.gastroscan.ru/literature/153/>. (In Russ.)
4. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. проф. Н. П. Шабалова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 792 с. Pediatric Gastroenterology: A Guide for Physicians. Edited by Prof. N. P. Shabalov. 3rd edition, revised and expanded. Moscow: MEDpress-inform, 2019. 792 pp. (In Russ.)
5. Бельмер С. В. Перспективы детской гастроэнтерологии. Перспективы медицины. Практика педиатра. 2013. Март-апрель. С. 7-10. literature/authors/6444.
- Belmer S. V. Prospects for pediatric gastroenterology. Prospects for medicine. Pediatric practice. 2013. March-April. pp. 7-10. literature/authors/6444. (In Russ.)
6. Koletzko S., Richy F., Bontems P., et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. Gut. 2006; 55 (12): 1711-1716. DOI: 10.1136/gut.2006.091272.
7. Brooks P. M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. Br. J. Rheumatol. 1998; 37: 1265-1271. DOI: 10.1093/rheumatology/37.12.1265.
8. Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J. A., Vane J. R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96 (13): 7563-7568. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7563.
9. Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L., Simon L. S., Pincus T., Whelton A., et al. GS: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000; 284 (10): 1247-1255. DOI: 10.1001/jama.284.10.1247.
10. Васильев Ю. В. Нестероидная гастропатия. Лечащий врач. 2004; 7: 6-10.
- Vasilyev Yu. V. Nonsteroidal gastropathy. Attending Physician. 2004; 7: 6-10.
11. Каратеев А. Е. Рецидивирование гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2003; 5: 74-78. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29398>.
- Karateev A. E. Recurrence of gastropathies associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Terapevticheskii arkhiv. 2003; 5: 74-78. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29398>. (In Russ.)
12. Hawkey C. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastroenterology. 2000; 119 (2): 521-535. DOI: 10.1053/gast.2000.9561.
13. Андрущенко В. А., Романова А. С. НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные кровотечения у детей младшего возраста. Российский педиатрический журнал. 2024; 27: 14, Приложение 1. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S1j>.
- Andrushchenko V. A., Romanova A. S. NSAID-associated gastrointestinal bleeding in young children. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. 2024; 27: 14, Appendix 1. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S1j>. (In Russ.)
14. Fries J. F., Williams C. A., Bloch D. A., Michel B. A. Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk models. Am. J. Med. 1991; 91: 212-222. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90118-h.

15. Lichtenstein D. R., Syngal S., Wolfe M. M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 518. DOI: 10.1002/art.1780380103.
16. Чирко М. М. Нестероидные противовоспалительные средства и гастродуоденопатии. Рецепт. 2004; 4: 33-39.
Chirko M. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroduodenopathy. *Retsept.* 2004; 4: 33-39. (In Russ.)
17. Маев И. В., Лебедева Е. Г. Терапия гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Справочник поликлинического врача. 2011; 3: 26-31. *MEDICAL SCIENCES / Colloquium-journal.* 2020; 10 (62). УДК: 61.616.616.3.
Maev I. V., Lebedeva E. G. Treatment of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients. *Handbook for polyclinic physicians.* 2011; 3: 26-31. *MEDICAL SCIENCES. Colloquium-journal.* 2020; 10 (62). UDC: 61.616.616.3. (In Russ.)
18. Жмуров Д. В., Парфентева М. А., Семенова Ю. В., Рубцов Д. А., Осинский В. А. НПВС-ассоциированная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. *Colloquium-journal.* 2020; 11 (63). DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11641.
Zhmurom D. V., Parfenteva M. A., Semenova Yu. V., Rubtsov D. A., Osinsky V. A. NSAID-associated gastric and duodenal ulcer disease. *Colloquium-journal.* 2020; 11 (63). DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11641. (In Russ.)
19. Нижегородцев А. С. Кровотечение желудочно-кишечное — симптомы и лечение. Методическое пособие. 2021.
Nizhegorodtsev A. S. Gastrointestinal bleeding: symptoms and treatment. *Methodological guide.* 2021. (In Russ.)
20. Горбашко А. И. Острые желудочно-кишечные кровотечения. М.: Медицина, 2016. 240 с.
Gorbashko A. I. Acute gastrointestinal bleeding. Moscow: Medicine, 2016. 240 p. (In Russ.)
21. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики. Фарматека. 2011; 2: 32-39.
Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A., Oganesyanyan T. S. Diagnosis and treatment of non-variceal bleeding from the upper gastrointestinal tract: a general practitioner's perspective. *Pharmateka.* 2011; 2: 32-39. (In Russ.)
22. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Гончаренко А. Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. Мед. вест. МВД. 2013; 3: 9-14.
Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T., Goncharenko A. Yu. Pharmacotherapeutic aspects of proton pump inhibitor use. *Med. vest. MVD.* 2013; 3: 9-14. (In Russ.)
23. Bardou M., Toubouti Y., Benhabrou-Brun D., et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 677-686. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02391.x.
24. Leontiadis G. I., Sharma V. K., Howden C. W. Withdrawn: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12 (5): CD002094. DOI: 10.1002/14651858.CD002094.pub4.
25. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Андреев Н. Г. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений с позиций терапевта. Трудный пациент. 2014, 6 (12): 32-37.
Kucheryavyy Yu. A., Andreev D. N., Andreev N. G. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding from the perspective of a therapist. *Trudnyi patsient.* 2014, 6 (12): 32-37. (In Russ.)
26. Маев И. В., Цуканов В. В., Третьякова О. В. и др. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений. Фарматека. 2012; 2: 56-59.
Maev I. V., Tsukanov V. V., Tretyakova O. V., et al. Therapeutic aspects of treating ulcerative bleeding. *Farmateka.* 2012; 2: 56-59. (In Russ.)
27. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 101-113. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009.
28. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. Фарматека. 2014; 2: 47-53.
Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N. Gastrointestinal bleeding: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Farmateka.* 2014; 2: 47-53. (In Russ.)
29. Lesko S. M., Mitchell A. A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *Jama.* 1995; 273 (12): 929-933.
30. Chandrasekharan N. V., Dai H., Roos K. L., et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (21): 13926-13931. DOI: 10.1073/pnas.162468699

Сведения об авторах:

Шумейко Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; shumnatalia@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; olga6505963@yandex.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; elokshina@yandex.ru

Серебровская Надежда Борисовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; nserebrovskaya@yandex.ru

Рычкова Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; info@rosunimed.ru

Information about the authors:

Natalia K. Shumeyko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, 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; shumnatalia@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, 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; olga6505963@yandex.ru

Evelina E. Lokshina, Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, 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; elokshina@yandex.ru

Nadezhda B. Serebrovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, 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; nserebrovskaya@yandex.ru

Tatiana I. Rychkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, 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; info@rosunimed.ru

Поступила/Received 10.07.2025

Поступила после рецензирования/Revised 11.08.2025

Принята в печать/Accepted 16.08.2025

Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* у детей в 2024 году

Д. А. Занина¹

А. С. Митусова²

Т. И. Бикметов³ ✉

И. В. Зорин⁴

Д. В. Нефедов⁵

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, dzanina175@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0195-7172>,

² Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, mitusova-01@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9352-221X>

³ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, TimurBicmet@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5039-3957>

⁴ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, zorin2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>

⁵ Детская областная клиническая больница, Оренбург, Россия, d.v.nefedov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0642-7490>

Резюме

Введение. В 2024 году наблюдался заметный рост случаев микоплазменной внебольничной пневмонии у детей. Некоторые исследования показывают, что распространенность инфекции, вызванной частично антибиотикорезистентной к макролидам *Mycoplasma pneumoniae*, возросла на 30% по сравнению с предыдущими годами. Этот рост может быть связан с широким применением антибиотиков такого ряда, как макролиды (азитромицин и кларитромицин), в условиях пандемии COVID-19. Микоплазменная инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, остается одной из актуальных проблем педиатрии, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности и изменяющегося климата инфекционных заболеваний. С каждым годом фиксируется увеличение числа случаев микоплазменной внебольничной пневмонии, что требует более тщательного внимания к данной проблеме со стороны медицинского сообщества. С увеличением числа случаев микоплазменной инфекции также наблюдается распространение антибиотикорезистентных штаммов. Это создает серьезные проблемы для лечения, поскольку стандартные антибактериальные препараты становятся менее эффективными. Исследования показывают, что устойчивость к макролидам, которые традиционно использовались для лечения этой инфекции, возросла на 15-20% за два года. Симптомы микоплазменной инфекции, такие как кашель, высокая температура и утомляемость, часто перекрываются с другими острыми заболеваниями дыхательных путей. Это создает трудности в ранней диагностике.

Цель работы. Определить особенности распространения и диагностики микоплазменной внебольничной пневмонии у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено на кафедре поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе территориальных детских поликлиник № 3 и № 6 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница» Оренбурга. Был проведен анализ амбулаторных карт пациентов с подтвержденной микоплазменной внебольничной пневмонией.

Заключение. Проблема распространения и диагностики микоплазменной инфекции у детей в 2024 году требует пристального изучения и активных действий со стороны медицинского сообщества. Растущий уровень антибиотикорезистентности и заболеваемости, стертая клиническая симптоматика вызывают трудности в дифференциальной диагностике пневмоний и обуславливают необходимость в улучшении осведомленности врачей по вопросам микоплазменной внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, дети, диагностика, пневмония, антибиотикорезистентность, стертая клиника, клинический случай, лечение, анализ, клиника

Для цитирования: Занина Д. А., Митусова А. С., Бикметов Т. И., Зорин И. В., Нефедов Д. В. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* у детей в 2024 году. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 14-17. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.002>

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

Features of diagnosis and antibacterial therapy of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children in 2024

Darya A. Zanina¹

Aleksandra S. Mitusova²

Timur I. Bikmetov³ ✉

Igor V. Zorin⁴

Dmitriy V. Nefedov⁵

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, dzanina175@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0195-7172>

² Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, mitusova-01@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9352-221X>

³ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, TimurBicmet@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5039-3957>

⁴ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, zorin2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>

⁵ Children's Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia, d.v.nefedov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0642-7490>

Abstract

Background. DIn 2024, there is a marked increase in cases of mycoplasma community-acquired pneumonia in children. Some studies show that the prevalence of infection caused partly by *Mycoplasma pneumoniae*, which is antibiotic-resistant to macrolides, has increased by 30% compared to previous years. This increase may be associated with the widespread use of antibiotics such as macrolides (azithromycin and clarithromycin) in the context of the COVID-19 pandemic. Mycoplasma infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* remains one of the urgent problems of pediatrics, especially in the context of growing antibiotic resistance and a changing climate of infectious diseases. An increase in the number of cases of mycoplasma community-acquired pneumonia is recorded every year, which requires more careful attention to this problem from the medical community. With an increase in the number of cases of mycoplasma infection, the spread of antibiotic-resistant strains is also observed. This creates serious problems for treatment, as standard antibacterial drugs become less effective. Studies show that resistance to macrolides, which have traditionally been used to treat this infection, has increased by 15-20% in two years. Symptoms of mycoplasma infection, such as cough, fever and fatigue, often overlap with other acute respiratory diseases. This creates difficulties for doctors in early diagnosis.

Objective. The purpose of the work was to determine the features of the spread and diagnosis of mycoplasma community-acquired pneumonia in children.

Conclusion. The problem of the spread and diagnosis of mycoplasma infection in children in 2024 requires close study and active action by the medical community. The growing level of antibiotic resistance and morbidity, erased clinical symptoms cause difficulty in the differential diagnosis of pneumonia and lead to improved awareness of doctors on mycoplasma community-acquired pneumonia issues.

Keywords: mycoplasma infection, children, diagnosis, pneumonia, antibiotic resistance, erased clinic, clinical case, treatment, analysis, clinic

For citation: Zanina D. A., Mitusova A. S., Bikmetov T. I., Zorin I. V., Nefedov D. V. Features of diagnosis and antibacterial therapy of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children in 2024. Lechaschi Vrach. 2025; 9 (28): 14-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.002>

Conflict of interests. Not declared.

Мycoplasma pneumoniae (МП) является самым мелким представителем свободно живущих и самореплицирующихся микроорганизмов, относящихся к домену *Bacteria*, типу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, порядку *Mycoplasmatales*, семейству *Mycoplasmataceae* и роду *Mycoplasma*. Это грамотрицательная бактерия веретенообразной формы, обладающая простым строением. Ее отличительной чертой является отсутствие клеточной стенки, что ведет к изменчивости формы клеток и устойчивости к антибиотикам [4]. Из-за маленького размера ее невозможно обнаружить с помощью световой микроскопии [6]. Одним из ключевых факторов вирулентности МП является ее способность к клеточной адгезии, которая проявляется уже через 24 часа после заражения, когда бактерия прикрепляется к эпителию дыхательных путей [1, 2]. Этот процесс

защищает микроорганизм от мукоцилиарного клиренса и считается началом болезни [8].

Микоплазменная пневмония характеризуется острым началом с субфебрильной температурой [3]. Для нее характерны катаральный синдром, слабая интоксикация и отсутствие дыхательной недостаточности, что приводит к позднему обращению к педиатру, в среднем через 7-8 дней после начала заболевания. Больные часто жалуются на першение в горле и сухой навязчивый кашель [5]. Изменения в легких происходят постепенно, аускультативно отмечают наличие ослабленного дыхания и мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов с преобладанием в зоне пневмонической инфильтрации [7]. Рентгенологические изменения в легких неспецифичны и могут проявляться в виде очаговой или сегментарной инфильтрации. В общем анализе крови отмечается редкий и умеренный лейкоцитоз [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе территориальных детских поликлиник № 3 и № 6 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница» Оренбурга.

Проведен анализ 100 амбулаторных карт пациентов, перенесших микоплазменную внебольничную пневмонию (МВП) в период с августа по октябрь 2024 года. Пациентов распределили на шесть возрастных групп в соответствии с классификацией периодов детского возраста [В. А. Доскин, Х. Келлер, Н. М. Мурасико, Р. В. Тонхова-Ямпольская, 1997 г.]:

1. 0-1 год (n = 10).
2. 1-3 года (n = 12).
3. 3-7 лет (n = 22).

4. 7-11 лет (n = 24).
5. 11-14 лет (n = 13).
6. 15-18 лет (n = 19).

Проведен анализ жалоб пациентов, анамнеза (включая эпидемиологические данные), клинической картины и антибиотикорезистентности МП.

Определение МП проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате «Амплификатор детектирующий ДТлайт 4S1» с использованием материала с задней стенки глотки. Сбор биологического материала проводился стерильным одноразовым аппликатором. Оборудование для проведения ПЦР: пластиковые или стеклянные контейнеры для образцов, стерильные ватные палочки для забора материала. Использовались два праймера, ДНК-полимераза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

МП была выявлена у 95% (n = 95) детей, в то время как в 5% случаев наблюдалась сочетанная инфекция МП и *Haemophilus influenzae* (n = 5).

В результате эпидемиологического исследования было установлено, что заражение МП происходило преимущественно в организованных детских коллективах. 34% случаев (n = 34) заражения МП произошло в детских садах, а 50% (n = 50) – в школах. Также были зарегистрированы случаи семейного заражения МП, составившие 11% (n = 11), и случаи с неизвестным контактом – 5% (n = 5).

При анализе клинических проявлений во всех возрастных группах установлено, что в 84% (n = 84) случаев МВП имела схожую симптоматику с острой респираторной вирусной инфекцией, а также стертую клиническую картину,

что затрудняло ее раннюю диагностику и своевременное лечение (табл.).

В группе детей в возрасте 0-1 года (n = 10) в течении заболевания преобладали катаральный и интоксикационный синдромы, выявленные у 100% (n = 10) и 50% (n = 5) пациентов соответственно.

В группе детей в возрасте от 1 года до 3 лет (n = 12) заболевание протекало с преобладанием катарального, интоксикационного и гипертермического синдромов, выявленных у 83% (n = 10), 41% (n = 5) и 50% (n = 6) пациентов соответственно.

В группе детей от 3 до 7 лет (n = 22) отмечалось преобладание катарального, гипертермического и интоксикационного синдромов у 86% (n = 19), 68% (n = 15) и 90% (n = 20) участников исследования соответственно.

В группе от 7 до 11 лет (n = 24) в клинической картине были выявлены катаральный, интоксикационный и гипертермический синдромы у 100% (n = 24), 90% (n = 21) и 60% (n = 14) детей соответственно.

В группе детей от 11 до 14 лет (n = 13) наблюдались катаральный, интоксикационный, гипертермический синдромы и синдром дыхательной недостаточности 1-й степени у 84% (n = 11), 100% (n = 13), 23% (n = 3) и 7% (n = 1) больных соответственно.

В группе подростков от 15 до 18 лет (n = 19) также преобладал катаральный синдром у 89% (n = 17), тогда как интоксикационный и гипертермический наблюдались у 26% (n = 5) из них.

По результатам микробиологического исследования у 15% (n = 15) детей была отмечена резистентность к макролидам. У 85% (n = 85) сохранялась чувствитель-

ность к макролидам, таким как азитромицин и кларитромицин.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 8 лет.

Анамнез жизни: от первой беременности, первых срочных родов. Рос и развивался по возрасту. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощены. Профилактические прививки – в соответствии с национальным календарем.

Анамнез заболевания: заболел остро 21.09.2024 г., когда температура повысилась до 37,3 °С, затем присоединился кашель. Лечились самостоятельно: Синекод – по 10 мл 2 раза в день, умифеновир – 100 мг 2 раза в день.

27.09.2024 г. обратились в ГАУЗ «ДГКБ» Оренбурга.

Соматический статус: состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного и катарального синдромов. Кожные покровы физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Пальпируемые лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, не спаяны. Задняя стенка глотки, язычок, миндалины, нёбные дужки не гипертрофированы. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Аускультативно слева снизу выслушивается ослабленное дыхание. Перкуторно границы сердца соответствуют возрастной норме, аускультативно тоны ясные, ритмичные. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

28.09.2024 г. При проведении ПЦР в материале с задней стенки глотки была обнаружена ДНК *M. pneumoniae*.

Рентгенологически была верифицирована левосторонняя сегментарная (S4) пневмония. Сформулирован клинический диагноз: «Внебольничная левосторонняя сегментарная (S4) пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 0-й степени».

Назначено лечение: азитромицин (250 мг) 3 раза в день. После трех дней лечения сохранялись эпизоды субфебрильной, фебрильной температуры, в связи с чем назначен кларитромицин (250 мг) 2 раза в день, на второй день после назначения которого появилась положительная динамика: субъективное уменьшение кашля, купирование температуры. Полное выздоровление наступило на 12-е сутки.

Таблица. **Клинические синдромы микоплазменной пневмонии у детей [таблица составлена авторами] / Clinical syndromes of mycoplasma pneumonia in children [table compiled by the authors]**

Группы Общее число детей – 100	Катаральный синдром	Интоксикацион- ный синдром	Гипертермиче- ский синдром	Синдром дыхательной недостаточности
0-1 год (n = 10)	100% (n = 10)	50% (n = 5)	–	–
1-3 года (n = 12)	83% (n = 10)	41% (n = 5)	50% (n = 6)	–
3-7 лет (n = 22)	86% (n = 19)	90% (n = 20)	68% (n = 15)	–
7-11 лет (n = 24)	100% (n = 24)	90% (n = 21)	60% (n = 14)	–
11-14 лет (n = 13)	84% (n = 11)	100% (n = 13)	23% (n = 3)	7% (n = 1)
15-18 лет (n = 19)	89% (n = 17)	26% (n = 5)	26% (n = 5)	–

Особенности данного клинического случая заключаются в стертой клинической картине, отсутствии гипертермического синдрома и дыхательной недостаточности, а также антибиотикорезистентности к азитромицину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема распространения внебольничной микоплазменной пневмонии в 2024 году в детских коллективах, характеризовавшейся медленно прогрессирующими изменениями со стороны легких, слабовыраженными симптомами интоксикации, стертой клинической симптоматикой, отсутствием выраженных изменений в гемограмме, вызывала трудности в проведении дифференциальной диагностики, что обуславливает необходимость улучшения осведомленности врачей по вопросам внебольничной микоплазменной пневмонии. **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

- Смирнов А. И., Романов С. В., Долгова О. И. Тенденции заболеваемости микоплазменной пневмонией у детей. Журнал педиатрии. 2023; 45 (2): 134-140.
Smirnov A. I., Romanov S. V., Dolgova O. I. Trends in the incidence of mycoplasma pneumonia in children. Zhurnal pediatrii. 2023; 45 (2): 134-140. (In Russ.)
- Нестеренко З. В., Прокопьева Н. Э., Маталыгина О. А. и др. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии. Медицина: теория и практика. 2021; 4 (6): 12-20. EDN HPPRGM.
Nesterenko Z. V., Prokopyeva N. E., Matalygina O. A., et al. Community-acquired pneumonia in children during the coronavirus epidemic. Meditsina: teoriya i praktika. 2021; 4 (6): 12-20. EDN HPPRGM. (In Russ.)
- Кошкаркина Е. А., Стражнова О. А., Шарабакина М. А. и др. Эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 3 (6): 85-93. DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-3-85-93. EDNOVZZQW.
Koshkarina E. A., Strazhnova O. A., Sharabakina M. A., et al. Epidemiological features of mycoplasma pneumonia. Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina. 2021; 3 (6): 85-93. DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-3-85-93. EDNOVZZQW. (In Russ.)
- Петрова Т. Н., Ковалев Г. В., Ларина Н. М. Антибиотикорезистентность Mycoplasma

- pneumoniae: проблемы и решения. Проблемы инфекционных болезней. 2024; 102 (1): 55-63.
Petrova T. N., Kovalev G. V., Larina N. M. Antibiotic resistance of Mycoplasma pneumoniae: problems and solutions. Problemy infektsionnykh boleznei. 2024; 102 (1): 55-63. (In Russ.)
- Mycoplasma pneumoniae and other Mycoplasma species infections. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., Ed. Kimberlin D. W., Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 573-575. Available at: <https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=189640137&bookid=2205>.
 - Старкова Л. А., Филатова Е. Н. Современные методы диагностики микоплазменной инфекции. Современные проблемы медицины. 2024; 13 (3): 202-209.
Starkova L. A., Filatova E. N. Modern methods of diagnosing mycoplasma infection. Sovremennyye problemy meditsiny. 2024; 13 (3): 202-209. (In Russ.)
 - Kim H. S., Sol I. S., Li D. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pulm Med. 2019; 19 (1): 251. (In Russ.)
 - Романовская О. Ф., Романова О. Н., Легкая Л. А. Микоплазменная пневмония у детей. Здравоохранение (Минск). 2019; 4: 20-28.
Romanovskaya O. F., Romanova O. N., Legkaya L. A. Mycoplasma pneumonia in children. Zdravookhranenie (Minsk). 2019; 4: 20-28. (In Russ.)
 - Скачкова М. А., Тарасенко Н. Ф., Карпова Е. Г., Рыбалкина М. Г. Клинические проявления микоплазменной пневмонии у детей. Инфекции и вакцинопрофилактика. 2021; 10: 315-316.
Skachkova M. A., Tarasenko N. F., Karpova E. G., Rybalkina M. G. Clinical manifestations of mycoplasma pneumonia in children. Infektsii i vaktsinoprofilaktika. 2021; 10: 315-316. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Занина Дарья Алексеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; dzanina175@gmail.com

Митусова Александра Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; mitusova-01@mail.ru

Бикметов Тимур Ильсурович, ассистент кафедры поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; TimurBicmet@yandex.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Нефедов Дмитрий Вячеславович, главный врач, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская областная клиническая больница»; Россия, 460014, Оренбург, ул. Туркестанская, 43; d.v.nefedov@mail.ru

Information about the authors:

Darya A. Zanina, 6th-year student of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; dzanina175@gmail.com

Aleksandra S. Mitusova, 6th-year student of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; mitusova-01@mail.ru

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

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

Dmitriy V. Nefedov, Chief Physician, State Autonomous Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 43 Turkestanskaya St., Orenburg, 460014, Russia; d.v.nefedov@mail.ru

Поступила/Received 20.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2024

Принята в печать/Accepted 25.11.2024

Редкий случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка: когда морфология определяет тактику лечения

Л. Р. Климшина¹ ✉

И. Л. Никитина²

Д. В. Рыжкова³

А. А. Перминова⁴

А. А. Сухоцкая⁵

А. О. Плаксина⁶

Л. Б. Митрофанова⁷

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, sarale723@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, aaperminova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1946-0029>

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, dxirurgia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, plananyuta@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7942-7271>

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, lubamitr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>

Резюме

Введение. Представлен клинический случай инкапсулированной фокальной формы врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста. Проведено комплексное обследование, включающее молекулярно-генетический анализ, радионуклидную диагностику (позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ДОФА) и интраоперационное гистологическое исследование. Во время морфологического анализа был верифицирован инкапсулированный очаг аденоматозной гиперплазии β-клеток, локализованный в головке поджелудочной железы. Данная находка потребовала проведения расширенной резекции органа. Особо следует отметить наличие четкой фиброзной капсулы вокруг патологического очага, что представляет собой диагностическую сложность при дифференциации этой патологии от инсулиномы. Послеоперационный период протекал без осложнений, и удалось достичь стойкой нормогликемии, что в конечном итоге подтвердило положительный исход лечения и выздоровление пациента. Особенностью данного клинического случая является то, что он стал первым зарегистрированным примером фокальной формы врожденного гиперинсулинизма, проявляющейся четко выраженной фиброзной капсулой в комбинации с аденоматозом, не обладающим визуализируемыми границами. По состоянию на сегодняшний день аналогичных наблюдений в доступных публикациях отечественных медицинских центров не встречалось, что подчеркивает редкость описанного случая и его значимость для расширения знаний о спектре фокальных форм данного заболевания. Анализ данного морфологического варианта подчеркивает важность проведения гистологического экспресс-исследования тканей во время операции, что в рассматриваемом клиническом случае стало ключевым моментом для определения объема резекции. Это решение позволило не ограничиваться только инкапсулированным образованием и в конечном итоге привело к полному выздоровлению пациента. **Заключение.** Данный случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода к диагностике редких форм врожденного гиперинсулинизма и подчеркивает необходимость тщательного гистопатологического исследования операционного материала для принятия правильных решений в отношении тактики лечения.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, инсулинома, аденоматоз, инкапсулированный фокус

Для цитирования: Климшина Л. Р., Никитина И. Л., Рыжкова Д. В., Перминова А. А., Сухоцкая А. А., Плаксина А. О., Митрофанова Л. Б. Редкий случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка: когда морфология определяет тактику лечения. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 18-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.003>

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

A rare case of congenital hyperinsulinism in a child — when morphology determines treatment tactics

Leyla R. Klimshina¹ ✉

Irina L. Nikitina²

Daria V. Ryzhkova³

Anastasiya A. Perminova⁴

Anna A. Sukhotskaya⁵

Anna O. Plaksina⁶

Lubov B. Mitrofanova⁷

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, sarale723@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

³ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>

⁴ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, aaperminova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1946-0029>

⁵ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, dxirurgia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>

⁶ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, plananyuta@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7942-7271>

⁷ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, lubamitr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>

Abstract

Background. A clinical case of an encapsulated focal form of congenital hyperinsulinism in a young child is presented. A comprehensive examination was performed, including molecular genetic analysis, radionuclide diagnostics (PET-CT with ¹⁸F-DOPA) and intraoperative histological examination. During morphological analysis, an encapsulated focus of β -cell adenomatous hyperplasia was verified, located in the head of the pancreas. This finding necessitated an extended organ resection. It is particularly noteworthy that there is a clear fibrous capsule around the pathological focus, which presents a diagnostic challenge in differentiating this pathology from an insulinoma. The postoperative period was uneventful, and stable normoglycemia was achieved, which ultimately confirmed the positive outcome of the treatment and the patient's recovery. The unique feature of this clinical case is that it represents the first recorded example of the focal form of congenital hyperinsulinism, characterized by a well-defined fibrous capsule combined with adenomatosis lacking visible boundaries. As of today, similar observations have not been found in available publications from domestic medical centers, which highlights the rarity of the described case and its significance for expanding knowledge about the spectrum of focal forms of this disease.

Analysis of this morphological variant highlights the importance of performing a rapid histological examination of tissues during surgery, which in this clinical case was a key factor in determining the extent of the resection. This decision allowed us not to be limited to just the encapsulated formation and ultimately led to the patient's full recovery.

Conclusion. This case demonstrates the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis of rare forms of congenital hyperinsulinism and highlights the need for a thorough histopathological examination of the surgical material to achieve correct clinical decision.

Keywords: congenital hyperinsulinism, insulinoma, adenomatosis, encapsulated focus

For citation: Klimshina L. R., Nikitina I. L., Ryzhkova D. V., Perminova A. A., Sukhotskaya A. A., Plaksina A. O., Mitrofanova L. B. A rare case of congenital hyperinsulinism in a child — when morphology determines treatment tactics. *Lechaschi Vrach.* 2025; 9 (28): 18-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.003>

Conflict of interests. Not declared.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) представляет собой генетически детерминированное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖ) вне зависимости от уровня гликемии. Это состояние является ведущей причиной персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде и раннем детском возрасте, создавая значимые диагностические и терапевтические вызовы для клиницистов [1-7]. Особую актуальность проблема ВГИ приобретает в связи с высоким риском развития необратимых неврологических осложнений — от задержки психомоторного развития до резистентной эпилепсии, что диктует необходимость своевременной верификации диагноза и выбора оптимальной тактики ведения пациентов [8].

Исторически представления о ВГИ претерпевали значимую эволюцию от первых клинических наблюдений до разработки современных стандартов диагностики и лечения. Впервые

термин «врожденный гиперинсулинизм» появился только в 1975 году, а первое упоминание о младенческой гипогликемии датируется 1954 годом [9].

В процессе становления современных представлений о ВГИ последовательно разрабатывались и совершенствовались как международные, так и отечественные клинические рекомендации (КР). Эти изменения отражали углубление понимания патогенеза заболевания и накопление клинического опыта его диагностики и лечения. Очередной этап стандартизации подхода к ВГИ был связан с принятием обновленных международных рекомендаций в 2024 году. В соответствии с новым протоколом пороговый уровень гликемии для установления диагноза был снижен до $< 2,8$ ммоль/л, что повысило специфичность диагностики. Одновременно были уточнены референсные значения ключевых гормональных показателей: уровень инсулина плазмы $> 1,25$ мМЕ/мл (8,7 пмоль/л) и С-пептида $> 0,5$ нг/мл ($> 0,17$ нмоль/л) при подтвержденной гипогликемии [10].

Кроме того, в современных клинических рекомендациях подчеркивается важность дифференциальной диагностики ВГИ с исключением других причин эндогенной гиперсекреции инсулина, в частности инсулиномы. Эти состояния отличаются по своей этиологии, генетической природе, возрасту манифестации, диагностическим подходам и лечебной тактике. Согласно актуальным международным КР, заподозрить инсулиному следует в тех случаях, когда гиперинсулинемическая гипогликемия появляется у ребенка в возрасте старше двух лет [10]. Одной из ключевых отличительных характеристик инсулиномы от ВГИ в контексте клинической диагностики является наличие четких анатомических границ и капсулы, что делает возможным непосредственную визуализацию патологического образования с помощью классических лучевых методов диагностики, в то время как топическая диагностика ВГИ возможна только с применением радионуклидных методов исследования [11–12].

Современная классификация ВГИ основана на гистопатологических критериях и включает три основные формы: диффузную, фокальную и атипичную [13–15]. При этом фокальная форма демонстрирует гетерогенность морфологического строения очагов, где особый интерес представляет инкапсулированный вариант, характеризующийся наличием фиброзной капсулы, ограничивающей зону гиперплазии, что создает патоморфологические параллели с инсулиномой [16–17]. Этот подтип, по данным ряда исследователей, составляет около 5–7% всех случаев ВГИ, однако современные данные позволяют предположить, что его частота может быть недооценена и достигает 70% [15, 18].

Согласно опубликованным данным гистологического исследования, в российской когорте пациентов с ВГИ у детей с фокальной формой не наблюдалось выраженной гетерогенности в отношении наличия фиброзной капсулы — все описанные случаи характеризовались ее отсутствием, что соответствует классическому варианту фокального поражения ПЖ [19–20].

Представленный клинический случай имеет особую ценность для отечественной практики, поскольку впервые документально подтвержден инкапсулированный вариант фокальной формы ВГИ. Это открывает дискуссию о возможной недооценке распространенности данной разновидности фокальной формы ВГИ в российской популяции и требует более детального анализа морфологических характеристик патологических очагов при этом заболевании.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик от 4-й беременности (1-я — аборт, 2-я — здоровая девочка десяти лет, 3-я — аборт), протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции во второй половине беременности, обострения аллергии; от вторых срочных оперативных родов в связи с рубцом на матке, с применением вакуум-экстракции. При рождении: длина 53 см, масса тела 3740 г, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов.

Семейный анамнез: брак не близкородственный, наследственный анамнез по эндокринопатиям неотягощен, у отца ребенка — гипертоническая болезнь, у деда по линии отца — онкологическое заболевание.

В первые сутки после рождения состояние ребенка ухудшилось до тяжелого, развились апноэ, тоническое напряжение, вялость, произведена интубация трахеи с переводом на искусственную вентиляцию легких, минимальный уровень глюкозы крови — 0,7 ммоль/л, была инициирована инфузионная терапия раствором глюкозы (20%). В связи с этим находился до 1,5 месяца в перинатальном центре по месту жительства с диагнозом: транзиторные нарушения углевод-

ного обмена у новорожденного, симптоматическая гипогликемия. Углубленного обследования генеза гипогликемии на данном этапе проведено не было. Из осложнений отмечались отек паренхимы головного мозга, судорожный синдром.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: признаки гипоксического ишемического повреждения головного мозга, поздняя стадия.

По данным обследования в возрасте одного месяца: эпиплептиформной активности по результатам электроэнцефалографии не зарегистрировано, дилатация затылочных рогов боковых желудочков по данным нейросонографии. По данным эхокардиографии: гипертрофия миокарда желудочков, межпредсердное сообщение 0,4 см, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени, аномально расположенная хорда в полости левого желудочка.

В период госпитализации гликемия находилась в диапазоне от 0,7 до 7,4 ммоль/л. После выписки из стационара пациент в первые же сутки имел эпизод тяжелой гипогликемии в домашних условиях, в связи с чем был вновь экстренно госпитализирован в детский стационар по месту жительства. Проводилась симптоматическая терапия растворами глюкозы, принимал перорально гидрокортизон. В возрасте 2,5 месяца был уточнен генез гипогликемии — ВГИ (С-пептид — 1,7 нг/мл, инсулин — 11,3 мМЕ/л на фоне гипогликемии, отсутствия кетоза). Уровень гликированного гемоглобина — 1,6%. После верификации диагноза пациенту отменили терапию гидрокортизоном и проводили инсулиностатическую терапию в соответствии с протоколом ведения данной патологии. В качестве препарата первой линии был назначен диазоксид, на титрации дозы которого до 15 мг/кг/сут не было получено адекватной супрессии секреции инсулина, сохранялись гипогликемии. После переключения на октреотид методом непрерывной инфузии через инсулиновый дозатор Medtronic Minimed 722 на фоне титрации дозы до 21 мкг/кг/сут удалось добиться стойкой нормогликемии. Супрессия инсулина была подтверждена в пробе с голоданием: через 8 часов гликемия — 3,6 ммоль/л, инсулин — 1,7 мМЕ/мл, С-пептид — 0,3 нг/мл.

Проведено генетическое исследование, выявлен гетерозиготный вариант с.2391-IG>A в гене *ABCC8*, что послужило показанием к проведению позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -дигидроксифенилаланином (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ДОФА) для топической диагностики формы ВГИ. В возрасте 3,5 месяца проведено радиологическое обследование — ПЭТ-КТ с ^{18}F -ДОФА, по результатам которого выявлена фокальная гиперфиксация ^{18}F -ДОФА в головке ПЖ со скинтиграфическими размерами 9,9×9,1×9,6 мм (панкреатический индекс на 10-минутном скане, выполненном через 10 минут после инъекции радиофармпрепарата, — 2,17). Таким образом, диагностирована фокальная форма гиперинсулинизма с фокусом в головке ПЖ.

В возрасте трех месяцев проведено оперативное вмешательство: резекция 50% ПЖ с формированием панкреатоеноанастомоза по Ру. Объем резекции контролировался проведением экспресс-биопсии тканей ПЖ во время операции, и иссечение проведено по границе срезов с гистологически подтвержденной неизменной тканью.

Из операционного материала ПЖ по стандартной методике изготавливались замороженные и парафиновые срезы, которые затем окрашивались гематоксилином и эозином. На некоторых парафиновых срезах было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами (АТ) к инсулину. Готовые микропрепараты были оценены с помощью светового микроскопа Leica DMLS.

По результатам экспресс-биопсии фокусы аденоматоза располагались в головке и перешейке ПЖ. В ходе операции участок из области перешейка ПЖ был отправлен на срочное гистологическое исследование. В дистальном крае резекции этого участка были обнаружены признаки аденоматозной гиперплазии, вследствие чего был резецирован еще 1,0 см тела железы и отправлен на срочное гистологическое исследование. В дистальном крае последнего фрагмента ткань ПЖ была нормальной. В результате операции было резецировано 50% ПЖ: головка, шейка, крючковидный отросток и взятый на интраоперационное гистологическое исследование участок ее тела.

При послеоперационном гистологическом исследовании парафиновых срезов ПЖ в области головки был визуализирован участок аденоматозной гиперплазии эндокриноцитов (рис. 1), окруженный хорошо выраженной капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани (рис. 2). Кроме того, было обнаружено еще 3 участка аденоматоза (рис. 3, 4), содержащих тяжи фиброзной ткани. При ИГХ-исследовании во всех фокусах аденоматозной гиперплазии была выявлена диффузная цитоплазматическая экспрессия инсулина (рис. 4).

Течение послеоперационного периода — без особенностей, проводилось постепенное расширение объема энтерального

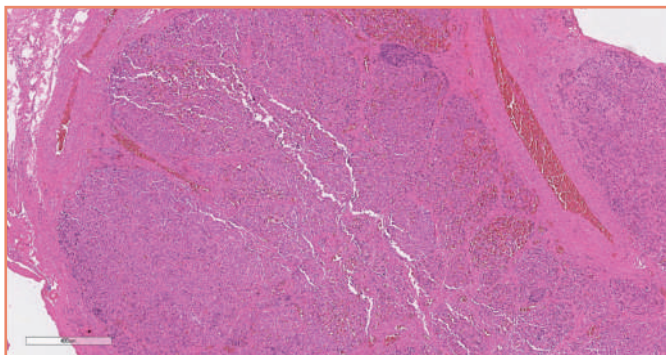


Рис. 1. Узел аденоматозной гиперплазии эндокриноцитов в фиброзной капсуле; окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$ [предоставлено авторами] / Node of adenomatous hyperplasia of endocrine cells in a fibrous capsule; stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$ [provided by the authors]

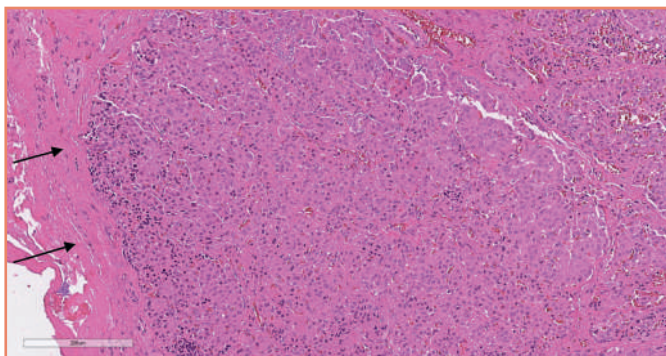


Рис. 2. Участок капсулы (указан стрелками) и область аденоматозной гиперплазии эндокриноцитов (справа); окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ [предоставлено авторами] / Capsule section (indicated by arrows) and area of adenomatous hyperplasia of endocrine cells (right); stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$ [provided by the authors]

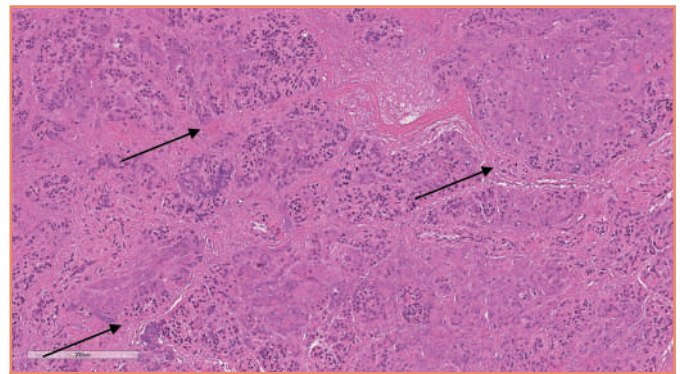


Рис. 3. Участки аденоматоза, отделенные фиброзными капсулами (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$ [предоставлено авторами] / Sites of adenomatosis separated by fibrous capsules (indicated by arrows); stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$ [provided by the authors]

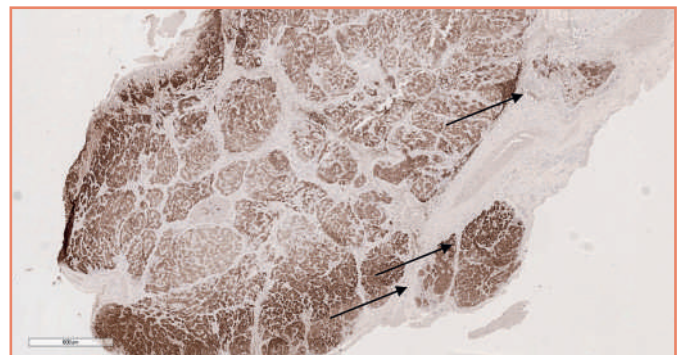


Рис. 4. Экспрессия инсулина (коричневое окрашивание) в узлах аденоматозной гиперплазии эндокриноцитов. Хорошо видны фиброзные (неокрашенные капсулы; выделены стрелками); $\times 50$ [предоставлено авторами] / Insulin expression (brown staining) in adenomatous hyperplasia nodules of endocrine cells. Fibrous capsules (unstained; indicated by arrows) are clearly visible; $\times 50$ [provided by the authors]

питания (ЭП), с шестых суток послеоперационного периода получал полный объем ЭП, инфузионная терапия глюкозой отменена. На фоне получения энтерального питания в послеоперационном периоде регистрировалась стойкая нормогликемия 4,3-7,5 ммоль/л. Проведена проба с пропуском приема пищи: голодный промежуток составил 6 часов, уровень гликемии — 4,19 ммоль/л, С-пептид — 0,33 нг/мл (0,78-5,19), инсулин — 12,9 пмоль/л (17,8-173,0), что свидетельствовало о полной ремиссии заболевания. Данных за нарушение экзокринной функции ПЖ в послеоперационном периоде не получено. Констатируется полное метаболическое выздоровление ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай представляет собой редкий пример инкапсулированной фокальной формы ВГИ у ребенка. Уникальность наблюдения заключается в наличии четко выраженной фиброзной капсулы вокруг очага аденоматозной гиперплазии β -клеток, что делает его морфологически сходным с инсулиномой и позволяет рассматривать данную разновидность ВГИ как самостоятельный подтип с благоприятным

прогнозом при радикальном хирургическом лечении. Данный морфологический вариант может представлять трудность в принятии решения об объеме оперативного вмешательства, так как внешне имеет сходство с инкапсулированной инсулиномой. Однако удаление только по границе капсулы определяет сохранение аденоматозной патологической ткани, что неизбежно приведет к сохранению гиперинсулинемических гипогликемий в послеоперационном периоде.

По данным зарубежных публикаций, подобные случаи инкапсулированной фокальной формы ВГИ составляют от 5% до 70% всех фокальных форм ВГИ, что не позволяет считать их казуистически редкими, но свидетельствует о важности правильной диагностики и дифференциации с другими инсулин-секретирующими образованиями ПЖ. Так, в исследовании Scott Adzick и соавт., описавших результаты хирургического лечения 500 пациентов с ВГИ, также есть упоминание о наличии так называемой псевдокапсулы в ряде случаев фокальной формы ВГИ, при этом чаще всего отмечается щупальцеобразное, не ограниченное капсулой расположение фокуса ВГИ [21].

В исследовании британских ученых под руководством Craigie и соавт. (2018) была выявлена выраженная гетерогенность гистопатологических характеристик фокальной формы ВГИ. Согласно полученным данным, все случаи были разделены на два принципиально различных типа. Первый, встречающийся в 28% случаев, характеризовался образованием аморфных очагов без четких границ, демонстрирующих инфильтративный рост в окружающую ткань ПЖ. Для этой группы была характерна ранняя манифестация заболевания — в среднем на $2,8 \pm 0,8$ дня жизни. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ДОФА составила лишь 75%, при этом отмечалась высокая частота ложноотрицательных результатов. Хирургическое лечение таких пациентов требовало выполнения расширенных резекций из-за трудностей интраоперационной визуализации границ поражения. Отдаленные результаты в этой группе были менее благоприятными — отмечалось развитие сахарного диабета и неврологического дефицита. Второй тип, наблюдавшийся в 72% случаев, принципиально отличался наличием четко выраженной фиброзной капсулы, полностью ограничивающей зону гиперплазии β -клеток без признаков инфильтративного роста. Клинически для этой группы было характерно более позднее начало заболевания — в среднем на $46,6 \pm 14,3$ дня жизни. Диагностическая точность ПЭТ-КТ достигала 94%, что значительно облегчало предоперационное планирование. Хирургическое лечение ограничивалось локальной резекцией, а отдаленные результаты были существенно лучше: стойкая нормогликемия достигалась в 94% случаев без развития тяжелых осложнений [15].

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что наличие фиброзной капсулы является важным прогностическим фактором, определяющим как особенности клинического течения, так и выбор оптимальной лечебной тактики при фокальных формах ВГИ [15].

Особенностью описанного клинического случая является тот факт, что в нашей практике он стал первым зарегистрированным примером фокальной формы ВГИ с четко выраженной фиброзной капсулой в сочетании с аденоматозом, не имеющим визуализируемых границ. До настоящего времени такие наблюдения в доступных публикациях отечественных центров не встречались, что делает данный случай не только редким, но и значимым для расширения представления о спектре фокальных форм заболевания. Данный морфологический вариант подтверждает важность гистологического экспресс-исследования тканей интраоперационно, что в описанном

нами клиническом случае явилось ключевым для принятия решения об объеме резекции ткани, не ограничиваясь инкапсулированным образованием, и в финале привело к полному выздоровлению пациента.

Приведенное нами описание клинического случая оказания помощи ребенку с ВГИ демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с фокальной формой ВГИ, включающего молекулярно-генетическое тестирование, радионуклидную диагностику и детальное гистопатологическое исследование операционного материала, включая интраоперационное исследование. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л., Плаксина А. О., Митрофанова Л. Б.

Концепция и дизайн исследования — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л., Рыжкова Д. В., Сухоцкая А. А., Плаксина А. О., Митрофанова Л. Б.

Написание текста — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л., Плаксина А. О.

Сбор и обработка материала — Перминова А. А., Плаксина А. О.

Обзор литературы — Климшина Л. Р., Никитина И. Л.

Анализ материала — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б.

Редактирование — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л., Рыжкова Д. В., Сухоцкая А. А., Плаксина А. О., Митрофанова Л. Б.

Утверждение окончательного варианта статьи — Климшина Л. Р., Перминова А. А., Никитина И. Л.,

Contribution of authors:

Concept of the article — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Plaksina A. O., Mitrofanova L. B.

Study concept and design — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Ryzhkova D. V., Sukhotskaya A. A., Plaksina A. O., Mitrofanova L. B.

Text development — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Plaksina A. O.

Collection and processing of material — Perminova A. A., Plaksina A. O.

Literature review — Klimshina L. R., Nikitina I. L.

Material analysis — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B.

Editing — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Ryzhkova D. V., Sukhotskaya A. A., Plaksina A. O., Mitrofanova L. B.

Approval of the final version of the article — Klimshina L. R., Perminova A. A., Nikitina I. L., Ryzhkova D. V., Sukhotskaya A. A., Plaksina A. O., Mitrofanova L. B.

Литература/References

1. Lapidus D., De León D. D., Thornton P. S., Hood D., Breit J., Raskin J., Pasquini T. L. S. The Birth Prevalence of Congenital Hyperinsulinism: A Narrative Review of the Epidemiology of a Rare Disease. *Horm Res Paediatr.* 2024; 1-8. DOI: 10.1159/000539464. Epub ahead of print. PMID: 38885633.
2. Thornton P. S., Stanley C. A., De Leon D. D. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2022; 95 (6): 631-637. DOI: 10.1159/000526442. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36446321.
3. Zenker M., Mohnike K., Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1013874. DOI: 10.3389/fendo.2023.1013874. PMID: 37065762; PMCID: PMC10098214.
4. Hewai T. I., Johnson M. B., Flanagan S. E. Congenital Hyperinsulinism: Current Laboratory-Based Approaches to the Genetic Diagnosis of a Heterogeneous Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254. PMID: 35872984; PMCID: PMC9302115.
5. Lord K., Dzata E., Snider K. E., Gallagher P. R., De León D. D. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1786-1789. DOI: 10.1210/jc.2013-2094.
6. Dyer C. Death of baby from hyperinsulinaemic hypoglycaemia prompts safety upgrade at Barts trust. *BMJ.* 2018; 360: k1370. DOI: 10.1136/bmj.k1370. PMID: 29567801.
7. Chinoy A., Banerjee I., Flanagan S. E., Ellard S., Han B., Mohamed Z., Dunne M. J., Bitetti S. Focal Congenital Hyperinsulinism as a Cause for Sudden Infant Death.

- Pediatr Dev Pathol. 2019; 22 (1): 65-69. DOI: 10.1177/1093526618765376. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29558846.
8. Gori D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021; 35 (3): 279-296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369. PMID: 34547194.
 9. Thornton P. S., Stanley C. A., De Leon D. D. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective. Horm Res Paediatr. 2022; 95 (6): 631-637. DOI: 10.1159/000526442. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36446321.
 10. De Leon D. D., Arnoux J. B., Banerjee I., Bergada I., Bhatti T., Conwell L. S., Fu J., Flanagan S. E., Gillis D., Meissner T., Mohnike K., Pasquini T. L. S., Shah P., Stanley C. A., Vella A., Yorifuji T., Thornton P. S. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. Horm Res Paediatr. 2024; 97 (3): 279-298. DOI: 10.1159/000531766. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37454648; PMCID: PMC11124746.
 11. Das C. J., Debnath J., Gupta A. K., Das A. K. MR imaging appearance of insulinoma in an infant. Pediatr Radiol. 2007; 37 (6): 581-583. DOI: 10.1007/s00247-007-0451-z. Epub 2007 Apr 3. PMID: 17404723.
 12. States L. J., Davis J. C., Hamel S. M., Becker S. A., Zhuang H. 18F-6-Fluoro-L-Dopa PET/CT Imaging of Congenital Hyperinsulinism. J Nucl Med. 2021; 62 (Suppl 2): 51S-56S. DOI: 10.2967/jnumed.120.246033. PMID: 34230074.
 13. Mitrofanova L. B., Perminova A. A., Ryzhkova D. V., Sukhotskaya A. A., Bairov V. G., Nikitina I. L. Differential Morphological Diagnosis of Various Forms of Congenital Hyperinsulinism in Children. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947. PMID: 34497584; PMCID: PMC8419459.
 14. Сухоцкая А. А., Баиров В. Г., Никитина И. Л., Митрофанова Л. Б., Перминова А. А., Рыжкова Д. В. Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения. Медицинский совет. 2021; (11): 226-239. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-226-239>.
Sukhotskaya A. A., Bairov V. G., Nikitina I. L., Mitrofanova L. B., Perminova A. A., Ryzhkova D. V. Congenital hyperinsulinism in newborns and young children: the state of the problem and the results of surgical treatment. Meditsinskii Sovet. 2021; (11): 226-239. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-226-239>. (In Russ.)
 15. Craigie R. J., Salomon-Estebanez M., Yau D., Han B., Mal W., Newbould M., Cheesman E., Bitetti S., Mohamed Z., Sajjan R., Padidela R., Skae M., Flanagan S., Ellard S., Cosgrove K. E., Banerjee I., Dunne M. J. Clinical Diversity in Focal Congenital Hyperinsulinism in Infancy Correlates With Histological Heterogeneity of Islet Cell Lesions. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 619. DOI: 10.3389/fendo.2018.00619. PMID: 30386300; PMCID: PMC6199412.
 16. Ismail D., Kapoor R. R., Smith V. V., Ashworth M., Blankenstein O., Pierro A., et al. The heterogeneity of focal forms of congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E94-99. DOI: 10.1210/jc.2011-1628.
 17. Suchi M., MacMullen C. M., Thornton P. S., Adzick N. S., Ganguly A., Ruchelli E. D., et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. Mod Pathol. 2006; 19: 122-129. DOI: 10.1038/modpathol.3800497.
 18. Lapidus D., De León D. D., Thornton P. S., Hood D., Breit J., Raskin J., Pasquini T. L. S. The Birth Prevalence of Congenital Hyperinsulinism: A Narrative Review of the Epidemiology of a Rare Disease. Horm Res Paediatr. 2024; 1-8. DOI: 10.1159/000539464. Epub ahead of print. PMID: 38885633.
 19. Mitrofanova L. B., Perminova A. A., Ryzhkova D. V., Sukhotskaya A. A., Bairov V. G., Nikitina I. L. Differential Morphological Diagnosis of Various Forms of Congenital Hyperinsulinism in Children. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947. PMID: 34497584; PMCID: PMC8419459.
 20. Губаева Д. Н., Меликян М. А., Рыжкова Д. В., Пойда М. Д., Баиров В. Г., Сухоцкая А. А., Соколов Ю. Ю., Ефременков А. М., Митрофанова Л. Б., Кристесен Х., Никитина И. Л. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (5): 319-329. <https://doi.org/10.14341/probl10317>.
Gubaeva D. N., Melikyan M. A., Ryzhkova D. V., Poida M. D., Bairov V. G., Sukhotskaya A. A., Sokolov Yu. Y., Efremenkova A. M., Mitrofanova L. B., Kristesen H., Nikitina I. L. Clinical, genetic and radionuclide characteristics of patients with focal form of congenital hyperinsulinism. Problemy endokrinologii. 2019; 65 (5): 319-329. <https://doi.org/10.14341/probl10317>. (In Russ.)
 21. Adzick N. S., De Leon D. D., States L. J., Lord K., Bhatti T. R., Becker S. A., Stanley C. A. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. J Pediatr Surg. 2019; 54 (1): 27-32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30343978; PMCID: PMC6339589.

Сведения об авторах:

Клишнина Лейла Рамазановна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней с клиникой, детский эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; sarale723@gmail.com
Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследователь-

ский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; nikitina0901@gmail.com
Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru
Перминова Анастасия Аркадьевна, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с клиникой, патологоанатом патологоанатомического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; aaperminova@yandex.ru
Сухоцкая Анна Андреевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей раннего возраста, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; dxirurgia@mail.ru
Плакшина Анна Олеговна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой, детский эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; plananyuta@yandex.ru
Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с клиникой, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; lubamitr@yandex.ru
Information about the authors:
Leyla R. Klimshina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Pediatric Diseases with Clinic, Pediatric Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; sarale723@gmail.com
Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; nikitina0901@gmail.com
Daria V. Ryzhkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with Clinic, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru
Anastasiya A. Perminova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Pathological Anatomy with Clinical Practice Department, Pathologist at the Pathological Anatomy Department, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; aaperminova@yandex.ru
Anna A. Sukhotskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery for Congenital Malformations and Acquired Pathologies in Newborns and Young Children, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; dxirurgia@mail.ru
Anna O. Plaksina, Assistant of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Pediatric Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; plananyuta@yandex.ru
Lubov B. Mitrofanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pathological Anatomy with Clinical Practice Department, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; lubamitr@yandex.ru

Поступила/Received 14.06.2025

Поступила после рецензирования/Revised 15.07.2025

Принята в печать/Accepted 20.07.2025

Редкий случай поздней диагностики антифосфолипидного синдрома с дебютом в раннем детском возрасте

Л. В. Титова¹

М. Ю. Юрьева² ✉

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия, tiutovalv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5241>

² Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия, yuryeva.m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3864-383X>

Резюме

Введение. Антифосфолипидный синдром — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием циркулирующих антифосфолипидных антител и тромботическими осложнениями или осложнениями беременности.

Цель работы. На примере клинического случая продемонстрировать трудности диагностики антифосфолипидного синдрома у детей с некритериальными клиническими проявлениями, без признаков диффузного заболевания соединительной ткани в дебюте, а также определить пути преодоления проблемы диагностики подобных случаев.

Материалы и методы. Анализ медицинской карты стационарного больного ф.003/у, клинические, функциональные методы исследования. Проведен анализ открытых литературных источников на научных сайтах Кибер Ленинка, eLibrary, PubMed, Lvrach.ru по проблеме антифосфолипидного синдрома, его связи с ревматическими заболеваниями. В анализ включались обзоры литературы, научные статьи, клинические исследования.

Результаты. В статье представлен клинический случай поздней диагностики достоверного антифосфолипидного синдрома в сочетании с системной красной волчанкой хронического течения с дебютом в возрасте одного года и развитием двусторонней сенсоневральной тугоухости 4-й степени в хронологической связи с перенесенным респираторно-вирусным заболеванием и в дальнейшем с присоединением очаговой алопеции с потерей волос к тринадцати годам, выявлением ложноположительной реакции Вассермана, гематологического синдрома, сетчатого ливедо, артралгий, тройной позитивности по антифосфолипидным антителам в высоком титре. Также выявлены в диагностическом титре иммунные маркеры системной красной волчанки. Достоверный диагноз установлен через 40 лет от дебюта заболевания в связи с трудностью диагностики: некритериальные клинические проявления антифосфолипидного синдрома. Клинические проявления и иммунные маркеры свидетельствовали о достоверном первичном антифосфолипидном синдроме.

Заключение. В настоящее время предпринимаются усилия по разработке новых критериев классификации антифосфолипидного синдрома — относительно редкого в педиатрической практике заболевания, включая критерии, специфичные для педиатрических пациентов.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, тромбозы, тромботическая микроангиопатия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сетчатое ливедо, некритериальные проявления антифосфолипидного синдрома

Для цитирования: Титова Л. В., Юрьева М. Ю. Редкий случай поздней диагностики антифосфолипидного синдрома с дебютом в раннем детском возрасте. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 24-29. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.004>

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

A rare case of late diagnosis of antiphospholipid syndrome with onset in early childhood

Lyubov V. Titova¹

Margarita Yu. Yureva² ✉

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia, tiutovalv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5241>

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia, yuryeva.m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3864-383X>

Abstract

Background. Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by the presence of circulating antiphospholipid antibodies and thrombotic complications or pregnancy complications.

Objective. The aim of the study was to demonstrate the difficulties of antiphospholipid syndrome diagnosing in children with non-criterial clinical manifestations, without signs of systemic connective tissue pathology at the onset, using a clinical case as an example, and to determine ways to overcome the problem in diagnosing such cases.

Materials and methods. Analysis of the medical record of an inpatient f.003/u, clinical, functional research methods. An analysis of open literary sources on the scientific sites Cyber Leninka, eLibrary, PubMed, Lvrach.ru on the problem of antiphospholipid syndrome, its relationship with rheumatic diseases was conducted. The analysis included literature reviews, scientific articles, clinical studies.

Results. The article describes a case of late diagnosis of reliable antiphospholipid syndrome in combination with chronic systemic lupus erythematosus with debut at the age of 1 year with the development of bilateral sensorineural hearing loss of grade 4 in chronological connection with a previous respiratory viral disease. Later, with the addition of focal alopecia with hair loss by the age of thirteen, detection of a false-positive Wasserman reaction, hematological syndrome, livedo reticularis, arthralgia, triple positivity for high-titer antiphospholipid antibodies. Immune markers of systemic lupus erythematosus were also detected in the diagnostic titer. A reliable diagnosis was established 40 years after the onset of the disease, due to the difficulty of diagnosis: non-criterial clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. Clinical manifestations and immune markers indicated reliable primary antiphospholipid syndrome.

Conclusion. Currently, efforts are being made to develop new criteria for the classification of APS, a relatively rare disease in pediatric practice, including criteria specific to pediatric patients.

Keywords: antiphospholipid antibodies, thrombosis, thrombotic microangiopathy, hemolytic anemia, thrombocytopenia, livedo reticularis, non-criterial manifestations of antiphospholipid syndrome

For citation: Titova L. V., Yureva M. Yu. A rare case of late diagnosis of antiphospholipid syndrome with onset in early childhood. Lechaschi Vrach. 2025; 9 (28): 24-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.004>

Conflict of interests. Not declared.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся тромбозами сосудов любого калибра и локализации, акушерской патологией [6]. Патогенез заболевания связан с персистенцией антифосфолипидных антител (аФЛ) в кровотоке пациента в ассоциации с кофакторами [7].

Высокий титр аФЛ обуславливает широкий спектр патологии центральной и периферической нервной системы: транзиторные ишемические атаки, окулярную нейропатию, внезапную тугоухость, парциальные судороги, эпилептический синдром, хорею, транзиторную общую амнезию и психоз [2].

Детский АФС при отсутствии акушерской патологии и факторов риска тромбоза проявляется в 45% аутоиммунной гемолитической анемией, в 20% — эпилептиформными судорогами и увеличением частоты выявления аФЛ, индуцированных различными инфекциями [2].

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) с поражением сосудов сетчатки, кожи, печени, органа слуха не относится к частым признакам АФС [3, 4]. Эти проявления описаны как при первичном, так и вторичном АФС. Диагностика АФС в детском возрасте представляет сложности, связанные с редким проявлением

тромбоза сосудов крупного калибра, что затрудняет установление достоверного диагноза АФС. Постановка данного диагноза в педиатрической практике имеет определяющее прогностическое значение на риски тромбообразования, течение и исход патологии. Особый интерес представляет дифференциальная диагностика системной красной волчанки (СКВ) и АФС. На основании длительного наблюдения за большими группами пациентов с СКВ и первичным АФС была обнаружена выраженная неоднородность этих заболеваний — их течения и клинических проявлений. В то же время клинические проявления и иммунные нарушения могут очень напоминать СКВ. При СКВ наблюдается тенденция к увеличению числа критерияльных признаков болезни по мере увеличения длительности заболевания. При АФС развиваются признаки волчаночно-подобного синдрома, которые могут имитировать клинические признаки СКВ. Кроме того, различные проявления АФС могут имитировать активность СКВ. Анализ имеющихся данных показал, что из 17 баллов, отражающих максимальную активность СКВ, на долю АФС приходится 9, а при использовании индекса активности SLEDAL — 51 из 105 баллов. Эти результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего усовершенствования критериев диагностики

АФС и оценки активности СКВ, а также подходов к дифференциальной диагностике СКВ и первичного АФС [7].

Педиатрический регистр больных с АФС (Ped-APS) заявил о наличии ассоциации между гематологическими проявлениями и вторичным АФС у детей. Со стороны системы крови наиболее частыми проявлениями являются тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия [4].

В 2000 году впервые был создан официальный сайт «Европейский форум антифосфолипидных антител», где регистрируются дети с наличием аФЛ. На основании данной базы в 2006 году была опубликована рабочая классификация АФС у детей (по пересмотренным критериям Sapporo, которые используются в исследовательских целях) [1].

Ретроспективный обзор детского АФС в специализированном центре в период с 2000 по 2019 годы включал 21 случай АФС у детей и подростков до 18 лет (средний возраст — 16 лет). Вторичный АФС встречался несколько чаще, чем первичный (11:10). У 2/3 пациентов (67%) были некритерияльные проявления АФС. У 43% больных отмечался рецидивирующий тромбоз на фоне субтерапевтической антикоагулянтной терапии [1]. Показатели индекса повреждения

у пациентов с тромботическим АФС (DIAPS) указывают на хроническое течение заболевания [5].

Целью данного исследования было на примере клинического случая продемонстрировать трудности диагностики АФС у детей с некритерияльными клиническими проявлениями без признаков системной патологии соединительной ткани в дебюте, а также определить пути преодоления проблемы диагностики подобных случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ открытых литературных источников на научных сайтах Кибер Ленинка, eLibrary, PubMed, Lvrach.ru по проблеме АФС, его связи с ревматическими заболеваниями (в частности, с СКВ как самым частым сочетанием). Проанализирована распространенность АФС с дебютом в раннем детском возрасте [2]. В работе представлено клиническое наблюдение с проспективным анализом медицинской документации (как амбулаторной, так и стационарной) пациентки, находившейся на лечении в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО АОКБ) в 2019-2023 годах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка Д., 40 лет, наблюдалась в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» с весны 2022 года. Наследственность отягощена: у близких родственников имеют место рецидивирующие инфаркты до 50-летнего возраста. В 1 год, после перенесенного респираторно-вирусного заболевания, у пациентки развилась сенсоневральная тугоухость 4-й степени с последующим исходом в глухонмоту. В семилетнем возрасте присоединилась очаговая алопеция с полной потерей волос к тринадцати годам. В девятнадцать лет во время медицинского осмотра перед поступлением на работу выявлена положительная реакция Вассермана, расцененная как ложноположительная при многократном контроле в динамике.

Длительное время страдала железодефицитной анемией (по данным амбулаторной карты с места жительства, снижение уровня гемоглобина до 80 г/л), последние десять лет наблюдалось повышение скорости оседания эритроцитов

(СОЭ) до 52 мм/час. В последние два года регистрируется умеренная тромбоцитопения до $124 \times 10^9/\text{л}$. В 2020 году пациентка проконсультирована гематологом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО АОКБ), заболеваний крови не выявлено, рекомендовано наблюдение специалистов по месту жительства.

Периодически появлялись артралгии в виде мигрирующей кратковременной боли в коленных и голеностопных суставах. В феврале 2022 года после полипэктомии матки наблюдалось умеренное кровотечение с развитием

тяжелой анемии со снижением уровня гемоглобина до 44-58 г/л, терапия препаратами железа была неэффективна. Гемотрансфузию выполнить не удалось в связи с несовместимостью компонентов крови с плазмой пациентки (положительная реакция Кумбса). В результате дополнительного обследования по месту жительства были выявлены спленомегалия до 72 см^2 , ретикулоцитоз до 52 промилле, повышение непрямого билирубина до 26,5 мкмоль/л, лактатдегидрогеназы до 1271 ед/л, лейкопения до $3,8-2,9 \times 10^9/\text{л}$. При помощи телемедицинских технологий консультирована гематологом: данные за заболевания крови, в том числе

Таблица 1. Классификационные критерии СКВ (Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов — EULAR/ACR, 2019) [7, 8] [таблица составлена авторами] / Classification criteria for SLE (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology — EULAR/ACR, 2019) [7, 8] [table compiled by the authors]

Критерии включения: АНА в титре $\geq 1:80$ при использовании НЕР-2 клеток или позитивные результаты эквивалентных методов. При обнаружении используются дополнительные критерии			
Клинические домены и критерии	Вес	Иммунологические домены и критерии	Вес
Конституциональные		Антифосфолипидные антитела Антитела к кардиолипину или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I либо волчаночный антикоагулянт	2
Лихорадка	2		
Кожные		Белки комплемента	
Алопеция	2	Снижение C3 или C4	3
Язвы в полости рта	2	Снижение C3 и C4	3
Подострая волчанка	4	Высокоспецифичные антитела	
Дискоидная волчанка	6	Антитела к двуспиральной ДНК	6
Артрит		Антитела Sm	6
Или синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов или болезненностью ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин	6		
Неврологические			
Делирий	2		
Психоз	3		
Судороги	5		
Серозит			
Плевральный или перикардальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
Гематологические			
Лейкопения	3		
Тромбоцитопения	4		
Аутоиммунный гемолиз	4		
Почечные			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 часа	4		
Биопсия почек: классы II или V нефрита	8		
Биопсия почек: классы III или IV нефрита	10		
Классифицировать заболевание как СКВ при наличии 10 или более критериев			

аутоиммунную гемолитическую анемию, неубедительны, рекомендована консультация ревматолога. После консультации профильного специалиста принято решение о необходимости госпитализации в ревматологическое отделение ГБУЗ АО АОКБ для исключения системного заболевания соединительной ткани, в том числе СКВ и АФС.

После обследования в стационарных условиях ревматологического центра выявлены критериально достоверные признаки СКВ хронического течения

(табл. 1) с вторичным АФС (табл. 2) высокой степени активности: развитие внезапной потери слуха с исходом в сенсоневральную тугоухость 4-й степени в хронологической связи с перенесенным респираторно-вирусным заболеванием расценено как проявление тромботической микроангиопатии сосудов внутреннего уха в раннем детском возрасте.

При осмотре пациентки выявлено мелкоячеистое сетчатое ливедо правильной формы на коже верхних и нижних конечностей, алоpecia, артралгии.

Лабораторно: лейкопения до $2,9-3,5 \times 10^9/\text{л}$, Кумбс-положительная гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина до 44-51 г/л), низкий уровень С3-компонента комплемента — снижение до 0,56 (референсное значение — 0,9-1,8), С4 — до 0,03 (референсное значение — 0,1-0,40), положительная реакция на общую гемолитическую способность комплемента (СН-50 +), антитела (АТ) к нативной ДНК — более 200 Ед/мл, СОЭ — до 52 мм/час, положительный антинуклеарный фактор (АНФ), умеренная тромбоцитопения (до $124-150 \times 10^9/\text{л}$), ложноположительная реакция Вассермана (регистрируется с 19-летнего возраста), тройная позитивность по аФЛ в высоком титре — положительные аКЛ IgG и IgM (более 90 GPL), положительный волчаночный антикоагулянт (ВАК) — 1,31, анти-β2-гликопротеин-1 IgG > 100 отн. ед/мл, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 44,00 (референсное значение — 26,00-34,00 с).

Таблица 2. **Определение критериев классификации АФС ACR/EULAR (2023) [таблица составлена авторами]** / Definition of the 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS) [table compiled by the authors]

Клинические критерии	Баллы		Баллы
1. Поражение крупных сосудов: венозная тромбоэмболия (ВТЭ)		2. Поражение крупных сосудов: артериальный тромбоз	
Есть высокий риск ВТЭ	1	Артериальный тромбоз при наличии высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний	2
Нет высокого риска ВТЭ	3	Артериальный тромбоз при отсутствии высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний	4
3. Микрососудистые поражения		4. Акушерская патология	
Предполагаемые признаки (один или более): <i>livedo racemosa</i> (при объективном исследовании), ливедоидная васкулопатия (при объективном исследовании), острая/хроническая АФС-нефропатия (по данным объективного или лабораторного исследования), легочное кровотечение (симптомы или рентгенологическое исследование)	2	3 последовательных пренатальных (< 10 недель) и/или ранних выкидышей/внутриутробных смертей (10 недель 0 дней — 15 недель 6 дней)	1
		Гибель плода (16 недель 0 дней — 33 недели 6 дней) при отсутствии тяжелой преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности	1
Доказанные признаки (один или более): ливедоидная васкулопатия (гистология), острая/хроническая АФС-нефропатия (гистология), легочное кровотечение (бронхоальвеолярный лаваж или гистология), поражение миокарда (визуализирующие методы исследования или гистология), кровоизлияние в надпочечники (визуализирующие методы исследования или гистология)	5	Тяжелая преэклампсия (< 34 недель) или тяжелая плацентарная недостаточность (< 34 недель) с гибелью плода или без нее	3
		Тяжелая преэклампсия (< 34 недель) и тяжелая плацентарная недостаточность (< 34 недель) с гибелью плода или без нее	4
5. Поражение клапанов сердца		6. Гематологические проявления	
Утолщение створок	2	Тромбоцитопения ($20-130 \times 10^9/\text{л}$)	2
Вегетация	4		
Лабораторные критерии	Баллы		Баллы
7. Волчаночный антикоагулянт		8. АТ к кардиолипину и/или АТ к бета-2 гликопротеину методом ИФА	
Положительный однократно	1	Один из тестов умеренно или высокоположительный (IgM)	1
		Один из тестов умеренно положительный (IgG)	4
Положительный постоянно	5	Один из тестов высокоположительный (IgG)	5
		Оба теста высокоположительные (IgG)	7

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основной. СКВ, хроническое течение, умеренная активность (SELENA-SLEDAI — 4 балла), с гематологическим синдромом (лейкопения, тромбоцитопения, Кумбс+ гемолитическая аутоиммунная анемия), спленомегалия, артралгии, алоpecia, +АНФ, АТ к нативной ДНК+, гипоккомплементемия, вторичный АФС (ложноположительная реакция Вассермана, ВАК+, АТ к кардиолипину+, анти-β2-гликопротеин-1 IgG > 100 отн. ед/мл, внезапная потеря слуха).

Сопутствующий. Антральный гастрит. Дискинезия желудка и двенадцатиперстной кишки по гипомоторному типу. Киста левого яичника. Миома матки малых размеров. Миопия средней степени.

Проведено лечение: подавляющая активность заболевания глюкокортикоидная терапия: преднизолон системно по 30 мг в сутки с последующим снижением дозы до 15 мг в сутки; малая пульс-терапия метилпреднизолоном — 250 мг внутривенно № 3 с последующим проведением программной терапии циклофосфаном 1 раз в месяц, в курсовой дозе 6000 мг на фоне субтерапевтической антикоагулянтной терапии гидрхлорохином (200 мг в сутки) и ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг в сутки.

Получен положительный клинико-лабораторный эффект в виде купирования анемии до легкой степени (эритроциты до $4,17 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина до 103 г/л), нормализации уровня лейкоцитов до $5,6 \times 10^9/л$ и тромбоцитарного роста до $221 \times 10^9/л$, снижения уровня СОЭ до 21 мм/час. Для поддержания минимальной активности заболевания назначена базисная терапия цитостатическим, но не цитотоксическим средством, зарегистрированным для лечения СКВ, — препаратом микофенолата мофетил (100 мг в сутки в поддерживающей дозе). Продолжена поддерживающая субтерапевтическая антикоагулянтная терапия гидрохлорохином и ацетилсалициловой кислотой.

В настоящее время пациентка частично трудоспособна (третья группа инвалидности по заболеванию органа слуха), регулярно наблюдается ревматологом ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая поликлиника».

ОБСУЖДЕНИЕ

СКВ — это хроническое аутоиммунное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями от легкого кожного заболевания до катастрофической органной недостаточности и акушерских осложнений. Молодые женщины непропорционально часто страдают СКВ, распространенность которой выше в определенных этнических группах [6].

В 2019 году разработаны новые квалификационные критерии СКВ (Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов —

EULAR/ACR, 2019), широкое внедрение которых было сфокусировано на улучшении диагностики этого заболевания (табл. 1) [7]. У пациентки положительный титр антинуклеарных антител (АНА) с клиническими критериями: алопеция (2 балла), артрит (6 баллов), лейкопения (3 балла), тромбоцитопения (4 балла), аутоиммунный гемолиз (4 балла), антитела к кардиолипину, или волчаночный антикоагулянт (2 балла), снижение С3 и С4 (3 балла), антитела к двуспиральной ДНК (6 баллов) позволили классифицировать заболевание как СКВ при наличии 30 баллов в общей сложности.

Согласно обновленным критериям классификации ACR/EULAR (2023), АФС — это заболевание, характеризующееся тромбозом и/или возникающее во время беременности с постоянно положительными аФЛ (табл. 2). Оценка критериев: АФС может быть диагностирован при наличии как минимум 3-х баллов на основании клинических критериев и как минимум 3-х баллов на основании лабораторных критериев.

Однако у пациентов с аФЛ могут также наблюдаться несколько нетромботических клинических проявлений, таких как тромбоцитопения, заболевание клапанов сердца, нефропатия, язва кожи или когнитивная дисфункция, которые в совокупности именуют некритериальными проявлениями АФС. Эти проявления не считаются диагностическими для АФС. Недостаточно данных об этих некритериальных проявлениях, их патогене-

тическом механизме и специфическом терапевтическом подходе.

Некритериальные проявления АФС относительно распространены (табл. 3), но их точная распространенность и связанный с ними тромботический риск неизвестны. Точный патогенетический механизм возникновения некритериальных проявлений до сих пор неясен. Обычно эти проявления не реагируют на антикоагуляцию, и очень мало исследований посвящено их лечению; нет консенсуса относительно лечения этих проявлений [10].

Тромбоциты являются еще одним классом целевых клеток при АФС: распространенность тромбоцитопении регистрируется между 20% и 50%. В Европейском фосфолипидном проекте (Euro-Phospholipid Project) из тысячи пациентов с АФС частота тромбоцитопении составила 29,6% (21% при первичном и 41,9% при вторичном АФС). Тромбоцитопения часто бывает легкой или умеренной (выше 50 000 тромбоцитов на мкл) и обычно связана с минимальным риском кровотечения. В некоторых исследованиях выявлены значительные связи между тромбоцитопенией и утолщением сердечного клапана, а также его дисфункцией, эпиплексией, хореей, артритом, сетчатым ливедо и язвами кожи.

Другим гематологическим проявлением, связанным с АФС, является аутоиммунная гемолитическая анемия с распространенностью 10%.

ТМА — группа заболеваний, характеризующихся внутрисосудистой активацией и секвестрацией тромбоцитов, что приводит к отложению тромботических масс, богатых тромбоцитами и фибрином, в микроциркуляторном русле с последующим разрушением этого русла.

Тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия (ТМГА) как синоним ТМА связана с наличием локальных или диффузных микрососудистых тромбозов. Она характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, отрицательным результатом теста Кумбса, лихорадкой, неврологическими симптомами и поражением почек. После выявления связи тромботических эпизодов аФЛ при СКВ появились работы, в которых также была признана связь ТМГА с аФЛ. При наличии только при-

Таблица 3. Наиболее распространенное некритериальное проявление при АФС [таблица составлена авторами] / The most common non-criterial manifestation in APS [table compiled by the authors]

Проявления	Распространенность, %
Кожные проявления	
Сетчатое ливедо	24,1
Кожные язвы	5,5
Сердечные проявления	
Утолщение/дисфункция клапанов	11,6
Вегетации	2,7
Неврологические проявления	
Мигрень	20,2
Эпилепсия	7,0
Деменция	2,5
Хорея	1,3
Гематологические проявления	
Тромбоцитопения (< 100 000/тромбоцитов на мкл)	29,6
Гемолитическая анемия 9,7	9,7
Почечные проявления	27

знаков поражения почек и аФЛ правомерен диагноз «АФС-ассоциированная нефропатия». Наличие системных проявлений (включая ТМГА и тромбоцитопению) исключает первичный АФС [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение больных АФС, особенно с дебютом в раннем детском возрасте, представляет серьезную проблему в связи с гетерогенностью клиники, высокой распространенностью некротических проявлений, в частности, тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии в сочетании с тройной позитивностью аФЛ в высоком титре. Данное сочетание является предиктором высокого риска повторных тромбозов в крупных сосудах, существенно усложняющим выбор медикаментозной терапии, а также определяющим исход основного заболевания и его прогноз. Распространенность некротических проявлений актуализирует необходимость учета характеристик при разработке критериев классификации, специфичных для педиатрической практики [1]. **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

- Madison J. A., Gockman K., Hoy C., et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical features and therapeutic interventions in a single center retrospective case series. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022; 20 (1): 17. DOI: 10.1186/s12969-022-00677-8.
- Жданова Л. В., Щербак М. Ю., Решетняк Т. М. Особенности антифосфолипидного синдрома в детском возрасте. *Вестник Бурятского госуниверситета.* 2011; 12: 9-11. Zhdanova L. V., Shcherbakova M. Yu., Reshetnyak T. M. Features of antiphospholipid syndrome in childhood. *Vestnik Buryatskogo gosuniversiteta.* 2011; 12: 9-11. (In Russ.)
- Чельдиева Ф. А., Решетняк Т. М., Раденска-Лоповок С. Г. и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (2): 225-231. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-225-231. Chel'dieva F. A., Reshetnyak T. M., Radenska-Lopovok S. G. i dr. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: which disease causes organ damage? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (2): 225-231. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-225-231. (In Russ.)
- Новик Г. А., Калинина Н. М., Аббакумова Л. Н., Кикнадзе К. Г. Антифосфолипидный синдром у детей. *Лечащий врач.* 2009; 4: 30-33. Novik G. A., Kalinina N. M., Abbakumova L. N., Kiknadze K. G. Antiphospholipid syndrome in children. *Lechaschi Vrach.* 2009; 4: 30-33. (In Russ.)
- Чельдиева Ф. А., Решетняк Т. М., Шумилова А. А. и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2022; 60 (5): 546-553. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-546-553>. Chel'dieva F. A., Reshetnyak T. M., Shumilova A. A. i dr. The general antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022; 60 (5): 546-553. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-546-553>. (In Russ.)
- Barber M. R. W., Drenkard C., Falasinnu T., et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17 (9): 515-532. DOI: 10.1038/s41584-021-00668-1.
- Соловьев С. К., Асеева Е. А., Попкова Т. В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (1): 5-14. Solov'ev S. K., Aseeva E. A., Popkova T. V. i dr. Systemic lupus erythematosus: new horizons of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (1): 5-14. (In Russ.)
- Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (9): 1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. 434 с. Nasonov E. L. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004. 434 p. (In Russ.)
- Yazici A. Definition and treatment approach of non-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2020; 7 (4): 180-183.

Сведения об авторах:

Титова Любовь Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

и эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51; ревматолог, Государственное бюджетное учреждения здравоохранение Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница»; Россия, 163045, Архангельск, просп. Ломоносова, 292; tiutovalv@yandex.ru

Юрьева Маргарита Ювенальевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51; кардиолог, Государственное бюджетное учреждения здравоохранение Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница»; Россия, 163045, Архангельск, просп. Ломоносова, 292; yuryeva.m@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov V. Titova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Prospekt, Arkhangelsk, 163000, Russia; rheumatologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, 292 Lomonosovsky Prospekt, Arkhangelsk, 163045, Russia; tiutovalv@yandex.ru

Margarita Yu. Yureva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 Troitsky Prospekt, Arkhangelsk, 163000, Russia; cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, 292 Lomonosovsky Prospekt, Arkhangelsk, 163045, Russia; yuryeva.m@yandex.ru

Поступила/Received 14.06.2025

Поступила после рецензирования/Revised 18.07.2025

Принята в печать/Accepted 25.07.2025

Коклюш у детей в возрасте до одного года

Ю. В. Шерышева¹

К. А. Сулейманова²

Р. С. Аракельян³✉

С. З. Яхьяева⁴

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия, juliasher.07@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2451-5506>

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия, karina010303@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5138-5607>

³ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, Астрахань, Россия, Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия, rudolf_astrakhan@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

⁴ Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги, Астрахань, Россия, szyakyaevs@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0008-3424-0703>

Резюме

Введение. Лечение коклюша у детей включает прием антибиотиков, которые способны инактивировать возбудителя, вызывающего заболевание. Раннее начало антибактериальной терапии может помочь в предотвращении осложнений и сокращении периода данного заболевания.

Цель работы. Изучить и проанализировать течение коклюша у детей в зависимости от их вакцинации.

Материалы и методы. Нами были проанализированы истории болезней детей в возрасте до одного года, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги».

Результаты. Всего в 2023 г. на территории Астраханской области переболело коклюшем 437 детей, из которых в возрасте до одного года – 25,6% (156 человек). Заболевание регистрировалось на всех административных территориях Астраханской области, причем наибольшее число случаев коклюша было зарегистрировано у детей, проживавших в Приволжском, Володарском и Икрянинском районах области: 16, 14 и 13 случаев. При выяснении прививочного анамнеза оказалось, что только 44,2% (69 человек) были вакцинированы вакциной АКДС согласно национальному календарю профилактических прививок. Остальным 55,8% (87 человек) вакцинация не проводилась. Причина заболевания у всех детей – контакт с непосредственным источником инфекции: члены семьи – 90,8% (79 человек), на прогулке с другими детьми – 9,2% (8 человек). У наблюдаемых маленьких пациентов отмечались сухой кашель и слизистые выделения из носа. Особенностью этого периода являлось упорство кашля: несмотря на лечение, он постепенно усиливался и приобретал приступообразный характер, что означало переход в следующий период – период спазматического кашля.

Заключение. В последнее время заболеваемость коклюшем среди детей неуклонно растет. Заболевание регистрируется во всех возрастных группах и наиболее тяжело протекает у невакцинированных детей. Основная причина заболевания – контакт с источником инфекции. Основными жалобами всех детей являлись приступообразный кашель в ночное время и отхождение мокроты.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, дети в возрасте до 1 года, вакцинация, АКДС, кашель

Для цитирования: Шерышева Ю. В., Сулейманова К. А., Аракельян Р. С., Яхьяева С. З. Коклюш у детей в возрасте до одного года. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 30–34. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.005>

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

Whooping cough in children under one year of age

Yuliya V. Sherysheva¹

Karina A. Suleimanova²

Rudolf S. Arakelyan³✉

Saniyat Z. Yahyaeva⁴

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan, Russia, juliasher.07@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2451-5506>

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region, Astrakhan, Russia, karina010303@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5138-5607>

³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan, Russia, Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia, rudolf_astakhan@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

⁴ Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia, szyakyaevs@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0008-3424-0703>

Abstract

Background. Treatment of whooping cough in children includes antibiotics that can inactivate the pathogen causing the disease. Early initiation of antibiotic therapy can help prevent complications and shorten the duration of the disease.

Objective. To study and analyze the course of whooping cough in children, depending on their vaccination.

Materials and methods. We analyzed the medical records of children under the age of 1 who were undergoing inpatient treatment at the Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga.

Results. In total, 437 children in the Astrakhan region had whooping cough in 2023, of which 25.6% (156 people) were under the age of 1 year. The disease was registered in all administrative territories of the Astrakhan region, with the largest number of cases of whooping cough reported in children living in the Volga, Volodarsky and Ikryaninsky districts of the region – 16, 14 and 13 cases. When clarifying the vaccination history, it was revealed that only 44.2% (69 people) were vaccinated with the DPT vaccine according to the national preventive vaccination calendar. The remaining 55.8% (87 people) were not vaccinated. The cause of the disease in all sick children is contact with the direct source of infection: family members – 90.8% (79 people), while walking with other children – 9.2% (8 people). In the observed small patients, there was a dry cough and mucous discharge from the nose. A special feature of this period was the persistence of cough: despite treatment, it gradually intensified and became paroxysmal, which meant a transition to the next period – the period of spasmodic cough.

Conclusions. Recently, the incidence of whooping cough among children has been steadily increasing. The disease is registered in all age groups. The most severe disease is manifested in unvaccinated children. The main cause of the disease is contact with the source of infection. The main complaints of all children were paroxysmal cough at night and sputum discharge.

Keywords: whooping cough, morbidity, children under the age of 1 year, vaccination, DPT, cough

For citation: Sherysheva Yu. V., Suleimanova K. A., Arakelyan R. S., Yahyaeva S. Z. Whooping cough in children under one year of age. *Lechaschi Vrach*. 2025; 9 (28): 30-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.005>

Conflict of interests. Not declared.

Коклюш представляет собой инфекционное заболевание дыхательных путей, вызванное бактерией *Bordetella pertussis* [1]. В рамках рода *Bordetella* выделяют девять различных видов, четыре из которых вызывают респираторные недомогания у людей, включая *B. pertussis* и *B. parapertussis* как основных возбудителей [1, 2]. До начала XX века, когда не существовало вакцинации против данных бактерий, коклюш часто становился причиной высокой летальности в раннем возрасте. Однако заболеваемость стремительно снижалась с массовым внедрением соответствующих вакцин [3].

Один из основных симптомов – насморк, который постепенно переходит в сухой кашель. Кашель у детей с коклюшем может быть приступообразным, с характерными «коклюшами» и звуками, подобными лаю. Кроме того, дети с коклюшем могут испытывать затруднение дыхания во время кашля или вне его [4].

Если ребенок предварительно простыл или был в контакте с человеком, у которого диагностирован коклюш, это также может стать дополнительным сигналом о возможном заболевании. Распознавание симптомов коклюша у детей важно для своевременного обращения к врачу и начала лечения [5].

Для диагностики коклюша используются различные методы, включая клиническую оценку симптомов, лабораторные исследования, в том числе бактериологическое исследование отделяемого из верхних дыхательных путей. Возникающая отечность легких, дыхательные затруднения, рвота и даже

судороги могут быть причиной осложнений и долгосрочных последствий для детей с коклюшем [6].

Лечение коклюша у детей включает прием антибиотиков, которые способны инактивировать возбудителя заболевания. Раннее начало антибактериальной терапии может помочь в предотвращении осложнений и сокращении периода данного заболевания [7].

Профилактика коклюша у детей является важным аспектом обеспечения их здоровья. Вакцинация является основным и эффективным способом предотвращения заболевания коклюшем. Применяется комбинированная вакцина, которая также защищает от дифтерии и столбняка. Рекомендуется проводить вакцинацию в несколько этапов в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, а также в 18 месяцев. Родителям и другим взрослым, близким к детям, также рекомендуется прививка, чтобы предотвратить передачу инфекции ребенку [8].

Вакцинация является эффективным способом предотвращения коклюша, но также следует соблюдать другие меры профилактики. Регулярное мытье рук с мылом, особенно перед контактом с ребенком, помогает предотвратить передачу инфекции. Ответственное отношение к своему здоровью и здоровью окружающих, в том числе соблюдение эпидемиологических режимов при заболевании коклюшем, также является важным фактором профилактики [9].

Отдельные родители, оценивающие сегодняшнюю обстановку, считают противокклюшную вакцинацию ушедшей в прошлое проблемой, утверждая, что она преодолена, ввиду

статистической редукции случаев заболеваемости и смертности, индуцированных предыдущими масштабами вакцинации [10]. Такой вывод является заблуждением по той причине, что риск заболеваемости коклюшем остается актуальной угрозой как на территории России, так и за ее пределами, обуславливая непрерывающуюся глобальную озабоченность со стороны здравоохранительных организаций.

Целью настоящего исследования было изучить и проанализировать течение коклюша у детей в зависимости от того, вакцинированы они или нет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе ГБУЗ Астраханской области (АО) «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги».

Нами были проанализированы истории болезней детей в возрасте до одного года, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в 2023 г. на территории АО переболело коклюшем 437 детей, из которых в возрасте до одного года — 25,6% (156 человек). Заболевание регистрировалось на всех административных территориях АО (табл.).

По данным приведенной таблицы видим, что наибольшее число случаев коклюша зарегистрировано у детей, проживавших в Приволжском, Володарском и Икрянинском районах области, — 16, 14 и 13 случаев. Городские пациенты в струк-

туре общей заболеваемости коклюшем в 2023 г. составили 55,8% (87 детей).

Прививочный анамнез: только 44,2% (69 детей) были привиты вакциной АКДС согласно национальному календарю профилактических прививок. Остальным 55,8% (87 детей) вакцинация не проводилась. Причины отказа от вакцинации самые разнообразные: аллергические реакции у ребенка в анамнезе — 19,5% (17), страх перед последствиями вакцинации — 35,6% (31), отказ от вакцинации без объяснения причин — 44,8% (39 человек).

Причина заболевания во всех случаях — контакт с непосредственным источником инфекции: члены семьи — 90,8% (79 человек), на прогулке с другими детьми — 9,2% (8 человек). У маленьких пациентов отмечался сухой кашель и слизистые выделения из носа. Особенностью этого периода являлось упорство кашля: несмотря на лечение, он постепенно усиливался, приобретая приступообразный характер, что означало переход в следующий период — период спазматического кашля, продолжительность которого в наших наблюдениях варьировала от 3-х до 8-ми недель. При этом наблюдался приступообразный кашель: короткие кашлевые толчки следовали один за другим на протяжении одного выдоха, затем наступал интенсивный и внезапный вдох, сопровождавшийся свистящим звуком (реприза).

Тяжелое течение заболевания наблюдалось у невакцинированных детей — 55,8% (87 человек), в остальных случаях заболевание протекало легко. У детей с тяжелым течением коклюша отмечалось вынужденное положение тела при приступах кашля. Приступ заканчивался отхождением вязкой, густой, стекловидной мокроты. Характерной особенностью кашля была высокая частота ночных приступов (8-10 раз за ночь). Также у одного ребенка (девочка, 3 месяца) на фоне сильного приступообразного кашля развилось апноэ, в результате чего ребенок был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение инфекционного стационара, — 1,1%. Кроме того, у некоторых детей наблюдались осиплость голоса и гиперемия лица, судороги — 1,3% (2 человека). У своевременно иммунизированных вакциной АКДС заболевание протекало в виде ринореи и приступообразного кашля.

Диагноз «коклюш» был выставлен на основании данных клинической картины заболевания, эпидемиологического анамнеза и данных лабораторных исследований. Кроме того, всем заболевшим детям проводился общий анализ крови (ОАК), в котором верифицировано повышенное количество лейкоцитов ($2-7 \times 10^9$ /л), преобладание лимфоцитов. СОЭ была в пределах нормы или незначительно снижена.

При рентгенографии патологии со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы не выявлено. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) положительная.

При исследовании крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) во всех случаях были выявлены положительные IgM.

В качестве лечения назначались препараты азитромицин и цефтриаксон. Так, азитромицин назначался детям старше 6 месяцев в первые сутки заболевания в дозировке 10 мг/кг, затем в последующие 4 дня — по 5 мг/кг один раз в сутки.

Также назначался препарат кларитромицин из расчета 7,5 мг 2 раза в день для детей с рождения до достижения 12 кг, в течение 7 дней. Детям с массой тела 12-19 кг — 125 мг

Таблица. Число зарегистрированных случаев коклюша у детей одного года в 2023 г. на территории Астраханской области [таблица составлена авторами] / The number of reported cases of whooping cough in children under the age of 1 in 2023 on the territory of the Astrakhan region [table compiled by the authors]

Населенный пункт	Число случаев коклюша
Ахтубинский	3
Володарский	14
Енотаевский	4
Икрянинский	13
Камызякский	3
Красноярский	2
Лиманский	2
Наримановский	8
Приволжский	16
Харабалинский	2
Черноярский	1
ЗАТО г. Знаменск	1
Всего: Астраханская область	69
г. Астрахань	87
Всего	156

2 раза в сутки в течение 7 дней. При массе 20–29 кг — 187,5 мг 2 раза в день, детям с массой тела более 30 кг и подросткам с 12 лет — 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. В условиях стационара при среднетяжелых и тяжелых формах, а также при развитии осложнений применялись цефалоспорины третьего поколения: цефтриаксон по 50–70 мг/кг в сутки, через кубитальный катетер (парентерально), и цефотаксим по 100 мг/кг веса внутримышечно или внутривенно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническую картину коклюша у детей в возрасте до одного года изучали В. В. Корнеева и П. М. Гусева, установившие, что клиническая симптоматика заболевания в данной группе детей характеризуется характерным приступообразным кашлем, субфебрильной лихорадкой, астенией, а окончательный диагноз чаще устанавливался с использованием метода ПЦР [11].

Другие авторы, М. Дж. Маджонина и Н. М. Ходжаева, определили, что коклюш может встречаться во всех возрастных группах, включая детей до одного месяца, сохраняя при этом свою типичность, нередко протекая в среднетяжелой форме. Тяжелые формы, по мнению авторов, встречались у больных первого года жизни, у всех у них отмечался предсудорожный период, длительность которого была достоверно короче у детей первого года жизни [12].

Клинико-эпидемиологическую характеристику детей с коклюшем дали Н. А. Шипилова, Н. Ю. Ахмедова и М. В. Стулова, которые изучали эпидемическую ситуацию по коклюшу в АО. Авторами было установлено, что наиболее часто коклюш встречался у детей от рождения до 7 лет. Пик заболеваемости коклюшем в АО приходился на 2016 и 2019 годы. Факт отсутствия вакцинации служил главной причиной заражения детей коклюшем в Астраханской области [13, 14].

А. С. Пеньков и соавт. установили, что в Оренбурге для детей с коклюшем характерно сохранение осенне-зимней сезонности, периодичности и очаговости, а в эпидемический процесс чаще вовлекаются непривитые дети в возрасте до года, а также привитые дети старших возрастных групп и взрослые. У детей до трех месяцев коклюш протекает в тяжелой форме, с осложнениями, источником инфекции для данной возрастной группы являются старшие дети в семье или взрослые с длительным кашлем [15].

ВЫВОДЫ

1. В последнее время заболеваемость коклюшем у детей неуклонно растет.
2. Заболевание регистрируется во всех возрастных группах.
3. Наиболее тяжело заболевание проявляется у невакцинированных детей.
4. Основная причина заболевания — контакт с источником инфекции.
5. Основной жалобой всех детей был приступообразный кашель в ночное время. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Р. С. Аракельян

Концепция и дизайн исследования — Р. С. Аракельян, Ю. В. Шерышева

Написание текста — Р. С. Аракельян, С. З. Яхьяева

Сбор и обработка материала — Ю. В. Шерышева, К. А. Сулейманова

Обзор литературы — Ю. В. Шерышева, К. А. Сулейманова

Анализ материала — Ю. В. Шерышева, К. А. Сулейманова, Р. С. Аракельян

Редактирование — Р. С. Аракельян, Ю. В. Шерышева

Утверждение окончательного варианта статьи — Ю. В. Шерышева

Contribution of authors:

Concept of the article — R. S. Arakelyan

Study concept and design — R. S. Arakelyan, Yu. V. Sherysheva

Text development — R. S. Arakelyan, S. Z. Yahyaeva

Collection and processing of material — Yu. V. Sherysheva, K. A. Suleimanova

Literature review — Yu. V. Sherysheva, K. A. Suleimanova

Material analysis — Yu. V. Sherysheva, K. A. Suleimanova, R. S. Arakelyan

Editing — R. S. Arakelyan, Yu. V. Sherysheva

Approval of the final version of the article — Yu. V. Sherysheva

Литература/References

1. Гасилина Е. С. Коклюш у детей — клинико-эпидемическая характеристика в Самарской области. Журнал инфектологии. 2018; 10 (3): 54–60.
Gasilina E. U. Whooping cough in children is a clinical and epidemic characteristic in the Samara region. Zhurnal infektologii. 2018; 10 (3): 54–60. (In Russ.)
2. Краснов В. В., Ильянников К. Ф., Павлович Л. Р., Кузмичева М. В. Коклюш у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2018; 17 (1): 12–17.
Krasnov B. V., Ilyanikov C. F., Pavlovich L. R., Kuzmicheva M. V. Whooping cough in infants. Detskie infektsii. 2018; 17 (1): 12–17. (In Russ.)
3. Бабаченко И. В., Тян Н. С., Нестерова Ю. В. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2021; 20. 4 (77): 53–59.
Babachenko I. V., Tyun N. S., Nesterova S. W. Whooping cough and whooping cough-like syndrome in infants. Detskie infektsii. 2021; 20. 4 (77): 53–59. (In Russ.)
4. Никольская М. В., Курмаева Д. Ю., Солдаткина А. Е., Тимофеев Д. М. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у госпитализированных детей. Вестник Пензенского государственного университета. 2019; 4 (28): 61–64.
Nikolskaya M. V., Kurmayeva D. U., Soldatkina A. E., Timofeev D. M. Clinical and epidemiological features of whooping cough in hospitalized children. Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019; 4 (28): 61–64. (In Russ.)
5. Басов А. А., Цвиркун О. В., Герасимова А. Г., Зекорева А. Х. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. Инфекция и иммунитет. 2019; 9-2: 354–362.
Basov A. A., Tsvirkun O. V., Gerasimova A. G., Zekoreva A. H. The problem of whooping cough in some regions of the world. Infektsiya i immunitet. 2019; 9-2: 354–362. (In Russ.)
6. Сизов Д. А. Особенности современного течения коклюша у детей. Актуальные вопросы современной медицины. Материалы II Дальневосточного медицинского молодежного форума. Под ред. Е. Н. Сазоновой. 2019. С. 87–89.
Sizov D. A. Features of the current course of whooping cough in children Current issues of modern medicine. Materials of the II Far Eastern Medical Youth Forum. Edited by E. N. Sazonova. 2019. C. 87–89. (In Russ.)
7. Попова О. П., Мазанкова Л. Н., Скирда Т. А., Бунин С. В., Власов Е. В. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64-4: 70–75.

- Popova O. P., Mazankova L. N., Skirda T. A., Bunin S. V., Vlasov E. V. Clinical and diagnostic features of whooping cough in older children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64-4: 70-75. (In Russ.)
8. Овчинникова Ю. А., Пушкарева А. С. Клинические особенности коклюша у детей. Forcipe. 2019; 2-S1: 451.
Ovchinnikova Yu. A., Pushkareva A. S. Clinical features of whooping cough in children. Forcipe. 2019; 2-S1: 451. (In Russ.)
9. Крамарев С. А., Гречуха Е. О. Коклюш, дифтерия и столбняк: все новое – хорошо забытое старое (обзор современных международных рекомендаций). Актуальная инфектология. 2020; 8-1: 54-61.
Kramarev S. A., Buckwheat E. O. Whooping cough, diphtheria and tetanus: everything new is well-forgotten old (review of modern international recommendations). Aktualnaya infektologiya. 2020; 8-1: 54-61. (In Russ.)
10. Бирюкова А. А. Отношение родителей к вакцинопрофилактике коклюша у детей. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2017; 2-1 (37): 22-23.
Biryukova A. A. Parents' attitude to vaccine prevention of whooping cough in children. Byulleten Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 2-1 (37): 22-23. (In Russ.)
11. Корнеева В. В., Гусева П. М. Особенности течения коклюша у детей до года. В сб.: Научная сессия ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера. материалы научно-практической конференции с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет). Пермь, 2024. С. 198-199.
Korneeva V. V., Guseva P. M. Features of the course of whooping cough in children under one year old. In the collection: Scientific session of the Russian State Medical University named after Academician E. A. Wagner. materials of a scientific and practical conference with international participation of students, residents, postgraduates, and young scientists (under 35 years of age). Perm, 2024. P. 198-199. (In Russ.)
12. Маджоновна М. Дж., Ходжаева Н. М. Характеристика клинических и лабораторных показателей при коклюше у детей. Вестник медико-социального института Таджикистана. 2021; 1 (1): 33-42.
Madzhonova M. J., Khodzhaeva N. M. Characteristics of clinical and laboratory parameters in whooping cough in children. Vestnik mediko-sotsialnogo instituta Tadjikistana. 2021; 1 (1): 33-42. (In Russ.)
13. Шупилова Н. А., Стулова М. В. Коклюш у детей на территории Астраханской области. Тверской медицинский журнал. 2023; 6: 106-109.
Shipilova N. A., Stulova M. V. Whooping cough in children in the Astrakhan region. Tverskoi meditsinskii zhurnal. 2023; 6: 106-109. (In Russ.)
14. Ахмедова Н. Ю. Структура заболеваемости коклюшем среди детей раннего возраста. В сборнике: Лучшая научно-исследовательская работа 2024. сборник статей VII Международного научно-исследовательского конкурса. Пенза, 2024. Р. 108-113.
Akmedova N. Y. The structure of the incidence of whooping cough among young children. In the collection: The best research paper of 2024. collection of articles of the VII International Scientific Research Competition. Penza, 2024. P. 108-113. (In Russ.)
15. Пеньков А. С., Денисюк Н. Б., Кайкова О. В. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей г. Оренбурга. Медицинский альманах. 2016; 2 (42): 74-76.
Penkov A. S., Denisjuk N. B., Kaikova O. V. Clinical and epidemiological features of whooping cough in children in Orenburg. Meditsinskii almanakh. 2016; 2 (42): 74-76. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Шерышева Юлия Владимировна, к.м.н., паразитолог высшей квалификационной категории, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государ-

ственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; juliasher.07@yandex.ru

Сулейманова Карина Амировна, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; karina010303@mail.ru

Аракельян Рудольф Сергеевич, 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; паразитолог высшей квалификационной категории, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области»; Россия, 414057, Астрахань, ул. Н. Островского, 122/89; доцент кафедры прикладной биологии и микробиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный технический университет», Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 16/1; rudolf_astra.khan@rambler.ru

Яхьяева Саният Зулумхановна, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги», Россия, 414004, Астрахань, Началовское Шоссе, 7; syakyayevs@yandex.ru

Information about the authors:

Yuliya V. Sherysheva, 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; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; juliasher.07@yandex.ru

Karina A. Suleimanova, 4th-year student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; karina010303@mail.ru

Rudolf S. Arakelyan, 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; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; parasitologist of the highest qualification category, Federal Budgetary Healthcare Institution Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region; 122/89 N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414057, Russia; Associate Professor of the Department of Applied Biology and Microbiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Technical University; 16/1 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; rudolf_astra.khan@rambler.ru

Saniyat Z. Yahyayeva, Infectious Diseases 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; syakyayevs@yandex.ru

Поступила/Received 14.05.2025

Поступила после рецензирования/Revised 26.06.2025

Принята в печать/Accepted 29.06.2025

Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника

В. Т. Заркуа¹ ✉

А. М. Бен Аммар²

Е. Э. Спирочкина³

¹ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

² ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

³ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, alena.dudka2016@yandex.ru

Резюме

Введение. Лечение колоректального рака на поздних линиях лекарственной терапии представляет значительные сложности, поскольку арсенал возможностей противоопухолевой терапии ограничен. Для потенцирования действия повторно назначаемых цитостатиков привлекает возможность использования препаратов цитокиногенетической терапии.

Цель работы. Оценить у пациента с IV стадией прогрессирующего рака толстого кишечника эффективность и безопасность применения цитокиногенетической терапии в сочетании с цитостатической терапией в поздней линии противоопухолевого лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находился пациент 62 лет, поступивший с первично-множественным синхронным раком толстой кишки: рак поперечно-ободочной кишки, уТ3N2M1b (печень), оперативное вмешательство (27.09.2022), 4 линии терапии (FOLFOX-6, FOLFIRI + бевацизумаб, регорафиниб, цетуксимаб), прогрессия, рак прямой кишки рТ2N0M0, оперативные вмешательства (18.06.2020, 27.09.2022). При обследовании была использована магнитно-резонансная томография с контрастным усилением.

Результаты. Пациент отметил улучшение самочувствия после трех курсов цитокиногенетической терапии, а после восьмого курса смог не только выполнять привычную работу по дому и самостоятельно добираться до больницы, но и стал немного заниматься своей профессиональной деятельностью. Применение противоопухолевой терапии по схеме XELOX (пятая линия) в сочетании с цитокиногенетической терапией не сопровождалось выраженной токсичностью. По данным магнитно-резонансной томографии была достигнута частичная регрессия опухолевых очагов.

Заключение. Совместное использование полихимиотерапии по схеме XELOX и препаратов цитокиногенетической терапии позволило достичь частичной регрессии ранее прогрессирующей опухоли и увеличить продолжительность жизни больного.

Ключевые слова: колоректальный рак, поздние линии лекарственной терапии, цитокиногенетическая терапия, цитостатики

Для цитирования: Заркуа В. Т., Бен Аммар А. М., Спирочкина Е. Э. Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 36-41. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.006>

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

Cytokinenetic therapy in combination treatment of colorectal cancer

Vladimir T. Zarkua¹ ✉

Amir M. Ben Ammar²

Elena E. Spirochikina³

¹ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

² OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

³ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, alena.dudka2016@yandex.ru

Abstract

Background. Treatment of colorectal cancer in late lines of drug therapy presents significant challenges, since the arsenal of antitumor therapy options is limited. The possibility of using cytokinenetic therapy drugs is attractive for potentiating the effect of re-administered cytostatics.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of cytokinenetic therapy in combination with cytostatic therapy in a patient with stage IV progressive colon cancer in the late line of antitumor treatment

Material and methods. A 62-year-old patient was observed, admitted with a diagnosis of primary multiple synchronous colon cancer: transverse colon cancer, uT3N2M1b (liver), surgery (09/27/2022), 4 lines of therapy (FOLFOX-6, FOLFIRI + bevacizumab, regorafenib, cetuximab), progression, rectal cancer pT2N0M0, surgery (06/18/2020, 09/27/2022). During the examination, magnetic resonance imaging (MRI) with contrast enhancement was used.

Results. The patient noted an improvement in his well-being after three courses of cytokinogenetic therapy, and after the 8th course he was able not only to do his usual housework and get to the hospital on his own, but also began to do his professional activities a little. The use of antitumor therapy according to the XELOX scheme (5th line) in combination with cytokinogenetic therapy was not accompanied by significant toxicity. According to MRI data, partial regression of tumor foci was achieved.

Conclusion. The combined use of polychemotherapy according to the XELOX scheme and cytokinogenetic therapy drugs made it possible to achieve partial regression of a previously progressing tumor and increase the patient's life expectancy.

Keywords: colorectal cancer, late-line drug therapy, cytokinogenetic therapy, cytostatics

For citation: Zarkua V. T., Ben Ammar A. M., Spirochkina E. E. Cytokine therapy in combination treatment of colorectal cancer. Lechaschi Vrach. 2025; 9 (28): 36-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.006>

Conflict of interests. Not declared.

Колоректальный рак (КРР) занимает в структуре онкологической заболеваемости второе место у женщин и третье место у мужчин во всем мире [1], а в структуре онкологической смертности — второе место после рака легкого независимо от пола пациентов [2]. В России число заболевших КРР продолжает неуклонно возрастать. Одним из основных методов стадирования заболевания является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет с высокой точностью определить местную распространенность опухолевого процесса [3], а также оценить эффективность проведенного лечения [4]. Нередко заболевание удается диагностировать только на III-IV стадии [5], когда обязательным компонентом противоопухолевого лечения становится лекарственная терапия.

Показано, что у 27-50% больных на момент постановки диагноза или резекции первичной опухоли имеются метастазы в печени [5, 6]. Прогноз заболевания у значительного числа пациентов с КРР остается неблагоприятным [7]. Среди новых методов, направленных на повышение результатов лечения заболевания, рассматривается применение иммуноонкологических препаратов (ICI), показавших свою эффективность при ряде солидных опухолей — меланоме, почечноклеточном раке, немелкоклеточном раке легкого и некоторых других. Но большая часть колоректальных опухолей обладает низкой иммуногенностью без обширной инфильтрации иммунными клетками, что ограничивает их терапевтическую активность [5]. В последние годы внимание исследователей все больше привлекают препараты цитокинотетической терапии (ЦГТ), которые, не обладая выраженной собственной токсичностью, могут потенцировать противоопухолевую эффективность различных лекарственных агентов.

Целью данного исследования было оценить у пациента с IV стадией прогрессирующего рака толстого кишечника эффективность и безопасность применения ЦГТ в сочетании с цитостатической терапией в поздней линии противоопухолевого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент О., 62-х лет, обратился в клинику в мае 2025 г. с диагнозом «первично-множественный синхронный рак толстой кишки: рак поперечно-ободочной кишки, uT3N2M1b, метастазы в печень, IV стадия, оперативное вмешательство (27.09.2022), 4 линии лекарственной терапии, прогрессия заболевания, рак прямой кишки pT2N0M0, оперативные вмешательства (18.06.2020, 27.09.2022)».

Пациент сообщил, что с апреля 2022 г. отмечал боли в правом подреберье, периодическое повышение температуры тела до 39 °С, быстрое похудение (до 10 кг за 1 месяц). При обследовании по месту жительства по данным МРТ с внутривенным контрастированием от 08.06.2022 г. выявлена опухоль в прямой кишке на 8 см от края ануса без признаков инвазии стенки, в S6 печени определяется солитарный метастаз до 40 мм в диаметре, также выявлены признаки метастатического поражения парааортальных лимфоузлов слева. При колоноскопии обнаружена стенозирующая опухоль поперечной ободочной кишки, расположенная ближе к правому изгибу, эндоскопически непроходимая для колоноскопа, а также на 8 см от края ануса определяется блюдцеобразная кровоточащая опухоль размером до 20 мм в диаметре. 18.06.2022 г. выполнена трансаанальная эндоскопическая микрохирургия опухоли прямой кишки, взята биопсия новообразования поперечно-ободочной кишки. Гистологическое заключение от 04.07.2022 г.: образование поперечной ободочной кишки представлено структурами, подозрительными в отношении опухоли, однако материал недостаточно информативен; образование прямой кишки — аденокарцинома, G1, на фоне аденомы с дисплазией эпителия высокой (high grade) степени, лимфоплазмозитарной инфильтрацией подлежащей стромы. Решением онкологического консилиума от 06.07.2022 г. пациенту назначено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX-6, лечение переносил крайне тяжело, неоднократно отмечались тошнота, рвота, диарея 2-3 степени по CTCAE 5.0. При контрольном МРТ-исследовании с контрастным усилением выявлено уменьшение размеров опухоли поперечно-ободочной кишки и солитарного метастаза в печени, зарегистрирован частичный ответ.

27.09.2022 г. пациенту выполнена лапароскопически ассистированная комбинированная правосторонняя гемиколэктомия с формированием аппаратного илеотрансверзоанастомоза по типу «бок в бок», атипичная резекция S6 печени, низкая передняя резекция прямой кишки с формированием аппаратного сигморектального анастомоза по типу «конец в конец», илеостомия по Торнболлу, интраоперационное ультразвуковое исследование печени. Гистологически, по данным от 10.10.2022 г., опухоль толстой кишки имеет строение аденокарциномы кишечного типа, G2, с очагами некротического распада и очагово-диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, в трех лимфоузлах из 69 имеют место метастазы опухоли, R0. В печени очаг роста аденокарциномы с обширными некрозами, аналогичный описанному в толстой кишке, R0. В прямой кишке опухолевого роста нет, определяются воспалительные и фиброзные изменения в зоне ранее проведенной операции.

В 29 удаленных лимфоузлах параректальной клетчатки и брыжейки метастазов не выявлено. По результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) данных за наличие мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* не выявлено. Решением онкоконсилиума ПХТ по схеме FOLFOX-6 продолжена до 12 курсов.

23.12.2022 г. после проведения девятого курса лечения при очередной МРТ с контрастным усилением выявлены новые очаги в печени — в S8, S5, увеличенные лимфоузлы в области ее ворот, а также парааортальные слева на уровне L₂-L₄. Пациент переведен на вторую линию терапии по схеме FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом, проведено 8 курсов лечения. При выполнении МРТ с контрастом 24.04.2023 г. выявлен рост метастазов в печени на 50%. С 03.05.2023 г. переведен на терапию третьей линии препаратом регорафиниб.

24.07.2023 г. при выполнении очередного обследования (МРТ с контрастным усилением) выявлено дальнейшее увеличение очагов в печени. В связи с прогрессией заболевания пациенту назначена четвертая линия терапии препаратом цетуксимаб, проведено 21 введение. По данным МРТ от 17.01.2024 г. отмечена стабилизация очагов в печени. Лечение решено продолжить, но после 29-го введения цетуксимаба в мае 2024 г. зарегистрирован продолженный рост метастазов в печени. Не будучи удовлетворен результатами проводимого лечения и испытывая усталость от введения противоопухолевых препаратов, пациент решил обратиться в клинику, чтобы подключить метод ЦГТ к запланированной пятой линии лекарственного лечения.

Общее состояние пациента и его изменения в процессе лечения оценивали путем определения статуса Карновского. При обследовании пациента на фоне терапии был использован метод МРТ с контрастным усилением. Уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) оценивали методом иммуноферментного анализа, результаты получали в пг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении пациент жаловался на сильную слабость, плохой аппетит, похудение, постоянную тошноту, чувство тяжести в правом подреберье, отмечал, что практически не выходит за пределы квартиры. При осмотре состояние ослабленное, статус Карновского 70%. Кожные покровы бледные, слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, тахикардия. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Анус сомкнут. При пальцевом исследовании тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. На 6 см от края ануса по заднеправой полуокружности определяется послеоперационный шов, без дефектов.

По данным МРТ с контрастированием от 18.05.2024 г. структура печени неоднородна за счет патологических очаговых образований. В правой доле субкапсулярно на уровне S8 виден очаг размером 44×34 мм, имеющий неоднородную структуру, с контрастированием по периферии, на уровне S5 — два вблизи расположенных гиповаскулярных очага 24×20 мм и 15×7 мм. В области ворот печени визуализируется крупное узловое образование с неоднородно пониженным сигналом по T2, без выраженного ограничения диффузии, с периферическим характером контрастного усиления, размером 52×36×37 мм, вероятно, вторично пораженный лимфоузел; оказывает компримирующее воздействие на воротную вену. Выявляются увеличенные парааортальные лимфатические узлы, наиболее крупный — размером 15×20 мм.

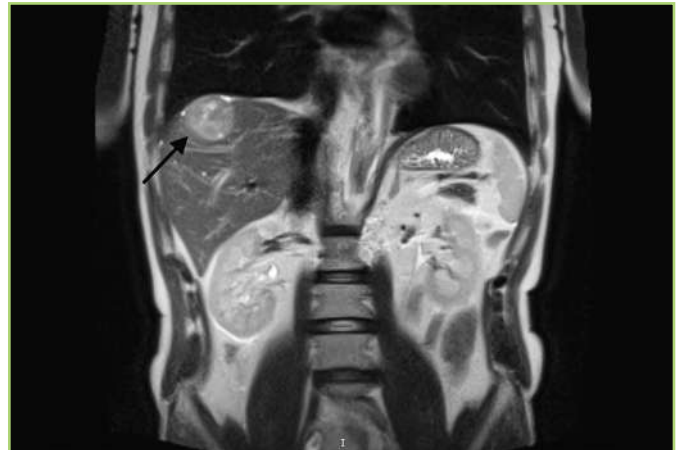


Рис. 1. МРТ с контрастированием от 18.05.2024 г. Множественные очаги в печени, таргетный очаг в S8 печени [предоставлено авторами] / Contrast-enhanced magnetic resonance imaging dated May 18, 2024. Multiple lesions in the liver, target lesion in S8 of the liver [provided by the authors]

Заключение: отмечается выраженное увеличение одного из вторичных очагов в печени в S8, рост образования в области ворот печени и парааортальных лимфатических узлов (рис. 1).

Решением междисциплинарного консилиума клиники от 24.05.2024 г. пациенту назначены препараты ЦГТ: интерферон гамма человеческий рекомбинантный (IFN-γ) в сочетании с препаратом ФНО — тимозином-α1 рекомбинантным (рФНТ-α1) по схеме, разработанной в клинике. Препараты назначены вне инструкции к применению в соответствии с Распоряжением Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 г. «Перечень заболеваний, при которых допускается применение лекарственного препарата вне инструкции по его применению, в том числе у детей», а также Приказом Минздрава России от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

После проведения трех курсов ЦГТ пациент отметил улучшение самочувствия — появился аппетит, практически прошла тошнота, повысилась физическая активность. Одновременное применение противоопухолевой терапии по схеме XELOX (пятая линия) не сопровождалось выраженной токсичностью. Пациент сообщил, что значительно легче переносит курсы ПХТ, чем ранее назначенное лечение даже одним противоопухолевым препаратом.

По данным МРТ с контрастом от 23.08.2024 г. печень неоднородной структуры за счет сохраняющихся очагов вторичного генеза в S8 размером 28×28 мм, образований в S5 размером 8×5 мм, образования накапливают парамагнетик по периферии. В области ворот печени сохраняется узловое образование диаметром 45×26×20 мм с выраженными фиброзными изменениями. Сохраняется увеличение парааортальных лимфоузлов, наиболее крупный — 12×19 мм.

Заключение: по сравнению с результатами исследования от 18.05.2024 г. наблюдается уменьшение размеров вторичных очагов в печени, узлового образования в области ее ворот, стабилизация размеров парааортальных лимфоузлов.

После проведения восьми курсов ЦГТ пациент отметил не только возможность выполнять привычную работу по дому и самостоятельно добираться до больницы, но и стал немного заниматься своей профессиональной деятельностью — ремон-

том бытовой техники. При очередном обследовании состояние удовлетворительное, статус Карновского 95%. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Анус сомкнут. При пальцевом исследовании тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные.

По данным МРТ с контрастным усилением от 28.04.2025 г., печень неоднородной структуры за счет сохраняющихся очагов вторичного генеза в S8 размером 12×18 мм, одного образования в S5 размером 5×3 мм, оба образования накапливают парамагнетик по периферии. В области ворот печени сохраняется узловое образование диаметром 26×16×10 мм с выраженными фиброзными изменениями. Сохраняется увеличение парааортальных лимфоузлов, наиболее крупный — 8×12 мм.

Заключение: по сравнению с результатами исследования от 23.08.2024 г. наблюдается дальнейшее уменьшение размеров вторичных очагов в печени, узлового образования в области ворот печени, парааортальных лимфоузлов (рис. 2).

В настоящее время пациент продолжает курсы ПХТ по схеме XELOX в сочетании с ЦГТ. Лечение переносит удовлетворительно. Динамика показателей статуса Карновского, уровня ФНО-α и данных МРТ представлена в табл. В результате проведенного лечения объем опухолевых очагов уменьшился на 58%. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления диагноза заболевания составляет 39+ месяцев, с момента начала ЦГТ — 12+ месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение у больных метастатическим КРР режимов FOLFOX или XELOX, с последующим переходом на режим FOLFIRI во второй линии позволяет увеличить общую выжи-

Таблица. **Изменение показателей, характеризующих состояние пациента в процессе лечения [таблица составлена авторами]** / Changes in indicators characterizing the patient's condition during treatment [table compiled by the authors]

Дата осмотра	Индекс Карновского, %	ФНО-α, пг/мл	Результаты данных МРТ, мм	Этап ЦГТ
18.05.2024	70%	3,9	135	До начала терапии
23.08.2024	84%	11,9	93	После третьего курса
28.04.2025	95%	20,1	57	После восьмого курса

ваемость (ОВ) почти до 24 месяцев [8]. Использование режимов с включением анти-EGFR-антител с переходом в случае прогрессирования заболевания на антиангиогенные препараты способствует повышению ОВ до 30–36 месяцев [9]. Однако в случаях дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса выбор лечения для пациентов представляет значительные трудности. Ограничение арсенала возможностей противоопухолевой терапии приводит к необходимости повторного использования препаратов, показавших эффективность в 1–2 линии лечения. Во второй раз применение оксалиплатина позволяет достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5,1 мес (95% ДИ 4,3–6,1) с дальнейшим сокращением до 4,0 мес (95% ДИ 3,07–5,13), если терапия оксалиплатином проводилась после третьей линии [10]. Наиболее перспективным такой подход представляется у пациентов, опухоли которых содержат молекулярные дефекты в пути восстановления повреждений ДНК. Но у больных, получивших большое количество курсов противоопухолевой терапии, нередко наблюдается худшая переносимость последующего лечения, что может привести к редукции доз препаратов или увеличению интервалов между курсами. Дополнительно встает проблема преодоления химиорезистентности заболевания. Показано, что использование анти-PD-1-антител у предлеченных пациентов может способствовать достижению длительной ВБП [11], причем наибольшая эффективность зарегистрирована в случаях высокой мутационной нагрузки в опухоли [12]. Однако частота встречаемости дефицита в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) или высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) у больных КРР составляет 12–15%, чаще при правосторонней локализации опухоли [11]. Пациенты с III–IV стадиями КРР с меньшей вероятностью являются MSI-H, не более 4–5% случаев.

В ряде клинических и экспериментальных исследований рассматривается возможность использования у животных-опухоленосителей и больных КРР препарата ИФН-γ в сочетании с химиотерапией или ICI. Согласно работе Н.-W. Teng и соавт. (2024), у мышей с опухолью CT-26 со стабильной MSI применение ИФН-γ уменьшало размер опухоли и усиливало противоопухолевую активность, индуцированную антителами к PD-1, что сопровождалось повышением активности нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЭТ — сеть из ДНК, содержащая цитотоксические ферменты, высвобождаемые во внеклеточное пространство) и клеточного апоптоза [12].

По данным Y. Tang и соавт. (2024) интратуморальные инъекции рекомбинантного mIFNγ (5 мкг) лаборатор-



Рис. 2. МРТ с контрастным усилением от 28.04.2025 г. Уменьшение размеров вторичных очагов в печени, в том числе ранее выявленного таргетного очага в S8 [предоставлено авторами] / Contrast-enhanced magnetic resonance imaging dated April 28, 2025. Reduction in the size of secondary lesions in the liver, including the previously identified target lesion in S8 [provided by the authors]

ным животным (самки мышей BALB/c или бестимусные мыши) в сочетании с внутривенной инъекцией моноклонального антитела к PD-1 значительно увеличивали гибель опухолевых клеток и демонстрировали синергическое ингибирование роста опухоли в мышинной модели KPP [7]. Авторы обнаружили, что введение ИФН- γ повышает инфильтрацию слабоиммунотензивной опухоли иммунными клетками и оказывает синергетический эффект в комбинации с ICI. Использование ИФН- γ совместно с ICI показало ингибирующий эффект в отношении роста KPP за счет подавления пролиферации и индукции апоптоза злокачественных клеток, а также путем повышения цитотоксичности, опосредованной Т-клетками, и снижения количества интратуморальных М2-подобных макрофагов. Кроме того, эти исследователи обнаружили, что у больных KPP с высокой экспрессией ИФН- γ в опухолевой ткани наблюдалась более длительная безрецидивная выживаемость. В работе Y. Wang и соавт. (2024) показано, что утрата неоантигенов и снижение активности сигнальной системы ИФН- γ обуславливают быстрый рост KPP, а стратегии, которые усиливают передачу сигналов ИФН- γ , могут способствовать достижению эффективных результатов иммунотерапии [13].

В более раннем исследовании II фазы [14] у пациентов с метастатическим KPP, не получавших химиотерапию, добавление ИФН- γ подкожно в дозе 150 мкг к болюсно/инфузионной схеме 5-FU/LV в течение 14-дневного цикла позволило получить частичный ответ в 33% случаев. У лиц с резистентностью к химиотерапии при использовании той же схемы лечения в 44% наблюдений удалось добиться стабилизации заболевания. Медиана времени до прогрессирования была небольшой (5,8 и 4,1 месяца соответственно), но превосходила результаты схемы FU/LV. Авторы отметили, что синергизм действия схемы FU/LV и ИФН- γ обусловлен активацией рецептора Fas и других компонентов внешнего пути апоптоза, регулируемых ИФН- γ .

Использование тимозина $\alpha 1$ в сочетании с XELOX показало эффективность комбинации в улучшении клеточного иммунного ответа, снижении уровня опухолевых маркеров в сыворотке и минимизации рецидивов у пациентов с KPP после радикальной операции [15]. Тимозин $\alpha 1$ может уменьшить иммуносупрессию, вызванную химиотерапией, и ускорить восстановление Т-лимфоцитов, снизить частоту возникновения нейтропении без увеличения других неблагоприятных событий, потенцировать эффективность XELOX в отношении ингибирования неоангиогенеза [16]. Используемый в нашей работе рекомбинантный препарат рФНТ- $\alpha 1$ сохраняет иммуномодулирующие свойства тимозина и не имеет токсичности ФНО- α . В ранее проведенных исследованиях показана эффективность применения этого препарата у больных с рядом солидных опухолей, например, раком поджелудочной железы [17].

Следует отметить, что продолжительность жизни нашего пациента с момента начала пятой линии терапии превысила результаты, опубликованные в литературе для повторного назначения оксалиплатина [10], что, по-видимому, указывает на потенцирующий эффект ЦГТ в отношении противоопухолевой активности схемы XELOX.

Таким образом, совместное использование ПХТ по схеме XELOX и препаратов ЦГТ позволило достичь частичной регрессии ранее прогрессирующей опухоли и увеличить продолжительность жизни пациента. Возможно, данная комбинация может рассматриваться в качестве дополнительной лечебной опции у пациентов с явлениями химиорезистентности колоректального рака. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — В. Т. Заркуа
Написание текста — В. Т. Заркуа
Сбор и обработка материала — В. Т. Заркуа
Обзор литературы — В. Т. Заркуа, А. М. Бен Аммар, Е. Э. Спирочкина
Анализ материала — В. Т. Заркуа
Редактирование — В. Т. Заркуа, А. М. Бен Аммар, Е. Э. Спирочкина
Утверждение окончательного варианта статьи — В. Т. Заркуа
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Contribution of authors:

Concept of the article — V. T. Zarkua
Text development — V. T. Zarkua
Collection and processing of material — V. T. Zarkua
Literature review — V. T. Zarkua, A.M. Ben Ammar, E. E. Spirochkina
Material analysis — V. T. Zarkua
Editing — V. T. Zarkua, A.M. Ben Ammar, E. E. Spirochkina
Approval of the final version of the article — V. T. Zarkua
All authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors made substantial contributions to the concept development, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Литература/References

1. Cho Y. A., Lee J., Oh J. H., et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019; 51 (3): 1033-1040. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.447>.
2. Baidoun F., Elshiwly K., Elkeraie Y., et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr. Drug Targets.* 2021; 22 (9): 9981009. <https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717>.
3. Beets-Tan R. G. H., Lambregts D. M. J., Maas M., et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (4): 1465-1475. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2>.
4. Гришко П. Ю., Балясникова С. С., Самсонов Д. В., Мищенко А. В., Карачун А. М., Правосудов И. В. Современный взгляд на принципы диагностики и лечения рака прямой кишки по данным МРТ (обзор литературы). *Medical Visualization.* 2019; 23 (2): 7-26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-7-26>.
Grishko P. Yu., Balyasnikova S. S., Samsonov D. V., Mishchenko A. V., Karachun A. M., Pravosudov I. V. Modern view on the principles of diagnostics and treatment of rectal cancer according to MRI data (literature review). *Medical Visualization.* 2019; 23 (2): 7-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-7-26>.
5. Mödl B., Moritsch S., Zwolanek D., Eferl R. Type I and II interferon signaling in colorectal cancer liver metastasis. *Cytokine.* 2023; 161: 156075. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156075>.
6. Zeng X., Ward S. E., Zhou J., Cheng A. S. L. Liver Immune Microenvironment and Metastasis from Colorectal Cancer-Pathogenesis and Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (10): 2418. <https://doi.org/10.3390/cancers13102418>.
7. Tang Y., Wei J., Ge X., Yu C., Lu W., Qian Y., Yang H., Fu D., Fang Y., Zhou X., Wang Z., Xiao Q., Ding K. Intratumoral injection of interferon gamma promotes the efficacy of anti-PD1 treatment in colorectal cancer. *Cancer Letters.* 2024; 588: 216798. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216798>.
8. Ченорова М. С., Ченоров С. В., Трякин А. А. Выбор лечения химиорефрактерного рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (3): 56-63. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63>.

- Cheporova M. S., Cheporov S. V., Tryakin A. A.* Choice of treatment for chemo-refractory colon cancer. *Malignant tumors.* 2023, 13 (3): 56-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63>.
9. *Modest D. P., Pant S., Sartore-Bianchi A.* Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2019; 109: 70-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.019>.
 10. *Mauri G., Gori V., Bonazzina E.* Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer : Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020; 91: 102112. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102112>.
 11. *Zhang X., Wu T., Cai X., et al.* Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H / dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol.* 2022; 17 (13): 795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>.
 12. *Teng H.-W., Wang T.-Y., Lin C.-C., et al.* Interferon Gamma Induces Higher Neutrophil Extracellular Traps Leading to Tumor-Killing Activity in Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2024; 23 (7): 1043-1056. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-23-0744>.
 13. *Wang Y., Lu J., Huang D., et al.* Explosive tumor growth in a patient with colon cancer is associated with reduced neoantigen levels and decreased interferon-gamma (IFN- γ) signaling. *BMC Cancer.* 2025; 25: 1005. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14211-y>.
 14. *Schwartzberg L., Houghton J., Phillips D., et al.* Phase II, biomarker and genomic correlative study of GFL: Interferon gamma (IFN- γ), bolus/infusion 5-FU and leucovorin (LV) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Res.* 2008; 68 (9_Supplement): 4456.
 15. *Sha L., Zhang H., Zhang X.* Thymosin α 1 combined with XELOX improves immune function and reduces serum tumor markers in colorectal cancer patients after radical surgery. *Open Life Sci.* 2024; 19 (1): 20220793. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0793>
 16. *Ke L., Zhou J., Mao W., et al.* Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group (CAPCTG) Immune enhancement in patients with predicted severe acute necrotising pancreatitis: a multicentre double-blind randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (7): 899-909. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06745-7>.
 17. *Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М.* Случай успешного лечения рака поджелудочной железы. *Российский онкологический журнал.* 2022; 27 (5): 243-250. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco456482>.
Ilyushin A. L., Ben Ammar A. M. A case of successful treatment of pancreatic cancer. *Russian journal of oncology.* 2022; 27 (5): 243-250. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco456482>.

Сведения об авторах:

Заркуа Владимир Тамазиевич, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; miro.zarkua@gmail.com

Бен Аммар Амир Мохамед, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; amirbenammar94095@gmail.com

Спирочкина Елена Эдуардовна, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; alena.dudka2016@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir T. Zarkua, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; miro.zarkua@gmail.com

Amir M. Ben Ammar, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; amirbenammar94095@gmail.com

Elena E. Spirochkina, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; alena.dudka2016@yandex.ru

Поступила/Received 02.08.2025

Поступила после рецензирования/Revised 03.09.2025

Принята в печать/Accepted 05.09.2025

Комплексная дегустационная оценка продуктов энтерального питания

Ю. Р. Вараева¹✉

Е. А. Смирнова²

А. В. Стародубова³

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия, varaeva@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-2773>

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия, smirnova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2045-5729>

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, starodubova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Резюме

Введение. Настоящее исследование представляет сравнительный анализ органолептических свойств шести коммерческих специализированных продуктов диетического лечебного питания (энтерального питания). Актуальность исследования обусловлена сложностью подбора продуктов энтерального питания с учетом органолептических свойств как для специалистов, так и для пациентов.

Цель работы. Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка органолептических свойств и вкусовых характеристик шести специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания (энтерального питания) коммерческого производства.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 взрослый участник, проведена слепая дегустация шести готовых питательных смесей, оцененных по 5-балльной шкале (внешний вид, аромат, вкус, текстура, сочность и общая оценка) и 10-балльной визуальной аналоговой шкале для отдельных вкусовых параметров (сладость, кислота, соленость, горечь и белковый вкус).

Результаты. Исследование показало значительные различия по органолептическим параметрам между продуктами ($p < 0,001$). Наиболее высокие оценки получили продукты 1 и 4, при этом продукт 4 характеризовался чрезмерной сладостью, что отмечали некоторые участники как приторный вкус. Вкусовой профиль продукта 1 был более сбалансированным с умеренной сладостью и низкой соленостью. Продукты 2, 5 и 6 имели более нейтральный вкус, но сопоставимо низкие оценки органолептических свойств.

Заключение. Выявлена значительная вариабельность органолептических свойств исследуемых продуктов. Наличие продуктов с широким спектром органолептических свойств при сопоставимой пищевой ценности позволяет индивидуализировать подбор специализированных пищевых продуктов с учетом органолептических предпочтений участников.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты диетического лечебного питания, энтеральное питание, сипинг, органолептические свойства, вкусовые характеристики

Для цитирования: Вараева Ю. Р., Смирнова Е. А., Стародубова А. В. Комплексная дегустационная оценка продуктов энтерального питания. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 42-50. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.007>

Конфликт интересов. Все авторы подтверждают, что исследование было проведено по договору организации-исполнителя с коммерческой организацией. Авторы свидетельствуют, что исследование проведено надлежащим образом, оценка проводилась объективными методами и все полученные данные приведены в полном объеме.

A comprehensive study of organoleptic properties and taste characteristics

Yurgita R. Varaeva¹✉

Elena A. Smirnova²

Antonina V. Starodubova³

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia, varaeva@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-2773>

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia, smirnova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2045-5729>

³ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, starodubova@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Abstract

Background. The present study provides a comparative analysis of organoleptic properties of six commercial foods for special dietary uses. The relevance of this study stems from the importance of considering organoleptic properties and taste characteristics of enteral nutrition formulas when selecting appropriate options for patients.

Objective. The aim of this study was to conduct a comparative evaluation of organoleptic properties and taste characteristics of six commercially available specialised food products for dietary therapeutic nutrition (enteral nutrition).

Materials and methods. The study involved 41 adult volunteers who participated in a blind tasting of six ready-to-use nutritional formulae. Products were assessed using a 5-point scale (appearance, aroma, taste, texture, mouthfeel, and overall evaluation) and a 10-point visual analogue scale for individual taste parameters (sweetness, acidity, saltiness, bitterness, protein taste).

Results. Results demonstrated significant differences in organoleptic parameters between products ($p < 0.001$). Products 1 and 4 received the highest ratings, with Product 4 characterised by excessive sweetness, which some participants described as "cloying". Product 1 exhibited a more balanced taste profile with moderate sweetness and low saltiness. Products 2, 5, and 6 had more neutral flavours but comparably low organoleptic scores.

Conclusion. This study emphasises the importance of considering organoleptic characteristics when selecting and developing enteral nutrition products to enhance patient compliance and individualise nutritional support. Study limitations included participation of adults only and single tasting session. The results may contribute to formula optimisation and improvement of specialised nutrition quality in clinical practice.

Keywords: specialised foods for dietary therapeutic nutrition, enteral nutrition, sipping, organoleptic properties, taste characteristics

For citation: Varaeva Yu. R., Smirnova E. A., Starodubova A. V. A comprehensive study of organoleptic properties and taste characteristics. *Lechaschi Vrach*. 2025; 9 (28): 42-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.007>

Conflict of interests. All authors confirm that the study was conducted under contract of the research organization with a commercial organization. The authors attest that the study was conducted appropriately, the evaluation was performed using objective methods, and all data obtained are presented in full.

Энтеральное питание представляет собой важнейший компонент лечения ряда заболеваний на современном уровне развития клинической медицины, обеспечивающий адекватное поступление пищевых веществ, прежде всего у пациентов с нарушенной функцией желудочно-кишечного тракта или невозможностью самостоятельного приема пищи. Качество и органолептические свойства продуктов энтерального питания играют критически важную роль в обеспечении приверженности пациентов и эффективности нутритивной поддержки. Современные исследования подчеркивают необходимость систематической оценки органолептических характеристик специализированных пищевых продуктов для оптимизации их состава и улучшения потребительских свойств [1-3].

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) является валидированным инструментом для количественной оценки субъективных ощущений в клинических исследованиях, который позволяет получить количественные данные о восприятии пациентами органолептических свойств, что особенно важно при сравнительном анализе специализированных пищевых продуктов [4].

Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка органо-

лептических свойств шести специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания (энтерального питания) промышленного производства. Данное исследование направлено на получение объективных данных о потребительских свойствах различных формул энтерального питания для оптимизации их клинического применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Работа представляет собой одноцентровое поперечное сравнительное слепое дегустационное исследование, в ходе которого 41 случайно отобранному участнику было предложено провести закрытую (слепую) дегустацию шести специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания.

Критерии соответствия

Объектами исследования являлись совершеннолетние лица, способные принять взвешенное решение об участии в исследовании и подписать информированное согласие. Критерием невключения и исключения служило наличие в анамнезе аллергических реакций и/или непереносимости ингредиентов исследуемых специализированных пищевых продуктов диетиче-

ского лечебного питания разных производителей, находящихся в обращении.

Условия проведения

Исследование проводилось в 2025 г. в Клинике лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Участникам предложили продегустировать шесть специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания различных производителей, представленных готовыми питательными смесями — сипингами. Продукты были вскрыты исследователями непосредственно перед проведением дегустации, разлиты по идентичным бумажным стаканчикам порциями по 40 мл и промаркированы цифрами от 1 до 6 (далее продукт 1, 2 и т. д.) в соответствии с перечнем (приложение А). Исследуемые продукты имели сопоставимый внешний вид. После дегустации каждого из 6 продуктов участники заполняли дегустационные листы и шкалы для каждого продукта в отдельности. На основании чего в качестве основного метода проводилась сравнительная оценка органолептических свойств по шкале от 1 до 5, включая внешний вид, вид на разрезе, аромат, вкус, текстуру, сочность и общую оценку продукта (приложение Б).

В качестве дополнительной оценки участники заполняли 10-балльную ВАШ вкусовых характеристик

Таблица 1. Пищевая ценность исследуемых продуктов (1-6) [таблица составлена авторами на основе общедоступных данных] / Nutritional value of the tested products (1-6) [table compiled by the authors and based on open accessed data]

Нутриенты	Содержание в продукте на 100 мл					
	1	2	3	4	5	6
Энергетическая ценность, ккал	150	100	153	152	100	150
Жиры, г	6,7	3,4	6,8	7,47	3,6	5,9
среднецепочечные триглицериды, г	1,3	1,6	Н/д	Н/д	1,8	2,8
насыщенные жирные кислоты, г	1,7	1,9	0,7	Н/д	2,0	3,2
мононенасыщенные жирные кислоты, г	3,3	0,7	Н/д	Н/д	0,7	1,4
полиненасыщенные жирные кислоты, г	1,7	0,8	Н/д	Н/д	0,9	1,3
омега-3 жирные кислоты, г, в т. ч.:	Н/д	0,19	Н/д	Н/д	Н/д	0,32
эйкозапентаеновая кислота, мг	Н/д	16	Н/д	Н/д	Н/д	20
докозагексаеновая кислота, мг	Н/д	10	Н/д	Н/д	Н/д	12
Углеводы, г, в т. ч.:	18,1	12,6	18,8	16,39	12,9	18,2
сахара, г	4,5	0,2	4,6	Н/д	0,2	0,5
лактоза, г	≤ 0,05	Н/д	< 0,025	Н/д	Н/д	Н/д
Пищевые волокна, г	1,1	1,5	1,5	0,75	Н/д	Н/д
Белок, г	3,8	4,0	3,4	4,2	4,0	6,0
Соль пищевая, г	0,2	Н/д	0,17	Н/д	Н/д	Н/д
Фосфолипиды, г	—	—	—	0,35	Н/д	Н/д
Вода, мл	79	Н/д	Н/д	78,1	Н/д	Н/д
Осмосность, мосмоль/л	400	280	380	Н/д	300	390
Осмосность, мосмоль/кг H₂O	500	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Минеральные вещества						
Натрий, мг	81	98	67	60	78	120
Хлориды, мг	123	115	100	100	112	100
Калий, мг	150	150	140	135	123	190
Кальций, мг	105	84	84	83	90	112
Фосфор, мг	92	72	75	80	69	97
Фосфаты, мг	Н/д	Н/д	230	Н/д	Н/д	Н/д
Магний, мг	19	23	17	24	22	30
Железо, мг	1,5	1,4	1,5	1,5	0,8	1,6
Цинк, мг	1,5	1,2	1,5	1,5	0,8	1,5
Медь, мкг	150	150	135	165	100	152
Йод, мкг	15	13	15	15	8	20
Селен, мкг	4,5	5,9	4,5	4,2	3,8	8,0
Марганец, мг	0,18	0,2	0,23	0,15	0,10	0,30
Хром, мкг	6,0	6,1	5,3	3,8	2,2	7,6
Молибден, мкг	6,0	10	6,0	5,9	3,8	12
Фтор, мг	0,12	Н/д	0,11	0,07	Н/д	0,15
Витамины						
Витамин А, мкг РЭ	93	70	61	99	56	120
из них β-каротин, мкг РЭ	25	Н/д	0,15	Н/д	Н/д	Н/д
Витамин D ₃ , мкг	1,13	1	1,5	1,1	0,3	1,5
Витамин Е, мг α-ТЭ	3,0	1,3	1,9	1,5	0,8	2,0
Витамин К ₁ , мкг	6,0	6,8	6,0	5,9	6,3	8,5
Витамин С, мг	12	8	15	7,5	4,4	15
Тиамин (витамин В ₁), мг	0,3	0,12	0,23	0,23	0,08	0,15
Рибофлавин (витамин В ₂), мг	0,3	0,17	0,24	0,30	0,09	0,21
Витамин В ₆ , мг	0,17	0,185	0,18	0,15	0,12	0,24
Ниацин, мг	1,8	1,5	0,88	1,8	1,0	1,9
Фолиевая кислота, мкг	33	30	23	23	19	38
Витамин В ₁₂ , мкг	0,3	0,25	0,26	0,30	0,20	0,29
Пантотеновая кислота, мг	0,6	0,48	0,50	0,45	0,5	0,70
Биотин, мкг	7,5	5	6	7,5	4,5	7
Холин, мг	30	30	30	23	22	45
Таурин, мг	12	Н/д	11	11	12,5	Н/д
Карнитин, мг	4,5	Н/д	3	2,6	20	Н/д
Мио-инозитол, мг	22,5	Н/д	Н/д	12	23	Н/д

Примечание. Н/д — содержание пищевого вещества не представлено в документации продукта (нет данных).

на каждый продукт, включая степень сладости, кислоты, солености, горечи и белковый вкус (1-3,5 балла — незначительный вкус; 3,5-6,5 баллов — умеренный вкус и 6,5-10 баллов — выраженный вкус) (приложение В). Также учитывались отдельные замечания участников (примечания). Исследование носило поперечный характер. Дегустационная оценка проводилась одномоментно.

Описание вмешательства

Сравнительная характеристика пищевой ценности продуктов 1-6 представлена в табл. 1. Участникам представлялась информация о том, какие продукты проходят дегустацию без предоставления данных о соответствии наименования и цифровой маркировки, что позволило маскировать дегустацию. Продукты 1-6, представленные в исследовании, зарегистрированы в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации на портале общих информационных ресурсов и открытых данных Единой нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза, промышленно выпускаются и находятся в обращении в Российской Федерации.

Методы регистрации исходов

Оценка органолептических свойств и вкусовых характеристик проводилась с использованием:

- заполнения дегустационного листа с оценкой внешнего вида, аромата, вкуса, текстуры, сочности и общей оценки продукта по 5-балльной шкале;
- гедонистической оценки вкусовых характеристик продукта (сладость, кислый вкус, соленость, горечь/острота и «мясной» вкус) по данным визуальной аналоговой 10-балльной шкалы.

Этическая экспертиза

Протокол, информация для участников, форма информированного согласия, свидетельства о государственной регистрации исследуемых продуктов 1-6 были представлены на рассмотрение Комитета по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Протоколом заседания № 1 от 20.01.2025 г. было определено отсутствие этических и моральных конфликтов; дегустируемая продукция была оценена как безопасная, зарегистрированная и находящаяся в свободной продаже на территории РФ; на основании чего проведение исследования было одобрено.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось. В соответствии с методическими указаниями «Порядок проведения исследований

эффективности специализированной диетической лечебной и диетической профилактической пищевой продукции», утвержденными Письмом Минздрава РФ от 01.09.2016 г. № 28-1/2406, при проведении исследований специализированных пищевых продуктов рекомендуемый размер выборки составляет не менее 15 человек в группе. В данной работе был запланирован набор 40 участников ($\pm 10\%$).

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка велась с использованием пакета программ IBM® SPSS® Statistics 20.0 (IBM Corp.®, США). Порядковые показатели представлены в виде среднего значения (М) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные/номинальные показатели — в виде доли (%) и абсолютного количества (N). Для сравнения продуктов 1-6 использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для их попарного сравнения — Т-критерий Стьюдента. Для сравнения категориальных показателей использовали χ^2 -квадрат. Уровнем двусторонней статистической значимости признан p менее 0,05, за исключением случаев использования поправки Бонферрони с учетом количества продуктов ($p = 0,008$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты (участники) исследования

В исследовании принял участие 41 человек: 5 мужчин (12,2%) и 36 женщин (87,8%). Средний возраст составил 42,5 года, средний ИМТ — 23,7 кг/м². Все участники соответствовали критериям отбора, самостоятельно приняли решение об участии в исследовании после ознакомления с информацией для участников, не имели аллергических реакций/непереносимости ингредиентов исследуемых специализированных пищевых продуктов. На момент проведения исследования участники не проходили стационарного или амбулаторного лечения; у них не наблюдались признаков острых инфекционных заболеваний и/или обострения хронических заболеваний, оказывающих влияние на восприятие вкуса и запаха; их питание в течение трех дней до дегустации и в день ее проведения не отличалось от привычного рациона; все участники были независимо приглашены для однократного посещения и проведения дегустации.

Основные результаты исследования — сравнительная оценка органолептических свойств

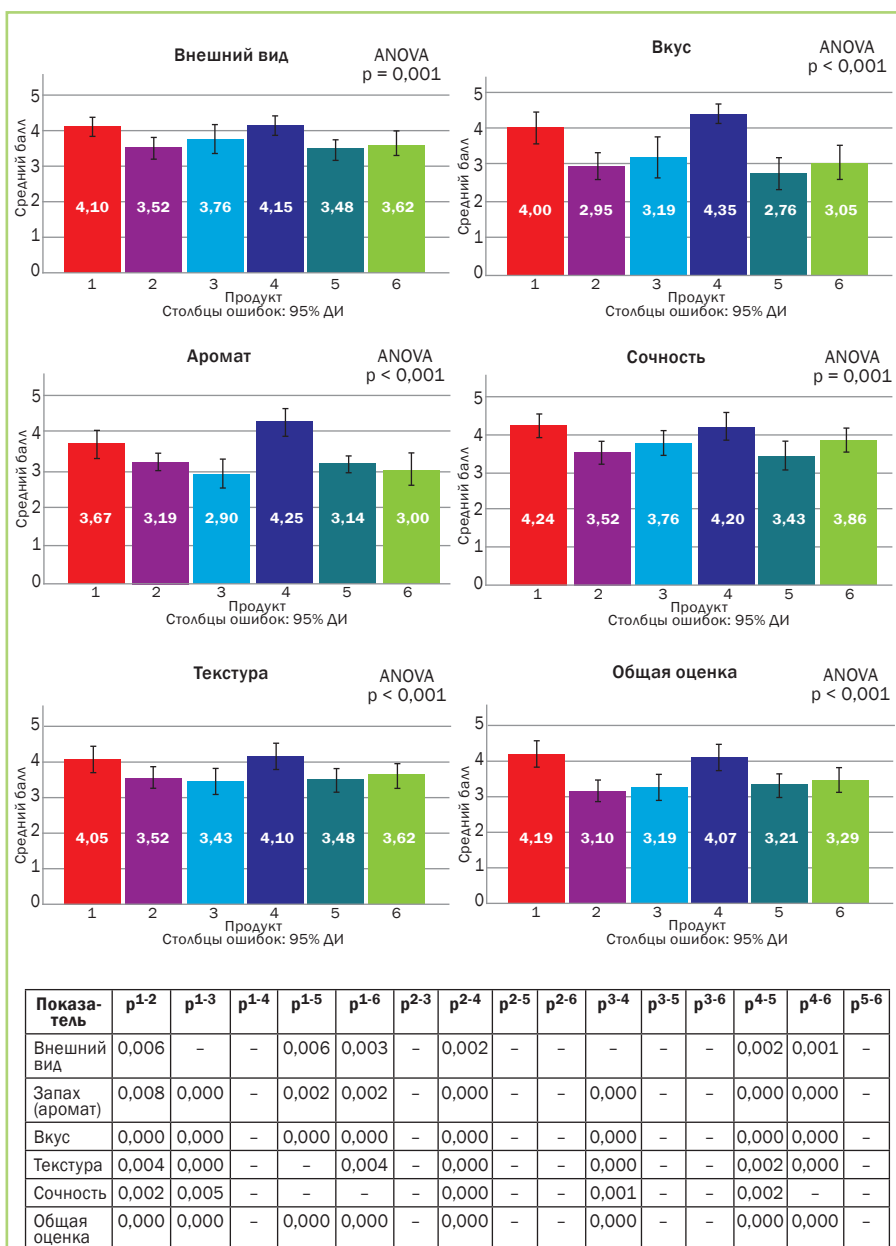


Рис. 1. Сравнительная оценка органолептических свойств исследуемых продуктов. Подстрочная таблица с результатами попарного сравнения продуктов [предоставлено авторами] / Comparative evaluation of the organoleptic properties of the tested products. Subtable with results of pairwise product comparisons [provided by the authors]

Комплексная оценка органолептических свойств выявила существенные различия между исследуемыми специализированными пищевыми продуктами диетического лечебного питания по всем оцениваемым параметрам (рис. 1). Дисперсионный анализ показал высокосущественные различия ($p < 0,001$) по большинству характеристик, что свидетельствует о выраженной вариабельности органолептических свойств между различными продуктами. При

попарном сравнении было выявлено, что продукты 1 и 4 характеризовались наиболее высокими показателями органолептических свойств, включая высокую оценку вкуса, общую оценку и средний балл, но при этом различия между продуктами 1 и 4 были не значимы, имелась тенденция к меньшей выраженности аромата продукта 1. При оценке продуктов 2, 5 и 6 были отмечены сопоставимые наименьшие баллы, однако данные продукты были

заявлены как «имеющие нейтральный вкус», что могло повлиять на полученные данные.

Категориальный анализ подтвердил полученные данные (табл. 2). Продукты 1 и 4 отличались значимо большей долей максимальной оценки (5 – отлично) по категориям: аромат, вкус, текстура, общая оценка и средний балл. В целом 40% и 44% респондентов соответственно оценили данные продукты как лучшие среди продуктов, предоставленных для дегустации.

Дополнительные результаты исследования – сравнительная вкусовая характеристика

Сравнительная оценка вкусовых характеристик с использованием ВАШ выявила характерные профили для каждого исследуемого продукта (рис. 2).

Однако выявленные различия по данным дисперсионного анализа были незначимы. Наиболее выраженные различия наблюдались по параметру «сладкий вкус», где продукт 4 показал максимальную интенсивность, значительно превышающую показатели других продуктов, что рядом участников отмечалось как приторная сладость в примечаниях.

Продукт 1 занял промежуточную позицию по сладости, в то время как продукты 2, 5 и 6 демонстрировали значительно меньшую интенсивность сладкого вкуса, что соответствует заявленному нейтральному вкусу, в то же время данные продукты характеризовались умеренной соленостью. Наименьшую соленость показал продукт 1.

Интенсивность кислого вкуса варьировала в узком диапазоне от 1,5 до 2 баллов, не показав значимых различий. Это свидетельствует о сбалансированности pH и кислотных характеристик всех исследуемых формул энтерального питания.

Категориальный анализ достоверно указал, что более половины участников сочли продукт 1 выраженно сладким, а продукт 4 – умеренно сладким (табл. 3). Также соленость продуктов 5 и 6 достигла умеренного уровня по мнению более чем трети участников.

Корреляционный анализ вкусовых характеристик выявил значимые взаимосвязи между различными вкусовыми ощущениями. Обнаружена сильная отрицательная корреляция между сладким и соленым вкусом ($r = -0,783$),

Таблица 2. Сравнительные категориальные данные оценки органолептических свойств дегустируемых продуктов по пятибалльной шкале, n = 41 [таблица составлена авторами] / Comparative Categorical Data of Organoleptic Property Ratings of the Tasted Products Using a 5-Point Scale, n = 41 [table compiled by the authors]

Показатель		Продукт						p χ-квадрат
		1	2	3	4	5	6	
Внешний вид	1	–	–	–	–	–	–	0,086
	2	–	10%	8%	–	8%	13%	
	3	13%	25%	20%	13%	33%	25%	
	4	58%	50%	45%	49%	43%	48%	
	5	30%	15%	28%	38%	18%	15%	
Запах (аромат)	1	3%	–	8%	–	–	5%	0,000
	2	3%	8%	25%	3%	13%	15%	
	3	33%	70%	45%	10%	60%	50%	
	4	43%	13%	23%	44%	25%	25%	
	5	20%	10%	–	44%	3%	5%	
Вкус	1	–	5%	3%	–	5%	3%	0,000
	2	5%	20%	40%	3%	30%	30%	
	3	18%	63%	20%	10%	40%	23%	
	4	35%	8%	30%	38%	15%	40%	
	5	43%	5%	8%	49%	10%	5%	
Текстура	1	–	–	–	–	–	3%	0,005
	2	3%	5%	10%	–	5%	5%	
	3	10%	38%	33%	13%	33%	30%	
	4	55%	43%	50%	41%	43%	50%	
	5	33%	15%	8%	46%	20%	13%	
Сочность	1	–	–	–	–	3%	3%	0,065
	2	3%	5%	10%	–	5%	3%	
	3	13%	43%	33%	13%	38%	33%	
	4	45%	35%	38%	44%	30%	35%	
	5	40%	18%	20%	44%	25%	28%	
Общая оценка	1	–	3%	3%	–	3%	3%	0,000
	2	3%	15%	23%	3%	13%	18%	
	3	13%	53%	38%	18%	43%	40%	
	4	45%	28%	30%	33%	33%	38%	
	5	40%	3%	8%	44%	10%	3%	
Средний балл	1	–	3%	3%	–	3%	3%	0,000
	2	3%	15%	23%	3%	13%	18%	
	3	13%	53%	38%	18%	43%	40%	
	4	45%	28%	30%	36%	30%	38%	
	5	40%	3%	8%	44%	10%	3%	

что указывает на антагонистическое взаимодействие этих вкусов в исследуемых продуктах. Горький вкус продемонстрировал выраженную ассоциацию с белковым вкусом ($r = 0,935$), что может отражать общие биохимические механизмы восприятия этих вкусовых ощущений.

Нежелательные явления

В ходе проведения сравнительной дегустации нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

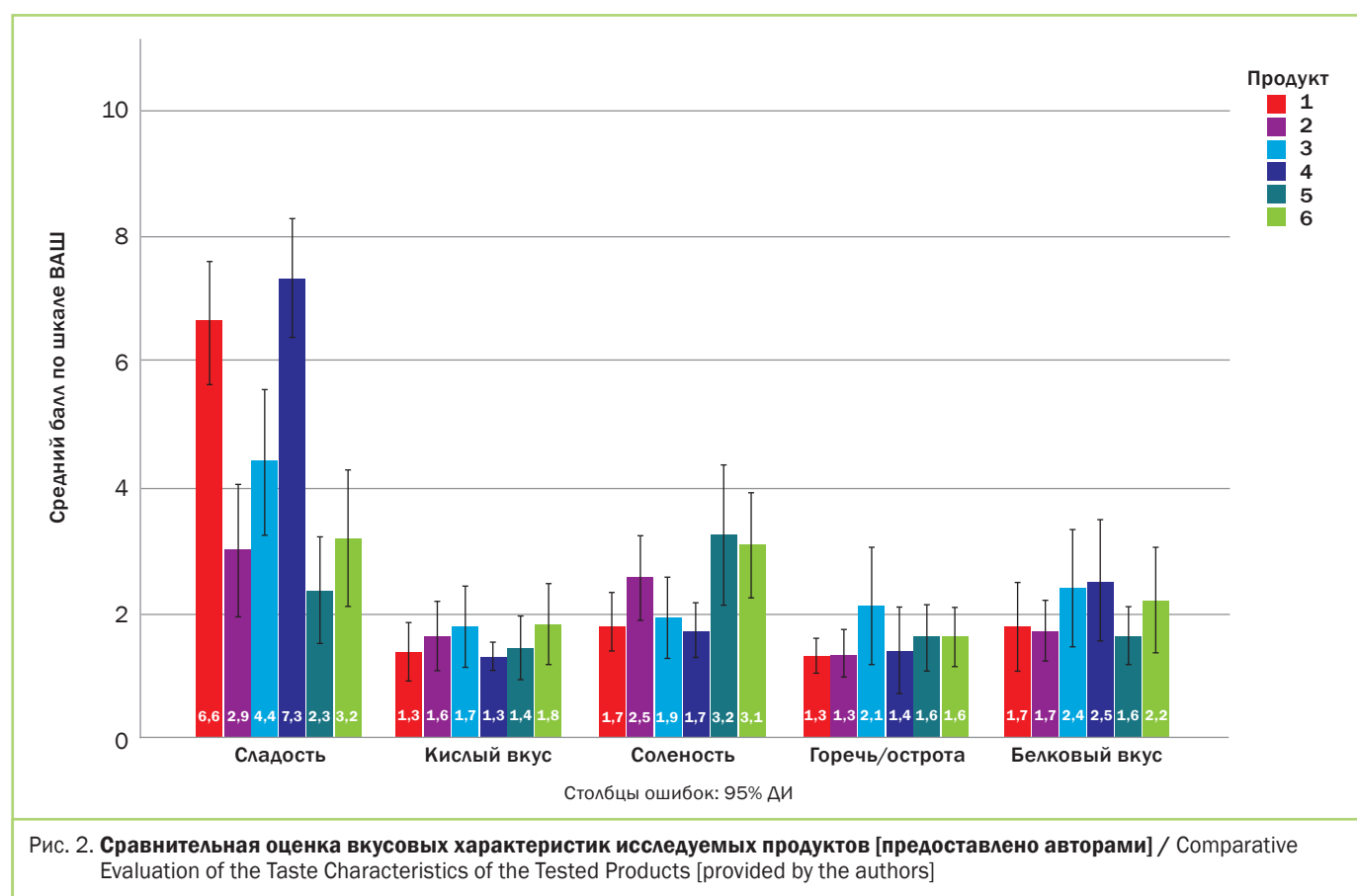
По результатам дегустационного исследования шести специализированных продуктов диетического лечебного питания коммерческого производства выявлена значительная вариабельность органолептических свойств, что имеет важное клиническое и практическое значение. Наличие продуктов с широким спектром органолептических свойств при сопоставимой пищевой ценности позволяет индивидуализировать подбор нутритивной поддержки и специализированных пищевых продуктов с учетом органолептических предпочтений участников. В то же время для пациентов, нуждаю-

Таблица 3. Сравнительные категориальные данные характеристики вкуса продуктов 1-6 по данным шкалы ВАШ (1-10 баллов), $n = 41$ [таблица составлена авторами] / Comparative categorical data of taste characteristics of products 1-6 according to the VAS scale (1-10 points), $n = 41$ [table compiled by the authors]

Показатель		Продукт						р χ-квадрат
		1	2	3	4	5	6	
Сладкий вкус	незначительный	11%	76%	34%	5%	71%	68%	0,000
	умеренный	58%	16%	40%	34%	26%	29%	
	выраженный	32%	8%	26%	61%	3%	3%	
Кислый вкус	незначительный	92%	90%	87%	90%	82%	87%	0,680
	умеренный	5%	11%	11%	5%	18%	13%	
	выраженный	3%	–	–	3%	–	–	
Соленый вкус	незначительный	82%	63%	76%	95%	55%	55%	0,009
	умеренный	18%	29%	24%	3%	40%	37%	
	выраженный	–	8%	–	3%	5%	8%	
Горький вкус	незначительный	97%	97%	82%	95%	84%	90%	0,199
	умеренный	3%	3%	18%	3%	16%	8%	
	выраженный	–	–	–	3%	–	3%	
Белковый вкус	незначительный	92%	84%	73%	76%	79%	70%	0,704
	умеренный	8%	16%	22%	21%	18%	30%	
	выраженный	–	–	5%	3%	3%	–	

щихся в длительном приеме специализированных пищевых продуктов, создается возможность создания вкусового

разнообразия путем чередования не только заявленных вкусов одного продукта, но и различных продуктов.



Обсуждение основного результата исследования

Лучшие органолептические свойства были отмечены для продуктов 1 и 4, 40% и 44% респондентов соответственно отметили их как продукты с «отличными» характеристиками, их оценки была выше по сравнению с другими продуктами. Это особенно важно для пациентов со сниженным аппетитом, расстройством избирательного питания и другими расстройствами пищевого поведения. Данные нарушения могут встречаться в любом возрасте, но наиболее актуальны для педиатрической [2] и гериатрической практики.

При оценке вкусовых характеристик продукт 1 характеризовался умеренно сладким вкусом, но только 5% участников сочли его «приторным», в то время как продукт 4 был отмечен как «приторный» 32% участников.

Корреляционные взаимосвязи между вкусовыми характеристиками указывают на комплексный характер вкусового восприятия продуктов энтерального питания [5].

Ограничения исследования

Ограничением исследования можно считать участие только лиц, достигших совершеннолетия, так как исследуемые специализированные пищевые продукты диетического лечебного питания используются и в педиатрической практике. Известно, что вкусовое вос-

приятие и предпочтения детей отличаются от взрослых [6], и, соответственно, полученные выводы актуальны для взрослой популяции.

Также ограничением исследования послужило то, что участники дегустировали новые для себя продукты однократно. Так как длительное нахождение на нутритивной поддержке вносит свои коррективы в выбор энтерального питания [7], то, по личному опыту авторов, в ряде случаев пациенты, находящиеся на длительной нутритивной поддержке, отдадут предпочтение продуктам с минимально выраженным, нейтральным вкусом, поскольку более яркие вкусовые характеристики быстрее приедаются. Для решения вопросов, связанных с приедаемостью и вкусовыми предпочтениями при определенных заболеваниях и патологических состояниях требуются дальнейшие исследования, в том числе для анализа вкусовых предпочтений лиц, находящихся на нутритивной поддержке более 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало значительную вариабельность органолептических характеристик коммерческих специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания (энтерального питания). Наиболее высокую оценку органолеп-

тических свойств показали продукты 1 и 4. Использование ВАШ позволило выявить специфические вкусовые характеристики исследуемых продуктов 1-6, при этом наиболее выраженные различия наблюдались по интенсивности сладкого вкуса. Продукт 1 был отмечен большинством участников как умеренно сладкий, в то время как продукт 4 чаще отмечали как выраженно сладкий. Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между различными вкусами (горьким и белковым; отрицательную — между сладким и соленым), что подчеркивает комплексный характер вкусового восприятия. Полученные результаты свидетельствуют о важности учета органолептических характеристик при выборе специализированных пищевых продуктов для конкретных клинических ситуаций и необходимости разработки улучшенных формул с оптимизированными органолептическими свойствами. Это особенно актуально в контексте персонализированной медицины и индивидуального подхода к нутритивной поддержке различных категорий пациентов. **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.

Приложение А.

ИССЛЕДУЕМЫЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ ДИЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ



1. Фребини Энергия ПВ — специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания (энтеральное питание) «Фребини Энергия напиток с пищевыми волокнами» со вкусом ванили (FreseniusKabi, Германия).



4. Здоровейка — специализированный пищевой продукт детского диетического лечебного питания, жидкая смесь «ПедиаШур Здоровейка» со вкусом ванили (Abbott Laboratories B.V., Нидерланды).



2. Нутриэн Стандарт ПВ — продукт специализированный стерилизованный для диетического лечебного питания «Нутриэн® Стандарт с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом (ЗАО «Инфаприм», Российская Федерация).



5. Нутриэн Стандарт — продукт специализированный стерилизованный для диетического лечебного питания «Нутриэн® Стандарт» (Nutrien® Standard) с нейтральным вкусом (ЗАО «Инфаприм», Российская Федерация).



3. Нутринидринк ПВ — специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 1 года, жидкая готовая к употреблению, высококалорийная смесь для энтерального питания «Нутринидринк с пищевыми волокнами» (Nutrinidrink Multi Fibre) с нейтральным вкусом (Danone Tikvesli Gida ve Icecek San. Ve Tic. A.S., Турция).



6. Нутриэн Энергия — специализированный стерилизованный пищевой продукт для диетического лечебного питания «Нутриэн® Энергия» со вкусом ванили (ЗАО «Инфаприм», Российская Федерация).

Все продукты, представленные в исследовании, прошли экспертизу и зарегистрированы в Едином реестре.

Источник финансирования

Исследование проводилось в рамках договора № 31-н от 29 октября 2024 года о проведении дегустационного исследования, финансируемого ООО «Фрезениус Каби».

Funding source

The study was conducted under contract No. 31-n dated October 29, 2024, for a tasting study funded by Fresenius Kabi LLC.

Литература/References

1. Комарова О. Н. Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки. Медицинский Совет. 2020; (18): 87-93. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-87-93.
Komarova O. N. Enteral nutrition in children with chronic diseases: the optimal method of delivery. Meditsinskii Sovet. 2020; (18): 87-93. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-87-93. (In Russ.)
2. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Мачнева Е. Б. и соавт. Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей. Медицинский Совет. 2020; (10): 65-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73.
Zakharova I. N., Dmitrieva Yu. A., Machneva E. B., Tsutsaeva A. N. Taste sensations: history of research, evolutionary expediency, and strategies for forming correct taste preferences in children. Meditsinskii Sovet. 2020; (10): 65-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73. (In Russ.)
3. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Плоскирева А. А. и соавт. Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей. Медицинский Совет. 2020; (1): 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.
Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Ploskireva A. A., Meshkova N. A. Rational approaches to the treatment of gastrointestinal disorders in children. Meditsinskii Sovet. 2020; (1): 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112. (In Russ.)
4. Zhu Y., Blundell J. E., Holschuh N. M., McLean R., Menon R. S. Validation of a Mobile App-Based Visual Analog Scale for Appetite Measurement in the Real World: A Randomized Digital Clinical Trial. Nutrients. 2023; 15 (2): 304. DOI: 10.3390/nu15020304.
5. Keetaru K., Kikuchi H., King B., Richards N., Lomer M., Fragkos K., Patel P. S. Perceived acceptability of partial enteral nutrition (PEN) using oral nutritional supplement drinks in adolescent and adult Crohn's disease outpatients: A feasibility study. Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 46: 276-287. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.742.

Приложение Б.**ДЕГУСТАЦИОННЫЙ ЛИСТ**

Тема исследования: _____

Вид продукта: _____

ИН образца: _____

ФИО / ИН дегустатора: _____

Показатели качества продукта по пятибалльной системе оценивания.

	5	4	3	2	1	Ваш балл
Внешний вид	Красивый	Приятный	Средний	Нежелательный	Неприемлемый	
Запах (аромат)	Ароматный, яркий аромат	Достаточно ароматный, приятный	Неяркий аромат, средний	Невыраженный / неприятный, терпимый	Неприемлемый, плохой	
Вкус	Вкусный	Достаточно вкусный	Средний / безвкусный	Неприятный, терпимый	Неприемлемый, плохой	
Консистенция, текстура (нежность, жесткость) — в зависимости от продукта	Нежный, приятный / хрустящий, приятный	Приятный	Средний, немного жестковатый / немного рыхлый	Жестковатый / рыхлый, нежелательный	Очень жестки / очень рыхлый, неприемлемый	
Сочность — в зависимости от продукта	Сочный	Достаточно сочный	Средний, недостаточно сочный	Суховатый / влажный, нежелательный	Сухой / влажный, неприемлемый	
Общая оценка	Отличное	Хорошее	Среднее	Ниже среднего, приемлемое	Неприемлемое	
Примечания						

Приложение В.

ОТМЕТЬТЕ ВКУСОВЫЕ ОЩУЩЕНИЯ ПО 10-БАЛЛЬНОЙ ШКАЛЕ

СЛАДОСТЬ

Сладости не ощущается	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимально выраженная, приторная сладость
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

КИСЛЫЙ ВКУС

Кислого вкуса не ощущается	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимально выраженный кислый вкус, оскомины
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

СОЛЕНОСТЬ

Солености не ощущается	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ощущается избыток соли
------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------

ГОРЕЧЬ / ОСТРОТА

Горечи не ощущается	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимально выраженная горечь / острота
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

МЯСНОЙ ВКУС

Белкового, мясного вкуса не ощущается	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимально выраженный вкус белка, мяса
---------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

6. Ranmal S. R., Nhouchi Z., Keeley A., Adler L., Lavarde M., Pensé-Lhéritier A.-M., Tuleu C. Taste assessment for paediatric drug Development: A comparison of bitterness taste aversion in children versus Naïve and expert young adult assessors. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023; 647: 123494. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123494.

7. Mu S., Wei Y., Weekes E., Keetarat K. P564 A qualitative exploration of acceptability of long-term use of oral nutritional supplement drinks as partial enteral nutrition in adolescent and adult Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022; 16 (S1): i507-i508. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab232.690.

Сведения об авторах:

Вараева Юргита Руслановна, к.м.н., научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии, кардиореабилитации и диетотерапии Клиники лечебного питания, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, дом 2/14; varaeva@ion.ru

Смирнова Елена Александровна, к.т.н., заведующая лабораторией демографии и эпидемиологии питания, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии

и безопасности пищи»; Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, дом 2/14; smirnova@ion.ru

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе; заведующая отделением сердечно-сосудистой патологии, кардиореабилитации и диетотерапии Клиники лечебного питания; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, дом 2/14; профессор кафедры диетологии и нутрициологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; starodubova@ion.ru

Information about the authors:

Yurgita R. Varaeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Cardiovascular Pathology, Cardiorehabilitation and Diet Therapy at the Nutrition Clinic, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; varaeva@ion.ru

Elena A. Smirnova, Cand. of Sci. (Tech.), Head of the Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; smirnova@ion.ru

Antonina V. Starodubova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work; Head of the Department of Cardiovascular Pathology, Cardiorehabilitation and Diet Therapy at the Nutrition Clinic, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; Professor, Department of Dietetics and Nutritionology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; starodubova@ion.ru

Поступила/Received 24.07.2025

Поступила после рецензирования/Revised 10.09.2025

Принята в печать/Accepted 11.09.2025

Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли

В. В. Смирнов¹✉

И. Д. Гурова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, smirnov-web@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8910-3767>

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, irina.gurova1004@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2040-0899>

Резюме

Введение. Нейроэндокринные опухоли — гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток. Более половины нейроэндокринных опухолей возникают из эндокринной системы желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Данные опухоли являются относительно редкими новообразованиями, однако в последние годы частота их выявляемости возросла. Широкая распространенность клеток диффузной нейроэндокринной системы в организме обуславливает разнообразие локализации опухолей. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта состоят из различных клеток: G, ECL, S и др. Патогенез клинических проявлений функционально активных нейроэндокринных опухолей обусловлен действием секретируемых ими биоаминов и гормонов. Разделение нейроэндокринных новообразований на группы высоко- и низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей определяется с помощью выраженного в процентах индекса пролиферативной активности Ki-67. По особенностям происхождения и клинической симптоматике выделяют карциноидные опухоли без клинической симптоматики и с клинической картиной карциноидного синдрома. Для последнего типичны приливы, обусловленные выработкой гистамина и брадикинина, обладающих сосудорасширяющим эффектом. По функциональной активности гастроэнтеропанкреатические опухоли, имеющие наибольшее клиническое значение, классифицируются на карциноид, инсулиному, соматостатиному, глюкагоному, гастриному, ВИПому и АКТГ-эктопированный синдром. Нейроэндокринные опухоли входят в состав наследственных синдромов и заболеваний, таких как синдромы множественной эндокринной неоплазии 1 и 2, болезнь Гиппеля — Линдау, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, нейрофиброматоз 1-го типа, Карни-комплекс. Часть нейроэндокринных опухолей обладает длительным латентным течением, в связи с чем возникают диагностические трудности.

Заключение. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы требует комплексного подхода для регресса клинической симптоматики, нормализации продукции гормонов, удаления опухоли и ее метастазов, улучшения качества жизни и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли, APUD-система, карциноидный синдром, инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, соматостатинома, МЭН-1, МЭН-2, болезнь Гиппеля — Линдау, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, нейрофиброматоз 1-го типа, Карни-комплекс

Для цитирования: Смирнов В. В., Гурова И. Д. Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 51–60. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.008>

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

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Vladimir V. Smirnov¹✉

Irina D. Gurova²

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, smirnov-web@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8910-3767>

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, irina.gurova1004@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2040-0899>

Abstract

Background. Neuroendocrine tumors represent a heterogeneous group of neoplasms that vary in localization, growth characteristics, and clinical symptoms, originating from neuroendocrine cells. More than half of neuroendocrine tumors arise from the endocrine system of the gastrointestinal tract and the pancreas. These tumors are relatively rare neoplasms; however, in recent years, the incidence of neuroendocrine tumors has increased. The widespread presence of cells from the diffuse neuroendocrine system in the body accounts for the variety of tumor locations. Gastrointestinal tract neuroendocrine tumors consist of different cell types: G, ECL, S, and others. The pathogenesis of the clinical manifestations of functionally active neuroendocrine tumors is determined by the action of the bioamines and hormones

they secrete. The classification of neuroendocrine neoplasms into groups of highly and poorly differentiated neuroendocrine tumors is determined using the Ki-67 index. Based on their origin and clinical symptoms, carcinoid tumors are distinguished into asymptomatic tumors and those presenting with the clinical picture of carcinoid syndrome. The clinical picture of this syndrome is characterized by "flushing" caused by the production of histamine and bradykinin, which have a vasodilatory effect. According to their functional activity, gastroenteropancreatic tumors, which have the most clinical significance, are classified into carcinoid, insulinoma, somatostatinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIPoma, and ACTH ectopic syndrome. Neuroendocrine tumors are included in hereditary syndromes and diseases, such as multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN-1, MEN-2), von Hippel – Lindau disease, McCune – Albright syndrome, neurofibromatosis type 1, and Carney complex. Some neuroendocrine tumors have a long latent course, leading to diagnostic challenges. **Conclusion.** Treatment of gastrointestinal tract and pancreatic neuroendocrine tumors requires a comprehensive approach aimed at regression of clinical symptoms, normalization of hormone production, removal of the tumor and its metastases, improving quality of life, and increasing survival rates.

Keywords: neuroendocrine tumors, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, APUD system, carcinoid syndrome, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma, MEN-1, MEN-2, von Hippel – Lindau disease, McCune – Albright syndrome, neurofibromatosis type 1, Carney complex

For citation: Smirnov V. V., Gurova I. D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lechaschi Vrach.* 2025; 9 (28): 51-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.008>

Conflict of interests. Not declared.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток (НЭК) и обладающих сходными цитологическими характеристиками. Более половины НЭО возникают из эндокринной системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ). Гастроэнтеропанкреатические НЭО являются относительно редкими новообразованиями, однако в последние годы частота их выявляемости возросла. Часть из этих опухолей обладает длительным латентным течением, в связи с чем возникают диагностические трудности.

Диффузная нейроэндокринная система (ДНЭС) развивается из стволовых клеток различных типов эпителиальных тканей. Небольшие скопления НЭК присутствуют практически во всех системах и органах, включая органы дыхания, ЖКТ, ПЖ, парафолликулярные клетки щитовидной железы (ЩЖ), мозговую ткань надпочечников, гипофиз и др. Такая широкая распространенность клеток ДНЭС в организме определяет многообразие локализации НЭО.

В настоящее время ДНЭС ассоциирована с понятием APUD-системы (amine precursor uptake and decarboxylation system – система поглощения и декарбоксилирования предшественников аминов). В данной аббревиатуре отражена специфическая способность НЭК поглощать и расщеплять моноамины (5-гидрокситриптофан и L-дигидроксифенилаланин), из которых путем декарбоксилирования синтезируются биоактивные амины (серотонин, гистамин, дофамин). Клетки APUD-системы также способны синтезировать широкий спектр пептидных гормонов [1].

ДНЭС выступает промежуточным звеном между нейрогенными и эндокринными механизмами, которые принимают участие в управлении практически всеми системами организма. НЭК участвуют в регулировании обмена углеводов и электролитов, сосудистого и мышечного тонуса, секреции и всасывания в ЖКТ, а также в дифференцировке и пролиферации различных типов клеток.

На сегодняшний день идентифицировано более 50 видов НЭК, синтезирующих гормонально-активные пептиды. Каждая клетка ДНЭС, как правило, секретирует один медиатор или гормон, хотя некоторые из них имеют способность к двойной секреции.

Клетки ДНЭС обладают общими биохимическими, цитохимическими и ультраструктурными признаками, которые

отличают их от других клеток. Основным отличительным признаком клеток ДНЭС – наличие в цитоплазме секреторных гранул, где хранятся пептидные гормоны и накапливаются биогенные амины, синтезируемые в цитозоле.

Эти клетки не имеют синапсов и аксонов и подразделяются на открытый и закрытый типы в зависимости от способа получения информации. Клетки открытого типа находятся в эпителии слизистых оболочек полых органов и контактируют с полостным содержимым посредством апикальных хеморецепторов. Клетки закрытого типа не сообщаются с внешней средой и получают информацию из внутренней среды организма. В ответ на эти сигналы клетки ДНЭС синтезируют биогенные амины и пептидные гормоны, оказывающие локальное и отдаленное воздействие.

Секреторный процесс в этих клетках подчиняется общеприродному принципу функционирования всех желез внутренней секреции: поступление исходных продуктов в цитоплазму клетки, синтез гормонов, депонирование в виде секреторных гранул и их выделение. Таким образом, НЭК выполняют эндокринную, нейрокринную, нейроэндокринную и паракринную функции [2].

Большая часть известных НЭО происходит из НЭК ЖКТ и ПЖ. Эти новообразования объединены в гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему [3].

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ЖКТ

НЭК ЖКТ расположены в различных его отделах, включая желудок, двенадцатиперстную кишку (ДПК), тонкую и толстую кишки.

G-клетки преимущественно располагаются в антральном отделе желудка, в меньшем количестве встречаются в ДПК и незначительно – в проксимальном отделе тощей кишки и ПЖ. Эти клетки относятся к типу открытых и секретируют гастрин – гормон, увеличивающий секрецию соляной кислоты, пепсина, бикарбонатов и слизи, а также стимулирующий моторику желудка, кишечника и желчного пузыря. В норме регуляция секреции гастрина осуществляется за счет механизма отрицательной обратной связи, где избыток соляной кислоты ингибирует активность G-клеток. Основными стимуляторами секреции гастрина являются ацетилхолин и стресс, тогда как соматостатин, холецистокинин и секретин угнетают эту секрецию.

ECL-клетки, расположенные в основном в теле и дне желудка, составляют около 35% всех НЭК желудка человека и, как и G-клетки, вырабатывают гистамин.

S-клетки находятся в слизистой оболочке ДПК и в проксимальном отделе тонкой кишки, а также в меньшем количестве — в ее дистальном отделе. В данных клетках вырабатывается просекретин, который под действием соляной кислоты и желудочных ферментов превращается в секретин. Этот пептид усиливает секрецию воды, электролитов, бикарбонатов ПЖ в просвет ДПК, тем самым усиливая моторику ЖКТ, тормозит продукцию соляной кислоты.

I-клетки расположены в слизистом слое ДПК и проксимальном отделе тощей кишки, а также в островках Лангерганса ПЖ. Эти клетки производят холецистокинин (ХЦК), нейропептидный гормон, который в кишечнике стимулирует сокращение желчного пузыря и секрецию пищеварительных ферментов ПЖ. Кроме того, ХЦК регулирует поведенческие акты, такие как чувство сытости и аппетит, ослабляет чувство тревоги и страха. Стимулятором секреции I-клеток является пища, поступающая в тонкую кишку, ингибитором — соматостатин.

ЕС-клетки выделяют серотонин, мотилин, вещество Р. Они встречаются на протяжении всего ЖКТ. До 90% всего синтезируемого в теле человека серотонина образуется в этих клетках.

Субстанция Р — нейропептид, присутствует в ЕСL-клетках и нейронах ЖКТ (в пищеводе, толстой кишке, проксимальной части тощей кишки и ДПК). Стимулирует моторику ЖКТ, секрецию слюнных и панкреатических желез, оказывает сосудорасширяющее действие. Ингибирует секрецию желчи и соматостатина.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A-клетки преимущественно находятся в хвосте ПЖ и синтезируют глюкагон, который повышает уровень глюкозы, жирных кислот, а также глюкагоноподобный пептид-1 в крови. По ряду биохимических и физиологических характеристик они похожи с нервными клетками, например, содержат ацетилхолин. Секрецию глюкагона стимулируют гипогликемия и контринсулярные гормоны, а ингибируют соматостатин и серотонин.

B-клетки, составляющие большую часть панкреатических островков, синтезируют инсулин, основной функцией которого является регулирование углеводного обмена — снижение уровня глюкозы в крови. О принадлежности β-клеток к нейроэндокринной системе свидетельствует синтез в них глутамат-декарбоксилазы, хромогранина А, фактора роста нервов и др. Секрецию инсулина стимулируют контринсулярные гормоны и холецистокинин, ингибирует соматостатин.

D-клетки составляют около 5-10% островков Лангерганса. Они локализованы также в желудке и ДПК. В этих клетках, как и в гипоталамусе, вырабатывается соматостатин, который подавляет секрецию инсулина, глюкагона, серотонина, а также выработку соматотропного гормона гипофиза. Соматостатин влияет на пролиферацию НЭК через взаимодействие со связанными с G-белком рецепторами соматостатина [4].

ДГ-клетки ПЖ секретируют вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Этот нейромедиатор угнетает желудочную секрецию, стимулирует выделение бикарбоната и независимое от желчных кислот желчеотделение, расслабляет гладкие мышцы, ускоряет кровоток в стенке кишечника, угнетает секрецию соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, активирует продукцию пепсина, обладает иммуномодулирующим действием.

PP-клетки составляют около 3-5% пула островковых клеток и секретируют панкреатический полипептид (ПП), который стимулирует выработку желудочного сока, сокращение желудка и является антагонистом ХЦК. Ингибитором активности PP-клеток является соматостатин.

Поиск других гастроэнтеропанкреатических НЭК и синтезируемых ими гормонов в настоящее время продолжается.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Этиология и патогенез НЭО

Согласно мутационной теории причиной образования опухоли является повреждение генетического аппарата клетки (точные мутации, хромосомные aberrации и т. п.). Повреждение специфических участков ДНК приводит к нарушению механизмов контроля над пролиферацией и дифференцировкой клеток, формируя опухоли.

Исследования показывают, что высокодифференцированные НЭО имеют специфичные для различных органов генетические нарушения, например, мутации генов *MEN1*, *DAXX*, *ATRX*, *TSC*, *NF1* при НЭО ПЖ. Низкодифференцированные НЭО, напротив, демонстрируют мутации, общие с неэндокринными карциномами того же органа, в сочетании с характерными для любой локализации мутациями гена *TP53* или *RB* [5].

Патогенез клинических проявлений функционально активных панкреатических НЭО обусловлен действием секретиромых ими биоаминов и гормонов. Эти опухоли обладают способностью секретировать одновременно несколько гормонов, однако клиническая картина определяется доминирующим гормоном.

Так, НЭО, происходящие из передней и средней кишки, секретируют преимущественно 5-гидрокситриптофан, предшественник серотонина, избыток которого приводит к усилению моторики кишечника и развитию диареи.

Синтез опухолями калликрейна ассоциирован с развитием приливов. Данный фермент стимулирует высвобождение брадикинина в плазму крови, который вызывает вазодилатацию, тахикардию, гипотензию и отек. Некоторые НЭО выделяют гистамин, что вызывает покраснение кожи пациентов. Секреция НЭО субстанции Р также объясняет клиническую картину приливов [6, 7].

Эктопические НЭО, синтезирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин, кортикотропин-рилизинг-гормон и соматотропин-рилизинг-гормон, могут приводить к развитию эндогенного гиперкортицизма и акромегалии.

Опухоли тонкой кишки предположительно возникают на фоне гиперплазии серотонин-продуцирующих клеток, а опухоли аппендикса — из субэпителиальных клеток подслизистого слоя и собственной пластинки слизистой оболочки [8].

НЭО ободочной кишки образуются из серотонин-продуцирующих клеток эпителия, а опухоли прямой кишки — из клеток, содержащих глицентин и глюкагоноподобные пептиды.

Большинство НЭО экспрессируют рецепторы соматостатина, преимущественно SSTR2, что используется при их диагностике методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{68}Ga -DOTATOC и ^{68}Ga -DOTATATE- радиофармпрепаратами и при лечении аналогами соматостатина.

Характерным ультраструктурным признаком клеток НЭО является наличие множества секреторных гранул разного размера, количество которых может варьировать в зависимости от функциональной активности опухоли [9]. Функционально неактивные опухоли также могут секретировать хромогранин А и ПП, что подтверждает их принадлежность к НЭО.

В настоящее время описано около 19 типов таких опухолей и более 40 продуктов их секреции. Изучение роли простагландинов и различных полипептидных гормонов, продуцируемых клетками паракринной системы, продолжается [10].

Классификация и характеристика НЭО ЖКТ

По эмбриогенезу НЭО классифицируются по отделам первичной кишки (Williams и Sandler, 1963):

- НЭО передней кишки — пищевод, желудок, ПЖ, ДПК;
- НЭО средней кишки — тонкая, слепая, восходящая ободочная кишка, аппендикс;
- НЭО задней кишки — нисходящая ободочная и прямая кишка.

Морфологическое строение НЭО зависит от локализации новообразования. Так, опухоли тонкой и ободочной кишки, а также червеобразного отростка имеют узловую форму и располагаются в слизистой или подслизистом слое. Поверхность опухоли может изъязвляться, также возможна обтурация просвета кишечника данным новообразованием [11]. НЭО желудка и прямой кишки чаще всего выглядят как полипы. Эти опухоли не имеют капсулы и характеризуются способностью к инфильтративному росту.

Более актуальной на сегодняшний день является классификация НЭО, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., согласно которой все НЭО подразделяются на три группы:

- высокодифференцированные с низким потенциалом злокачественности (G1);
- высокодифференцированные с доброкачественным течением или неопределенной степенью злокачественности (G2);
- низкодифференцированные с высоким потенциалом злокачественности (G3).

Приведенная классификация основывается на иммуногистохимических данных, генных мутациях и индексе Ki-67 — маркере пролиферативной активности опухолевых клеток.

В группе высокодифференцированных опухолей выделяют G1 (Ki-67 менее 2%) и G2 (Ki-67 более 3–20%). Для G3 НЭО наиболее характерны мутации в генах *ATRX*, *MEN1*, *DAX*, для G3 NEC — *P53*, *RBI*, *BCL-2* [11].

По особенностям происхождения и клинической симптоматике выделяют карциноидные опухоли — гормонально-неактивные (90%) и с клинической картиной карциноидного синдрома (10%).

По функциональной активности гастроэнтеропанкреатические опухоли, имеющие наибольшее клиническое значение, классифицируются на карциноид, инсулиному, соматостатиному, глюкагоному, гастриному, ВИПому, АКТГ-эктопированный синдром. Все эти опухоли, кроме инсулином, чаще всего являются злокачественными [12].

Карциноидные опухоли в 39% случаев развиваются в тонком кишечнике (87% из них в подвздошной кишке), из которых 66% метастазируют. Второе место по распространенности занимают опухоли аппендикса (26%), далее опухоли прямой кишки (15%), толстого кишечника (5–7%), желудка (2–4%) и ПЖ (2–3%) [13].

Клиническая картина НЭО

Карциноидные опухоли кишечника до метастазирования в печень обычно протекают бессимптомно и могут маскироваться под другие заболевания. Синтезируемые ими биогенные амины разрушаются в портальной системе печени. Функционирующие опухоли НЭО ЖКТ и ПЖ отличаются агрессивным течением и склонностью к быстрому метастазированию, так как их секрет поступает напрямую в системный кровоток через печеночные вены.

Клиническая картина НЭО включает в себя общие симптомы злокачественного процесса (снижение массы тела, слабость, отсутствие аппетита, боли) и специфические проявления, связанные с локализацией опухоли (кровь в кале,

мелена, тошнота, рвота, механическая желтуха, кишечная непроходимость).

Начальные клинические проявления неотличимы от других новообразований и бывают случайной находкой при обследовании по другим причинам [14]. В связи с разнообразием и неспецифичностью клинических симптомов НЭО может длительно маскироваться под другие заболевания, что затрудняет постановку диагноза.

Карциноидный синдром

Карциноид — редкая медленно растущая гормонально-активная опухоль, зачастую диагностируемая случайно при эндоскопических исследованиях ЖКТ в связи с жалобами на боли в животе и запоры. Внешне данная опухоль похожа на доброкачественное новообразование, однако карциноид — потенциально злокачественная неоплазия, чаще поражающая желудок и кишечник, реже — ПЖ, желчный пузырь.

Выраженность карциноидного синдрома зависит от массы опухоли, ее распространенности, наличия метастазов. Избыточная секреция серотонина вызывает спазмы гладкой мускулатуры, что приводит к болям в животе, диарее, кишечным кровотечениям и другим серьезным симптомам, включая сердечно-сосудистые осложнения и бронхообструкцию.

Для клинической картины этого синдрома типичны приливы, обусловленные выработкой гистамина и брадикинина, вызывающих приступообразную гиперемию из-за сосудорасширяющего эффекта [6]. Пациенты жалуются на головокружение, ощущение жара, жжения, онемение, покраснение кожи.

Выделяют четыре типа приливов:

Эритематозные чаще наблюдаются в дебюте заболевания у 20–70% пациентов с НЭО. Приступы длятся до 5 минут, вовлекают кожу лица, шеи, верхней части туловища. Пациенты ощущают тепло, учащение сердцебиения, покраснение склер и слезотечение.

Фиолетовые бывают более длительными с возможным появлением телеангиэктазий. Развиваются на более поздних этапах опухолевого процесса.

Ярко-красные типичны для ЕСЛОм, развивающихся из энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток, для них характерна очаговость процесса.

Длительные могут сохраняться несколько часов и даже дней, сопровождаются потоотделением, отеком лица, артериальной гипертензией. Вовлекается все тело [8].

В тяжелых случаях, опасных для жизни, возможны гипертермия, нерегулярное сердцебиение, бронхоспазм, судороги и потеря сознания. При длительно текущем карциноидном синдроме отмечаются сонливость, слабость мышц, быстрая утомляемость, жажда [15].

Вышеуказанные приступы провоцируются употреблением алкоголя, пряной, жирной и острой пищи, физической нагрузкой и стрессом. Реже они развиваются спонтанно, без всяких видимых причин.

Карциноидный синдром возникает далеко не у всех больных с карциноидными опухолями. При опухолях тонкой и толстой кишки данный синдром обычно развивается только после появления метастазов в печени.

Диагноз подтверждается высоким уровнем серотонина, его предшественников (триптофан) в крови и таких метаболитов, как 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) в суточной моче (> 9–25 мг), хромогранин А и гистамин в крови.

Грозным осложнением карциноидного синдрома является карциноидный криз. Он может возникнуть спонтанно или провоцироваться такими факторами, как стресс, анестезия, биопсия опухоли. Карциноидный криз является неотложным

жизнеугрожающим состоянием [8]. Лечение карциноида состоит в радикальном удалении первичной опухоли и, если возможно, метастазов в печени, а также пораженных лимфоузлов. Если же метастазы удалить невозможно, применяют октреотид.

Инсулинома

Эта редкая инсулин-продуцирующая опухоль встречается у пациентов независимо от пола и возраста. Клинически проявляется недиабетической гипогликемией. Практически всегда происходит из β -клеток островков ПЖ. Однако встречаются инсулиномы, возникшие из ECL-клеток кишечника. Крайне редко регистрируются внепанкреатические инсулинпродуцирующие опухоли с локализацией в стенке желудка, ДПК и толстой кишки, желчного пузыря, воротах селезенки, ЩЖ и надпочечниках.

Большинство инсулином — доброкачественные опухоли размером менее 2 см. Около 85% инсулином являются одиночными, 5-10% — множественными, 4-10% сочетаются с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) [16].

Клинически для инсулиномы характерны приступы гипогликемии, связанные с выбросом инсулина, независимым от уровня глюкозы в крови. Симптомы гипогликемии обусловлены двумя синдромами:

- нейрогликопеническим, проявляющимся слабостью, усталостью, снижением внимания, головокружением, зрительными и вербальными судорогами, поведенческими нарушениями, потерей сознания, комой;
- вегетативным с адренергическими и холинергическими симптомами. К первым относятся сердцебиение, тремор, бледность, нервозность, тревожность, ночные кошмары, ко вторым — повышенная потливость, чувство голода и парестезии.

Наиболее типичными проявлениями инсулином являются нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) при физической нагрузке или голодании. Часто такие пациенты наблюдаются у неврологов или психиатров. Приступы гипогликемии чаще развиваются утром. Пациенты сами замечают улучшение состояния при перекусах, которые купируют гипогликемию. Длительная и глубокая гипогликемическая кома может вызвать отек и набухание головного мозга с последующим необратимым повреждением ЦНС.

Биомаркерами инсулиномы являются инсулин, С-пептид, уровень гликемии натощак, глюкагон, ПП, хромогранин А в крови. После лабораторной диагностики проводят топическую диагностику инсулиномы, что бывает затруднительно, поскольку опухоль небольших размеров. Достаточно информативным методом является компьютерная томография (КТ) с контрастированием.

Основным методом лечения инсулином является хирургический. При невозможности оперативного вмешательства показана симптоматическая терапия с частым приемом углеводов. В ряде случаев эффективно применение диазоксид и октреотида [12].

Гастронома

Гастронома представляет собой НЭО, характеризующуюся секретцией гастрина с гиперпродукцией соляной кислоты, вызывающей тяжелую язвенную болезнь и диарею — синдром Золлингера — Эллисона (СЗЭ). Диагностируется в возрасте от 20 до 50 лет, чаще у мужчин.

В 60-80% случаев гастриномы локализуются в стенке ДПК, в 10-40% — в ПЖ, реже встречаются в желудке, печени, почках, тонкой кишке, селезенке, желчных путях. Большинство гастрином являются спорадическими, в 20-30% случаев ассоциированы с синдромом МЭН-1 [8].

Избыточное выделение соляной кислоты проявляется болевым синдромом в эпигастриальной области и за грудиной, изжогой, тошнотой, рвотой на высоте боли.

Стеаторея часто сопутствует СЗЭ. В 10-30% может быть первым и единственным симптомом гастриномы. Язвы чаще всего локализуются в верхнем отделе ДПК, резистентны к противоязвенной терапии, склонны к повторным кровотечениям и перфорациям, а также к формированию пилородуоденального стеноза.

Диагностика гастрином представляет определенные трудности в связи с антисекреторной противоязвенной терапией, которая маскирует симптомы заболевания. Несвоевременность диагностики объясняется тем, что на первый план выходят симптомы вторичного поражения ПЖ: опоясывающие боли, стеаторея, тошнота и рвота, жидкий стул, метеоризм, похудение [17].

Лабораторная диагностика основана на определении уровня гастрина в сыворотке крови в сочетании с рН-метрией, проведении провокационных тестов (с внутривенным введением кальция или синтетического секретина). При СЗЭ уровень гастрина обычно превышает 200 пг/мл. Диагностически значимым считается уровень базального гастрина более 1000 пг/мл. При более низком уровне проводят стимуляцию секретинном: повышение гастрина в ответ на стимуляцию более чем на 200 пг/мл с высокой долей вероятности указывает на СЗЭ.

Затруднена дифференциальная диагностика гастриномы с язвенной болезнью желудка или ДПК, а также с гастродуоденитом, ассоциированным с инфицированием *H. pylori*, когда также наблюдается значительная гиперсекреция гастрина. Поэтому симптомокомплекс, вызванный гастриномой из G-клеток, нередко называют псевдосиндромом Золлингера — Эллисона. Важно отметить, что у всех больных с СЗЭ целесообразно проводить скрининговое обследование для выявления синдрома МЭН-1.

Высокочувствительным методом диагностики гастрином считается метод молекулярной визуализации рецепторов к соматостатину с октреотидом и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA и ^{88}Ga -DOTA.

Визуализация гастрином ПЖ возможна с помощью эндоскопического ультразвукового исследования, или эндосонографии (ЭСГ), чувствительность которой достигает 85-100%, однако при дуоденальной гастриноме чувствительность данного метода менее 50%. Отсутствие опухоли в ПЖ при ЭСГ у пациентов с СЗЭ дает основание предполагать ее первичное расположение в ДПК.

Функционирующие гастриномы ПЖ имеют высокую степень злокачественности и метастазируют в печень чаще (20-35%), чем локализованные в ДПК (до 10%).

Биомаркеры гастриномы — базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, ПП, базальная и стимулированная кислотность желудочного сока.

Поскольку гастриномы из G-клеток растут медленно и далеко не всегда метастазируют, рекомендуется начинать лечение с медикаментозного (антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, синтетическими аналогами соматостатина, способными к подавлению секреции соляной кислоты и противоопухолевому эффекту). При неэффективности биотерапии аналогом соматостатина показаны курсы химиотерапии (ХТ) со стрептозотоцином (в настоящее время не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств), 5-фторурацилом или доксорубицином. В большинстве случаев медикаментозного лечения бывает достаточно. Решение о показаниях к операции зависит от оценки риска метастазирования. Оперативное лечение может быть показано наряду с неэффективностью консервативной терапии при размерах опухоли более 2 см, что является фактором риска развития метастазов [18].

Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом при спорадических солитарных гастриномах, позволившим повысить до 50% частоту изле-

чения от СЗЭ, предупредить развитие метастазов в печени, увеличить продолжительность жизни.

Глюкагонома

Глюкагонома — опухоль из α -клеток ПЖ. Первичная опухоль крупная, изолированная, одиночная, медленно растущая. К моменту установления диагноза у большинства больных выявляются метастазы. Глюкагонома встречается у пациентов с МЭН-1 [19].

Основные клинические симптомы — дерматит, некролитическая миграционная эритема, сахарный диабет (СД), анемия. Реже встречаются глоссит, истончение волос, дистрофия ногтей, жидкий стул. Дерматит, сопровождающий данное новообразование, протекает циклически. На коже появляются эритема и сыпь в виде папул с запавшим центром и четко ограниченным краем, которые превращаются в везикулы с образованием корочек и чешуек. Полиморфизм кожных элементов, находящихся на разных стадиях развития, придает коже пестрый вид. Чаше сыпь локализуется в низу живота, паховой области, на бедрах. У большинства пациентов дерматит резистентен к проводимой терапии, включая глюкокортикоиды. Некролитическая мигрирующая эритема может служить диагностическим маркером опухоли [20].

Гипергликемия у таких пациентов связана с контринсулярным действием глюкагона. В некоторых случаях отмечается компенсаторная инсулинемия. Около 25% пациентов нуждаются в инсулине. Кетонемия встречается редко. Гипоаминоацидемия наблюдается часто, что, возможно, обусловлено усиленным глюконеогенезом в печени в результате избыточной секреции глюкагона.

Биомаркеры глюкагономы — хромогранин А, глюкагон, инсулин, ПП, аминоацидемия.

ВИПома

ВИПома (синдром Вернера — Моррисона) возникает из D1-клеток ПЖ, выделяющих ВИП. Эти злокачественные опухоли локализируются в теле и хвосте ПЖ и гораздо реже — в слизистой кишечника. Секретируют ВИП. Выявляются случайно или на поздних стадиях после метастазирования в печень с картиной болевого синдрома и обструкции желчевыводящих путей (у 60% больных к моменту выявления опухоли имеются метастазы). Подавляющее число ВИПом ассоциировано с синдромом МЭН-1.

Характерная особенность клинической картины ВИПомы — изнуряющий стул (панкреатическая холера). Диарея возникает в результате высокой секреции натрия и воды в просвет кишечника, вызванной избытком ВИП.

Заболевание сопровождается выраженной жаждой, обезвоживанием, снижением артериального давления, слабостью, мышечными судорогами. У некоторых пациентов наблюдается гипергликемия, вызванная усилением гликогенолиза в печени. У 20% пациентов бывают приливы, у 30% — гиперкальциемия, метаболический ацидоз, ахлоргидрия [21].

Лабораторная диагностика основана на выявлении гиперпродукции хромогранина А, ВИП, глюкагона, соматостатина, ПП, снижения кислотности желудочного сока, электролитных нарушений. Тактика ведения пациентов такая же, как и при других НЭО. Прогноз чаще неблагоприятный.

Соматостатинома

Соматостатинома — редкая (один случай на 40 млн человек), медленно растущая злокачественная опухоль, секретирующая соматостатин. Происходит из D-клеток ПЖ и энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. Опухолевая трансформация тканей сопровождается резким увеличением числа соматостатиновых рецепторов. В 87% случаев они

присутствуют как в первичной опухоли, так и в метастазах, что позволяет эффективно выявлять данные виды опухоли при помощи соматостатин-рецепторной скинтиграфии. Соматостатинома диагностируется поздно, имеет большие размеры [22]. Встречается при болезни Гиппеля — Линдау, нейрофиброматозе 1-го типа, реже при синдромах МЭН-1 и МЭН-2а.

Болезнь связана с чрезмерной секрецией соматостатина и масс-эффектом. Клиника характеризуется нарушением толерантности к глюкозе или развитием СД, холелитиазом, ахлоргидрией, диареей, стеатореей, анемией, потерей массы тела. В 80% случаев заболевания выявляются метастазы в печени [23].

Лабораторная диагностика включает исследование хромогранина А, ПП, соматостатина в крови, кислотности желудочного сока. Топическая диагностика аналогична другим НЭО [24]. Лечение заключается в хирургической резекции опухоли. При неоперабельности возможна ХТ, а также назначение аналогов соматостатина.

АКТГ-секретирующие опухоли (АКТГомы)

АКТГ-эктопированный синдром является одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма. АКТГ-секретирующие опухоли разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности. В подавляющем большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются опухоли бронхов, легких, ПЖ. Более редкой локализацией являются ЩЖ (медуллярный рак), надпочечники (феохромоцитома) и органы ЖКТ.

Гиперпродукция АКТГ приводит к избыточной выработке кортикостероидов, обуславливающих клинические симптомы заболевания: артериальную гипертензию, кушингоидное ожирение, мышечную слабость, трофические изменения кожи, кардиомиопатию, нарушение углеводного обмена, вторичный иммунодефицит, гипогонадизм, системный остеопороз, нефролитиаз со вторичным пиелонефритом, энцефалопатию, эмоционально-психические расстройства.

При подозрении на гиперкортицизм для подтверждения диагноза необходимы верификация эндогенного гиперкортицизма, дифференциальная диагностика между АКТГ-независимыми и АКТГ-зависимыми вариантами гиперкортицизма и между гипофизарной и эктопической секрецией АКТГ.

Оптимальное лечение заключается в удалении АКТГ-секретирующей опухоли [25]. При невозможности хирургического вмешательства применяют ингибиторы стероидогенеза. При скрытых АКТГ-эктопированных опухолях и неконтролируемом течении заболевания показана двусторонняя адреналэктомия.

Как уже говорилось выше, НЭО могут быть ассоциированы с наследственными синдромами МЭН-1 и МЭН-2, синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ), болезнью Гиппеля — Линдау (БГЛ), Карни-комплексом, нейрофиброматозом 1-го типа (НФ-1). Все эти синдромы имеют аутомно-доминантный тип наследования.

МЭН-1

МЭН-1 (синдром Вермера) характеризуется наличием опухолей паращитовидных желез, гипофиза и ПЖ. Реже возникают НЭО ЖКТ, тимуса, легких, ЩЖ, надпочечников. Заболевание связано с мутацией в гене менина, который расположен на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим клеточный цикл и транскрипцию. Частота МЭН-1 составляет 1-9 случаев на 100 тыс. населения [26].

Описано множество различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках данного синдрома. Чаще развиваются опухоли паращитовидных желез (90% случаев), дуоденопанкреатической области (30–70%), аденогипофиза (30–40%). Большинство новообразований в рамках МЭН-1 являются доброкачественными, а их клиническая картина обусловлена гормональной гиперсекрецией или проявлением масс-эффекта. Однако при МЭН-1 остается высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей. В детском возрасте часто выявляются гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза [26, 27].

Первичный гиперпаратиреоз зачастую становится первым проявлением МЭН-1. Для него характерен более молодой возраст манифестации (20–25 лет). Поражаются либо три, либо все четыре паращитовидные железы. Из-за нарушения кальциевого обмена больные испытывают постоянное чувство жажды, развиваются полидипсия, полиурия, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, а впоследствии почечная недостаточность. Островково-клеточные новообразования ПЖ, входящие в синдром МЭН-1, — это чаще всего гастринома и инсулинома (до 60% случаев), реже встречаются глюкагонома, соматостатинома, опухоли из РР-клеток, а также случайно обнаруженные опухоли без функциональной активности [28].

Надежным методом ранней диагностики МЭН-1 остается генетическое исследование. В семьях с выявленными мутациями гена менина необходим генетический скрининг детей.

МЭН-2

МЭН-2 объединяет группу патологических состояний, для которых характерно наличие новообразования или гиперпластического процесса из клеток нейроектодермы, поражающего два и более органов эндокринной системы.

Этот синдром является аутосомно-доминантным заболеванием с высоким риском развития НЭО, сопровождающихся возникновением и накоплением в семьях медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ), феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез. Встречается чаще у молодых людей и в детском возрасте. Несмотря на то, что механизм развития синдрома до конца не изучен, он напрямую связан с развитием дефектов в протоонкогене RET.

МЭН-2 подразделяют на две основные формы: МЭН-2а (синдром Сиппла) и МЭН-2б (синдром Горлина). Сочетание МРЩЖ, феохромоцитомы и поражения паращитовидных желез относят к МЭН-2а. При синдроме МЭН-2б наряду с феохромоцитомой и МРЩЖ диагностируют множественные ганглионейромы слизистой оболочки ЖКТ. Синдром МЭН-2б составляет около 5% от всех случаев. Он характеризуется ранней манифестацией и агрессивным течением МРЩЖ.

Приблизительно 75% пациентов имеют марфаноподобный фенотип, страдают кифосколиозом или лордозом. У части больных отмечаются гипермобильность суставов и уменьшение слоя подкожно-жировой клетчатки. В раннем детском возрасте обращают на себя внимание выступающие губы, подслизистые узелки на пограничной линии губ [29]. У 40% пациентов с синдромом МЭН-2б при плановом обследовании диагностируется диффузный ганглионейроматоз ЖКТ, ассоциированный с развитием таких симптомов, как мегаколон и диарея [30].

БГЛ

БГЛ — заболевание с доминантным типом наследования, причиной развития которого является мутация гена-супрессора опухолевого роста *VLL*, локализуемого на коротком плече 3-й хромосомы (3p25.3). В 20% случаев мутации возникают *de novo*. Патогенез заключается в патологической продукции белка Гиппелля — Линдау или полном ее отсутствии. Это нарушает регуляцию деления клеток и процесс

их регенерации. Основная функция этого белка — контроль ангиогенеза путем регулирования деградации факторов, индуцируемых гипоксией. Частота встречаемости в популяции — один случай на 36 тысяч человек, средний возраст заболеваемости — 26 лет; самому молодому из известных пациентов было 5 лет [31].

Заболевание характеризуется развитием множественных новообразований и кист в различных органах и системах: гемангиобластомы в сетчатке и ЦНС, феохромоцитомы (у 10–20%), почечно-клеточной карциномы, кист ПЖ, яичек и почек, панкреатических НЭО, цистоаденом мочевого пузыря, опухолей эндолимфатического мешка и параганглиомы.

Наиболее распространенным признаком является ретикулярный ангиоматоз, который сопровождает до 75% случаев заболевания, зачастую выступая его диагностическим маркером. В детском возрасте БГЛ отличается появлением неврологической симптоматики на фоне уже существующих зрительных расстройств [32]. Исключать БГЛ следует в каждом случае выявления ангиоматоза сетчатки в ходе офтальмооскопии, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза.

Синдром МОБ

Синдром МОБ — редкое врожденное заболевание, характеризующееся полиоссальной фиброзной дисплазией костей, кофейной пигментацией кожи, преждевременным половым развитием (ППР) и другими проявлениями эндокринопатий.

Генетический дефект обусловлен мутацией в гене *GNAS1*, кодирующем α -субъединицу G-белка, который служит мессенджером в превращении цАМФ. *GNAS1* находится на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.2). Молекулярные изменения в белке приводят к пролиферации эндокринных клеток и их повышенному функционированию. Мутация *GNAS1* была выявлена у больных с внутрипротоковым папиллярным муцинозным новообразованием ПЖ. Предполагают, что данная мутация происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. В результате образуются клоны клеток, несущие мутантные белки [33].

Фиброзная дисплазия, приводящая к переломам, деформациям, системным болям в костях, является наиболее тяжелым проявлением этой болезни. Поражение начинается с тазовых и бедренных костей. В костной ткани мутантный G-белок нарушает дифференцировку остеобластов.

ППР больше характерно для девочек. Как правило, первым проявлением являются маточные кровотечения. Они обнаруживаются задолго до наступления телархе и адренархе. Причина истинного ППР заключается в том, что мутантный белок активирует аденилатциклазу в рецепторах лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в клетках яичников, тем самым стимулируя секрецию эстрогенов в отсутствие гонадотропных гормонов [34].

У некоторых пациентов встречается сочетание соматотропиномы с гиперпролактинемией. Гиперкортицизм встречается в неонатальный период вследствие первичной пигментной мелкоузловой дисплазии или аденомы надпочечников плода. Этиотропного лечения в настоящее время нет.

НФ-1

НФ-1 представляет собой гетерогенную группу наследственных синдромов, приводящих к развитию опухолей центральной и периферической нервной системы. На сегодняшний день наиболее распространенной формой нейрофиброматоза является болезнь 1-го типа (НФ-1), известная как болезнь Реклингхаузена, или периферический НФ. Частота встречаемости НФ-1 составляет приблизительно 1:2500–3000.

Причиной заболевания является мутация гена НФ-1 с образованием нейрофибром периферических нервов. Этот ген кодирует синтез белка нейрофибромина. Из-за повреждения гена в 17-й хромосоме половина этого синтезируемого белка становится дефектной, что ведет к повышенной пролиферации клетки. Если аллельный ген в парной хромосоме не подвергся мутации и синтез белка не прекращается, то усиливается рост доброкачественных образований. Если повреждается и аллельный ген нейрофибромина, развивается злокачественная опухоль. Примерно у 50% пациентов мутации появляются *de novo* [35].

НФ-1 клинически многообразен. Самым ранним признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является наличие у ребенка более пяти молочно-кофейных пигментных пятен диаметром от 0,5 до 15 мм и больше. Обычно они расположены на туловище и шее, но могут быть на лице и конечностях.

Нейрофибромы диагностируется примерно у 60% пациентов. Они могут появляться как на коже, так и во внутренних органах. Кожные формы бывают в форме узелков или бляшек, чаще развиваются в позднем детстве, их частота нарастает в зрелом возрасте. Внутриорганные нейрофибромы могут возникать по всему телу, в том числе периорбитально, в забрюшинном пространстве, на протяжении ЖКТ, в средостении.

Патогномоничным для внутренних нейрофибром при НФ-1 является гроздевидный рост. Переплетенные нейрофибромы часто развиваются в детстве и быстро растут, оказывая интенсивное давление на прилегающие ткани. В отличие от кожной формы, гроздевидная нейрофиброма имеет повышенный риск трансформации в злокачественную опухоль оболочки периферического нерва [36]. Пациенты с НФ-1 также имеют предрасположенность к злокачественным опухолям вне нервной системы, например, к развитию миелоидного лейкоза и рака молочной железы.

Карни-комплекс

Карни-комплекс (синдром Карнея) — редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся наличием лентигиноза кожи, миксом сердца, кожи, молочных желез и эндокринными опухолями.

У 70% пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене *PRKARIA*, который располагается на 17-й хромосоме (17q22-24.5). Это ген-супрессор опухоли, который кодирует протеинкиназу А. Мутация может возникнуть *de novo* у 20% пациентов. В ряде случаев обнаружены мутации гена *CNC2* в локусе 2p16, отвечающем за поддержание стабильности генома клеток. Изменение этого гена активизирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, лежащую в основе канцерогенеза [37].

К классическим проявлениям Карни-комплекса можно отнести пятнистую пигментацию на лице, конъюнктивах, груди и плечах, кайме губ, тыльной поверхности кистей и стоп. На коже могут выявляться голубые невусы, подкожные нейрофибромы.

Кожные миксомы чаще всего развиваются на веках и в наружном ухе, хотя могут поражать любую часть кожи. Это, как правило, мелкие темно-розовые опалесцирующие папулы обычно не более 1 см в размере. Миксомы сердца преимущественно возникают в возрасте 20-30 лет.

Псаммозные меланотические шванномы выявляются у 8-10% пациентов, чаще всего локализованы в спинномозговых ганглиях или ЖКТ. Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли обычно манифестируют в детском возрасте.

Среди поражений эндокринной системы Карни-комплекса чаще выявляется АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный первичной микроузловой гиперплазией коркового слоя обоих надпочечников. У молодых людей встречаются

крупноклеточные кальцифицированные опухоли клеток Сертоли. Клиническая картина характеризуется гинекомастией, обусловленной избыточной ароматазной активностью.

Карни-комплекс также может включать в себя аденомы гипофиза (пролактиномы и соматотропиномы) и парацистовидных желез, узловые образования ЩЖ, протоковую аденому молочных желез.

Генетический скрининг рекомендуется при наличии отягощенного семейного анамнеза. При подтверждении генетических аномалий проводят лабораторную и инструментальную диагностику, что позволяет диагностировать заболевание на ранней стадии и предотвратить возникновение жизнеугрожающих последствий [38].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО ЖКТ и ПЖ основывается на данных осмотра, результата инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Универсальным маркером при всех типах НЭО является исследование хромогранина А в сыворотке крови, панкреатический полипептид в плазме крови информативен при НЭО ПЖ. Специфические маркеры определяются по показаниям в зависимости от предполагаемой локализации и гормональной активности.

Для выявления источника гиперпродукции гормонов, что часто представляет трудности из-за небольших размеров опухоли и множественности поражения, используют КТ и магнитно-резонансную томографию внутренних органов, сцинтиграфию, рентгенографию, гастроскопию, колоноскопию [39].

Для установления морфологического диагноза НЭО проводится исследование биопсийного материала по индексу пролиферации Ki-67, чтобы оценить секреторные свойства опухоли и степень ее дифференцировки. С помощью иммуногистохимических (ИГХ) исследований карциноидных опухолей выявляют различные полипептидные гормоны.

НЭО (инсулома, глюкагонома, гастринома, соматостатинома) могут экспрессировать рецепторы соматостатина (SSTR2), что используется в их диагностике методом ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATOC и ^{68}Ga -DOTATATE для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности процесса [4]. В основе данного метода лежит связывание соматостатиновых рецепторов опухоли с препаратами-аналогами соматостатина с радиоактивной меткой. Метод обладает высокой чувствительностью (до 90%).

При наличии метастазов высокодифференцированных НЭО для поиска первичного очага используют определение антител к TTF-1 (thyroid transcription factor 1 — тиреоидный транскрипционный фактор 1) и CDX-2 (caudal type homeobox transcription factor 2 — транскрипционный фактор гомеобокса каудального типа 2) [40]. Гормонально-неактивные опухоли могут клинически проявляться симптомами сдавления соседних анатомических структур.

Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют ИГХ-методы выявления кератинов в сложных диагностических случаях для верификации диагноза низкодифференцированных НЭО. Ассоциация НЭО с наследственными синдромами свидетельствует о важной роли генетических исследований в их диагностическом поиске.

ЛЕЧЕНИЕ НЭО ЖКТ И ПЖ

Лечение НЭО ЖКТ и ПЖ требует комплексного подхода для достижения регресса клинической симптоматики, нормализации продукции гормонов, удаления опухоли и ее мета-

стазов, улучшения качества жизни больного и увеличения выживаемости.

Радикальное удаление локализованных нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей является основным методом лечения, так как блокирует рост опухоли и выполняется с соблюдением основных принципов онкологических операций — радикализма, абластики и лимфодиссекции. Оперативное лечение демонстрирует 5-летнюю выживаемость 80–100% в резектабельных случаях.

Однако у большинства пациентов опухолевый процесс обнаруживается на распространенной стадии. Если в опухолевых клетках выявляются соматостатиновые рецепторы, применяют аналоги соматостатина (октреотид), подавляющие секрецию гормонально-активных пептидов и обладающие выраженным антипролиферативным действием. ХТ является основным методом лечения злокачественных низкодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ.

Применять цитостатики у больных с высокодифференцированными опухолями не принято за исключением случаев быстрого прогрессирования новообразования с неблагоприятным прогнозом. Лучевая терапия возможна при НЭО любой степени дифференцировки [14, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается рост частоты выявления гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. Они характеризуются медленным бессимптомным течением, нередко связаны с наследственными синдромами. Все это значительно затрудняет их своевременную диагностику.

Лечение гастроэнтеропанкреатических НЭО требует комплексного подхода, направленного на регресс клинических симптомов, нормализацию продукции гормонов, удаление опухоли и метастазов.

Раннее выявление НЭО вносит весомый вклад в улучшение прогноза заболевания и качество жизни пациентов, поэтому крайне важна врачебная настороженность специалистов в различных областях медицины в отношении данных опухолей. **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. *Pearse A. G.* The diffuse neuroendocrine system: peptides, amines, placodes and the APUD theory. *Prog Brain Res.* 1986; (68): 25–31. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)60229-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)60229-0).
2. *Яглов В. В., Яглова Н. В.* Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения. *Вестник Российской Академии медицинских наук: Ежемесячный научно-теоретический журнал.* 2012; (4): 74–81.
Yaglov V. V., Yaglova N. V. New concepts of the biology of the diffuse endocrine system: the results and prospects for its study. *Vestnik of the Russian Academy of Medical Sciences: Monthly Scientific and Theoretical Journal.* 2012; (4): 74–81. (In Russ.)
3. *Вылегжанина Т. А.* Диффузная эндокринная система (APUD-система): учебно-методическое пособие БГМУ. Минск, 2008. С. 12–35.
Vylegzhanina T. A. Diffuse endocrine system (APUD-system): educational and methodological manual of the BSMU. Minsk, 2008. P. 12–35. (In Russ.)
4. *Панкратова Е. А., Шпрах З. С.* Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы). *Российский биотерапевтический журнал.* 2022; 21 (1): 10–20. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20>.

5. *Yachida S., Vakiani E., White C. M., et al.* Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *The American journal of surgical pathology.* 2012; 36 (2): 173–184. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182417d36>.
6. *Vinik A. I., Silva M. P., Woltering E. A., et al.* Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009; 38 (8): 876–889. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77>.
7. *Norheim I., Theodorsson-Norheim E., Brodin E., Oberg K.* Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63 (3): 605–612. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-3-605>.
8. Доказательная эндокринология. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. П. М. Камачо, Х. Гариба, Г. В. Сайзмора. Научные редакторы перевода академик РАН, профессор Г. А. Мельниченко, профессор Л. Я. Рожинская. М., 2023.
Evidence-Based Endocrinology 3rd Edition, Revised and Updated. Edited by P. M. Camacho, H. Gharib, G. W. Sizemore. Scientific editors of the translation Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor G. A. Melnichenko, Professor L. Ya. Rozhinskaya. Moscow, 2023. (In Russ.)
9. *Faiss S., Pape U. F., Böhmig M., et al.* Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(14): 2689–2696.
10. *Гафтон И. Г., Семглазов В. В., Мацко Д. Е. и др.* Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2016; 27 (2): 17–32.
Gafton I. G., Semiglazov V. V., Matsko D. E., et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: the current state of the problem. *Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN.* 2016; 27 (2): 17–32. (In Russ.)
11. *Делекторская В. В.* Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016; 3: 56–66.
Delektorskaya V. V. Morphological classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system: current state of the problem and unresolved issues. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii.* 2016; 3: 56–66. (In Russ.)
12. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли, 2021. *Clinical guidelines. Neuroendocrine tumors, 2021.* (In Russ.)
13. *Сакаева Д. Д.* Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Креативная хирургия и онкология.* 2010; 2: 84–87.
Sakaeva D. D. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2010; 2: 84–87. (In Russ.)
14. *Коломейцева А. А., Горбунова В. А., Орел Н. Ф. и др.* Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Особенности современной классификации, диагностики и лечения. *Злокачественные опухоли.* 2018; 3: 13–20. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20>.
Kolomeitseva A. A., Gorbunova V. A., Orel N. F. and others. Poorly differentiated gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine neoplasms. Features of modern classification, diagnosis and treatment. *Zlokachestvennye opukholi.* 2018; 3: 13–20. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20>. (In Russ.)
15. *Grahame-Smith D. G.* The carcinoid syndrome. *The American journal of cardiology.* 1968; 21 (3): 376–387. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(68\)90142-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(68)90142-2).
16. *Пинский С. Б., Белобородов В. А., Батороев Ю. К., Дворниченко В. В.* Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулинома, гастринома). *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 6: 12–17.

- Pinsky S. B., Beloborodov V. A., Batoroev Yu. K., Dvornichenko V. V. Hormone-active neuroendocrine tumors of the pancreas (insulinoma, gastrinoma). *Sibirskii medicinskii zhurnal*. 2015; 6: 12-17. (In Russ.)
17. Dacha S., Razvi M., Massaad J., et al. Hypergastrinemia. *Gastroenterology* report. 2015; 3 (3), 201-208. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov004>.
 18. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т. Синдром Золлингера — Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 57-69.
Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavy J. A., Dicheva D. T. Zollinger-Ellison syndrome: current aspects of diagnosis and treatment. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 4: 57-69. (In Russ.)
 19. Croughs R. J. M., Hulsmans H. A. M., Israel D. E., et al. Glucagonoma as part of the polyglandular adenoma syndrome. *Amer. J. Med.* 1972; 52 (5): 690-698.
 20. Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Кузнецова Т. Г., Масько Д. И., Козыр Я. В. Некролитическая мигрирующая эритема как диагностический маркер рака поджелудочной железы. *Лечащий Врач*. 2021; 8 (24): 45-47. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.8.007>.
Tlish M. M., Naatyzh J. Yu., Kuznetsova T. G., Masko D. I., Kozyr Ya. V. Necrolytic erythema migrans as a diagnostic marker of pancreatic cancer. *Lechaschi Vrach*. 2021; 8 (24): 45-47. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.8.007>. (In Russ.)
 21. Mosenia A., Ward C., Yee A., et al. Multifocal pancreatic PPoma in the setting of MEN1: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2021; 83. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106008>.
 22. Lam A. K., Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021; 36 (4): 367-382. <https://doi.org/10.14670/HH-18-288>.
 23. Егоров А. В., Кузин Н. М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2005; 6 (4): 2060212.
Egorov A. V., Kuzin N. M. Issues of diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2005; 6 (4): 2060212. (In Russ.)
 24. De Herder W. W., Zandee W. T., Hofland J., et al. Somatostatinoma. *Int Endotext*. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279034/>.
 25. Кузнецов Н. С., Латкина Н. В., Добрева Е. А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. *Эндокринная хирургия*. 2012; 1: 24-36.
Kuznetsov N. S., Latkina N. V., Dobрева E. A. ACTH-ectopic syndrome: clinic, diagnosis, treatment. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2012; 1: 24-36. (In Russ.)
 26. Липатенкова А. К., Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Кочатков А. В. Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (Мэн 1). Ожирение и метаболизм. 2012; 4 (33): 44-47.
Lipatenkova A. K., Dzeranova L. K., Pigarova E. A., Rozhinskaya L. J., Kochatkov A. V. Clinical case: multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (Maine 1). *Ozhirenie i metabolism*. 2012; 4 (33): 44-47. (In Russ.)
 27. Mindermann T., Wilson C. B. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1995; 36: 259-269.
 28. Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R. T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine Baltimore*. 2004; 83 (1): 43-83.
 29. Skinner M. A., DeBenedetti M. K., Moley J. F., et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J. Pediatr. Surg*. 1996; 31 (1): 177-181.
 30. Wray C. J., Rich T. A., Waguespack S. G., et al. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann. Surg. Oncol*. 2008; 15: 293-230.
 31. Huynh T. T., Pacak K., Brouwers F. M., et al. Different expression of catecholamine transporters in pheochromocytomas from patients with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2. *Eur. J. Endocrinol*. 2005; 153: 551-563.
 32. Chung S. Y., Jeun S. S., Park J. H. Disseminated Hemangioblastoma of the Central Nervous System without Von Hippel-Lindau Disease. *Brain tumor research and treatment*. 2014; 2: 96-101.
 33. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. 1986; 29 (4): 321-324.
 34. Parvanescu A., Cros J., Ronot M., et al. Lessons from McCune-Albright syndrome-associated intraductal papillary mucinous neoplasms: GNAS activating mutations in pancreatic carcinogenesis. *JAMA Surg*. 2014; 149 (8): 858-862.
 35. Boyd K. P., Korf B. R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009; 61 (1): 1-14.
 36. Rosai J., et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed7, 2011.
 37. Briassoulis G., Kuburovic V., Xekouki P., et al. Recurrent left atrial myxomas in Carney complex: a genetic cause of multiple strokes that can be prevented. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc*. 2012; 21 (8): 914.
 38. Орлова Е. М., Карева М. А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (3): 22-30.
 39. Орлова Е. М., Карева М. А. Carney-complex — multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problemy endokrinologii*. 2012; 58 (3): 22-30. (In Russ.)
 40. Егоров А. В., Васильев И. А. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы). *Фарматека*. 2009; 2: 23-27.
Egorov A. V., Vasiliev I. A. Diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the abdominal cavity and retroperitoneal space (literature review). *Farmateka*. 2009; 2: 23-27. (In Russ.)
 41. Saqi A., Alexis D., Remotti F., Bhagat G. Usefulness of CDX-2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am. J. Clin. Pathol*. 2005; 123 (3): 394-404. <https://doi.org/10.1309/ukn6-pvrk-xhg4-22da>.
 42. Yamaguchi T., Machida, N., Morizane, C., et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer. Sci*. 2014; 105: 1176-1181.

Сведения об авторах:

Смирнов Владимир Васильевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; smirnov-web@mail.ru

Гурова Ирина Дмитриевна, клинический ординатор, 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; irina.gurova1004@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Pediatrics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; smirnov-web@mail.ru

Irina D. Gurova, medical resident, 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; irina.gurova1004@gmail.com

Поступила/Received 21.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 27.03.2025

Принята в печать/Accepted 30.03.2025

Синдром хронической усталости в практике терапевта: распространенность, диагностика и ведение пациентов (обзор литературы)

Л. А. Камышникова¹

А. А. Жердева² ✉

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, kamyshnikova.bgu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, SPIN 5684-4793

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, arinazherdeva2001@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4381-3322>, SPIN 6660-6920

Резюме

Введение. В современной медицине синдром хронической усталости представляет собой актуальную проблему для терапевтов. Высокая распространенность синдрома хронической усталости, оказывающая значительное влияние на общественное здравоохранение, требует от специалистов первичного звена углубленного понимания вопросов диагностики и ведения данного состояния. Настоящий обзор литературы посвящен анализу распространенности, диагностических критериев и подходов к ведению пациентов с синдромом хронической усталости в практике терапевта с целью повышения осведомленности и улучшения качества оказания медицинской помощи.

Результаты. Синдром хронической усталости определяется как необъяснимая длительная усталость, продолжающаяся более шести месяцев, которая не устраняется отдыхом и усиливается при физической или умственной нагрузке. Распространенность синдрома хронической усталости колеблется в разных регионах мира, достигая, по некоторым оценкам, от 120 до 140 миллионов случаев. В Северной Америке показатели распространенности составляют от 0,2% до 0,7%, в Европе – от 0,1% до 1%, а в Австралии – от 0,2% до 0,4%. Среди пациентов, обращающихся к терапевтам, распространенность синдрома хронической усталости колеблется от 5% до 10%. К факторам риска развития синдрома хронической усталости относятся женский пол, низкий уровень дохода и проживание за пределами крупных городов. Генетические исследования выявили связь синдрома хронической усталости с 14 различными генами. В качестве триггеров, запускающих развитие синдрома хронической усталости, могут выступать различные факторы, такие как токсины, хронический стресс, вирусные или бактериальные инфекции, а также дисбаланс микрофлоры кишечника (дисбиоз). Диагностика синдрома хронической усталости представляет определенные трудности из-за отсутствия специфических биомаркеров. Для постановки диагноза используются различные критерии, в том числе критерии CDC/Fukuda, критерии Канадского консенсуса (Canadian Consensus Criteria) и критерии IOM/NAM. Комплексное лечение синдрома хронической усталости предполагает нормализацию режима дня, физиотерапевтические процедуры, психо- и фармакотерапию (включая витамины, иммунокорректоры и препараты, направленные на улучшение митохондриального обмена). При этом важен индивидуальный подход к каждому пациенту. Эффективность лечения может быть высокой, однако не исключены рецидивы заболевания. Оперативное выявление синдрома хронической усталости и обеспечение квалифицированного, персонализированного ведения пациентов, страдающих от данного состояния, являются определяющим фактором в обеспечении значительного улучшения общего самочувствия, повышения уровня физической и психоэмоциональной активности, а также восстановления полноценной социальной и профессиональной адаптации, что в совокупности способствует существенному повышению качества жизни таких людей.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, диагностика, распространенность, терапевт, дифференциальная диагностика, качество жизни, симптомы, причины

Для цитирования: Камышникова Л. А., Жердева А. А. Синдром хронической усталости в практике терапевта: распространенность, диагностика и ведение пациентов (обзор литературы). Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 61-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.009>

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

Chronic fatigue syndrome in the practice of a general practitioner: prevalence, diagnosis, and management of patients (literature review)

Lyudmila A. Kamyshnikova¹

Arina A. Zherdeva² ✉

¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, kamyshnikova.bgu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, SPIN 5684-4793

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, arinazherdeva2001@yandex.ru,
<https://orcid.org/0009-0001-4381-3322>, SPIN 6660-6920

Abstract

Background. In modern medicine, chronic fatigue syndrome is an urgent problem for internists. The high prevalence of chronic fatigue syndrome, which has a significant impact on public health, requires primary care professionals to have an in-depth understanding of the diagnosis and management of this condition. This literature review analyzes the prevalence, diagnostic criteria, and approaches to managing patients with chronic fatigue syndrome in the practice of a general practitioner in order to raise awareness and improve the quality of medical care.

Results. Chronic fatigue syndrome is defined as unexplained, prolonged fatigue lasting more than six months, which is not eliminated by rest and increases with physical or mental exertion. The prevalence of chronic fatigue syndrome varies in different regions of the world, reaching, according to some estimates, from 120 to 140 million cases. In North America, prevalence rates range from 0.2% to 0.7%, in Europe from 0.1% to 1%, and in Australia from 0.2% to 0.4%. Among patients seeking therapy, the prevalence of chronic fatigue syndrome ranges from 5% to 10%. Risk factors for developing chronic fatigue syndrome include being female, low income, and living outside major cities. Genetic studies have revealed a link between chronic fatigue syndrome and 14 different genes. Various factors such as toxins, chronic stress, viral or bacterial infections, as well as an imbalance of the intestinal microflora (dysbiosis) can act as triggers triggering the development of chronic fatigue syndrome. The diagnosis of chronic fatigue syndrome presents certain difficulties due to the lack of specific biomarkers. Various criteria are used to make a diagnosis, including the CDC/Fukuda criteria, the Canadian Consensus Criteria, and the IOM/NAM criteria. Comprehensive treatment of chronic fatigue syndrome includes normalization of the daily routine, physiotherapy, psychotherapy and pharmacotherapy (including vitamins, immunocorrectors and drugs aimed at improving mitochondrial metabolism). At the same time, an individual approach to each patient is important. The effectiveness of treatment can be high, but relapses of the disease are possible. Prompt detection of chronic fatigue syndrome and provision of qualified, personalized management of patients suffering from this condition is a crucial factor in ensuring a significant improvement in overall well-being, increased physical and psycho-emotional activity, as well as restoration of full-fledged social and professional adaptation, which together contributes to a significant improvement in the quality of life of these people.

Keywords: chronic fatigue syndrome, diagnosis, prevalence, general practitioner, differential diagnosis, quality of life, symptoms, causes

For citation: Kamyschnikova L. A., Zherdeva A. A. Chronic fatigue syndrome in the practice of a general practitioner: prevalence, diagnosis, and management of patients (literature review). *Lechaschi Vrach*. 2025; 9 (28): 61-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.009>

Conflict of interests. Not declared.

В последние десятилетия отмечается рост распространенности заболеваний, ассоциированных с образом жизни, среди которых особое место занимает синдром хронической усталости (СХУ). СХУ определяется как соматическое заболевание, характеризующееся необъяснимой, выраженной и сохраняющейся более шести месяцев усталостью, не облегчающейся после отдыха и усугубляющейся при физической или умственной нагрузке. Клиническая картина часто включает в себя когнитивные нарушения, расстройства сна, миалгии, артралгии, головные боли и лимфаденопатию [1].

СХУ представляет собой соматическое заболевание, не связанное с депрессией или ипохондрией. Сложность ранней диагностики СХУ обусловлена отсутствием стандартизированных лабораторных методов и его склонностью к имитации других заболеваний. Существует международное определение СХУ, основанное на четком диагностическом алгоритме. Своевременная диагностика СХУ имеет важное значение в связи со значительным снижением качества жизни пациентов и необходимостью проведения дифференциальной диагностики. Актуальность изучения проблемы СХУ обусловлена высокой распространенностью жалоб на хроническую усталость среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью (5-10%) [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

По разным оценкам, от 2% или до 120-140 млн человек в мире могут страдать СХУ. Наблюдается тенденция к увеличению числа случаев этого заболевания, что связывают с особенностями жизни в крупных городах, неблагоприятной экологической ситуацией и повышением уровня осведомленности врачей о симптомах СХУ [1].

В Северной Америке распространенность составляет около 0,2-0,7% [3]. В Европе показатели варьируют, но в целом нахо-

дятся в пределах 0,1-1% [4]. В Австралии распространенность оценивается примерно как 0,2-0,4% [5].

Среди пациентов, обращающихся к терапевтам, распространенность СХУ значительно выше, чем в общей популяции. Исследования показывают, что от 5% до 10% пациентов, жалующихся на усталость, могут соответствовать критериям СХУ. Это связано с тем, что усталость является распространенным симптомом многих заболеваний.

По данным двух исследований с 2021 по 2022 год в США СХУ наблюдался у 1,3% взрослого населения. Женщины (1,7%) страдали чаще, чем мужчины (0,9%). С возрастом доля взрослых, перенесших СХУ, увеличивалась от 0,7% в группе 18-39 лет до 2,0-2,1% в группах 50-59 и 60-69 лет. Затем этот показатель снизился до 1,4% среди людей в возрасте 70 лет и старше. Норвежские исследования, проведенные в период с 2008 по 2012 год, выявили два пика заболеваемости у обоих полов: в 10-19 и 30-39 лет [6].

Наиболее высокая доля СХУ наблюдалась у взрослых с доходом семьи ниже 100% от федерального уровня бедности (2,0%). Далее шли люди с доходом 100-199% от этого уровня (1,7%) и те, чей доход составлял 200% и выше (1,1%). Распространенность СХУ увеличивалась по мере удаленности от крупных городов: от 1,0% и 1,1% в крупных центральных и окраинных районах метро соответственно до 1,5% в средних и малых городских районах и 1,9% — в районах без метро [7].

Проанализировав генетические данные людей с СХУ, ученые обнаружили 199 участков в 14 генах, которые с большой вероятностью (в 91% случаев) связаны с этим заболеванием.

Гены, связанные:

- с восприимчивостью к инфекциям и иммунным процессам: *SI00PBP*, *USP6NL*, *CDON*, *SULF2*, *SLC15A4*, *GPC5*, *ATP9A*, *TMEM232*, *PHACTR2*, *SLC6A11*;
- с метаболической дисфункцией: *AKAP1*, *INSR*, *ATP9A*;

- с реакцией на стресс и нарушениями сна: *SLC6A11*, *SULF2*, *CLOCK*;
- с аутоиммунными заболеваниями: *SLC15A4*, *GPC5*, *ATP9A*, *TMEM232*, *PHACTR2*, *SLC6A11*, *SULF2* [8].

Воздействие определенных токсинов, таких как пестициды, тяжелые металлы и органические растворители, может увеличить риск развития СХУ. Исследования показали, что у людей с СХУ чаще встречаются признаки воздействия токсинов [9].

Хронический стресс, травмы в анамнезе и неблагоприятные детские переживания могут увеличить риск развития СХУ. Стресс может влиять на иммунную, гормональную и нервную системы, способствуя развитию заболевания. Наличие психических расстройств, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство, связано с повышенным риском развития СХУ [10].

Некоторые вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа, были связаны с развитием СХУ. Однако не у всех людей, перенесших эти инфекции, возникает СХУ, что указывает на роль других факторов [11]. Некоторые исследования говорят о роли других между бактериальными инфекциями, такими как болезнь Лайма и Q-лихорадка, и повышенным риском развития СХУ. Нарушение микробиоты кишечника также может способствовать развитию СХУ. Изменения микробиоты кишечника могут влиять на иммунную систему, воспаление и функционирование нервной системы [12].

ДИАГНОСТИКА СХУ

Анализ медицинской литературы выявил большие и малые признаки СХУ. К первым относят длительную (более 6 месяцев) усталость со снижением работоспособности при отсутствии других хронических заболеваний. Малые признаки включают широкий спектр симптомов, таких как головная боль, миалгии, артралгии, боли в груди, лимфаденопатия, боль в горле, субфебрилитет, головокружение, тревожность, снижение работоспособности, апатия, нарушения сна, ухудшение памяти и длительный дискомфорт после нагрузок [13].

Диагностические критерии основаны на соотношении больших и малых признаков. Отсутствие СХУ диагностируется при наличии менее 50% малых признаков и отсутствии больших. Подозрение на СХУ возникает при наличии 50–75% малых признаков. Риск развития СХУ констатируется при наличии 50–75% малых признаков и одного большого. Высокая вероятность СХУ устанавливается при наличии более 75% малых признаков и одного большого. Диагностическая достоверность данного подхода варьирует от 1,5% до 87%, что было подтверждено в ходе исследований на здоровых людях и пациентах с установленным СХУ [13].

Диагностика СХУ затруднена из-за отсутствия специфических биомаркеров. В клинической практике применяются критерии канадского консенсуса (Canadian Consensus Criteria – CCC, 2003), CDC/Fukuda (1994) и IOM/NAM (2015). Критерии CDC/Fukuda основываются на необъяснимой усталости в течение ≥ 6 месяцев и наличии ≥ 4 из 8 дополнительных симптомов. CCC предъявляют более строгие требования, включая усталость, постнагрузочное недомогание, нарушения сна, боль и неврологические/когнитивные проявления, а также вегетативные, иммунные и эндокринные нарушения. Критерии IOM/NAM фокусируются на снижении активности, постнагрузочном недомогании, неосвежающем сне и наличии когнитивных нарушений или ортостатической непереносимости, упрощая диагностический процесс [14].

Клиническая картина СХУ характеризуется гетерогенным набором симптомов различной интенсивности и продолжительности. Ключевым проявлением является выраженная усталость, не купируемая отдыхом, сопровождающаяся когнитивными нарушениями (снижение памяти, концентрации, скорости обработки информации) и расстройствами сна (бессонница, неосвежающий сон) [15].

Дополнительно отмечается болевой синдром (мышечные, головные боли, артралгии), вегетативные расстройства (ортостатическая непереносимость, изменения сердечного ритма/артериального давления, нарушения терморегуляции), а также фарингалгия, лимфаденопатия, гастроинтестинальные расстройства и сенсорная гиперчувствительность.

При подозрении на СХУ диагностический процесс начинается со сбора анамнестических данных. Оцениваются характеристики усталости, такие как длительность, интенсивность и влияние на повседневную активность. Важным аспектом является выявление провоцирующих и облегчающих факторов, а также наличие постнагрузочного недомогания. Дополнительно исследуются когнитивные, соматические и вегетативные симптомы, сопутствующие заболевания, принимаемые медикаменты и психосоциальные факторы.

Дифференциальная диагностика направлена на исключение состояний, имитирующих СХУ. К ним относятся депрессия, анемия, гипотиреоз и аутоиммунные заболевания. Физикальное обследование включает оценку лимфатических узлов, мышечной силы, неврологического статуса и ортостатической переносимости. Лабораторные и инструментальные методы исследования, в частности общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, определение уровня гормонов щитовидной железы, электрокардиография, применяются для исключения альтернативных диагнозов [16].

Терапевт играет центральную роль в первичной диагностике СХУ. Он осуществляет сбор анамнеза, физикальный осмотр и назначает необходимые исследования.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СХУ

Ключевым принципом является комплексный подход, включающий нормализацию режима отдыха и физической активности, разгрузочно-диетическую терапию (РДТ) при необходимости, витамины (группы В, С), минералы, метаболические препараты, физиотерапию, лечебную физкультуру, аутогенные тренировки или другие методы нормализации психоэмоционального фона, психотерапию, иммунокорректоры и адаптогены. При сопутствующих симптомах аллергии могут быть назначены антигистаминные средства. Рекомендуется стационарное лечение в неврологических отделениях [17, 18].

Рекомендуются пешие прогулки по 2–3 часа ежедневно и лечебная физкультура. Физиотерапия включает массаж, гидропроцедуры. Психотерапия предполагает аутогенные тренировки, методы нормализации психоэмоционального фона, групповую психотерапию. Эффективно лечебное голодание. Витаминотерапия предполагает назначение витаминов В₁, В₆, В₁₂ и С для нормализации обмена веществ. Иммунокоррекция включает иммунокорректоры общего плана с адаптогенным эффектом (например, Сандра, Биосенсо) [15]. В контексте нарушений энергетического обмена и митохондриальной дисфункции при СХУ возможно включение в терапию препаратов, модулирующих митохондриальный метаболизм, а именно мельдония (Милдронат), обладающего антигипоксическим, антиоксидантным и цитопротекторным действием [17].

При ведении пациентов с СХУ важна консультация психолога и повторные лечебно-профилактические курсы. Лечение долж-

но быть строго индивидуальным, системным, комплексным, патогенетически обоснованным и длительным. В зависимости от группы пациентов терапия может включать различные компоненты. У постоперационных больных — режим, транквилизаторы, аутогенная тренировка, иммунокорректоры. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями — этиотропное лечение основной патологии. У жителей крупных городов — комплексная терапия, включающая режим труда и отдыха, массаж, лечебную физкультуру, гидротерапию, витамины, транквилизаторы, антидепрессанты, аутогенную тренировку и РДТ [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СХУ представляет собой значимую и все возрастающую проблему в практике терапевта. Актуальность проблемы подтверждается высокой встречаемостью жалоб на хроническую усталость среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью (5–10%). Диагностика СХУ затруднена из-за отсутствия специфических биомаркеров, однако применяются различные диагностические критерии, включая критерии CDC/Fukuda, CCC (2003) и IOM/NAM (2015). Обзор подтверждает соматическую природу СХУ, указывая на связь с различными факторами, включая генетическую предрасположенность, воздействие токсинов, хронический стресс, вирусные и бактериальные инфекции. Диагностика СХУ основывается на клинических критериях, требующих тщательного сбора анамнеза, физикального осмотра и дифференциальной диагностики для исключения других состояний.

Лечение СХУ требует комплексного подхода, включающего нормализацию режима, физиотерапию, психотерапию, медикаментозную терапию (препараты, влияющие на митохондриальный обмен, витамины, иммунокорректоры) и строго индивидуальный подход. Акцент на применении препаратов, влияющих на метаболизм, таких как мельдоний, подчеркивает необходимость поиска патогенетически обоснованных подходов к терапии. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Камышникова Л. А., Жердева А. А.
Разработка дизайна исследования — Камышникова Л. А.
Написание текста — Жердева А. А.
Сбор и обработка материала — Жердева А. А.
Анализ материала — Жердева А. А.
Редактирование — Камышникова Л. А.
Утверждение окончательного варианта статьи — Камышникова Л. А.
Contribution of authors:
Concept of the article — Kamyshnikova L. A., Zherdeva A. A.
Development of the research design — Kamyshnikova L. A.
Text development — Zherdeva A. A.
Collection and processing of the material — Zherdeva A. A.
Analysis of the material — Zherdeva A. A.
Editing — Kamyshnikova L. A.
Approval of the final version of the article — Kamyshnikova L. A.

Литература/References

1. Воробьева О. В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу). Трудный пациент. 2020; 8 (10): 16–21. DOI: 10.17116/jnevro2021121402113. Vorobyeva O. V. Chronic fatigue syndrome (from symptom to diagnosis). Trudny patsient. 2020; 8 (10): 16–21. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2021121402113.
2. Пигаров Е. А. и др. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии. Ожирение и метаболизм. 2020; 3: 8–13. DOI: https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977. Pigarov E. A., et al. Chronic fatigue syndrome: modern ideas about etiology. Ozhireniye i metabolism. 2020; 3: 8–13. (In Russ.) DOI: https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977.
3. Board on the Health of Select Populations, Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. — National Academies Press, 2021. PMID: 25695122.
4. Jason L. A., et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. Archives of internal medicine. 2022; 159 (18): 2129–2137. DOI: 10.1001/archinte.159.18.2129.
5. Orji N., et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in Australian primary care patients: only part of the story? BMC public health. 2022; 22 (1): 1516. DOI: 10.1186/s12889-022-13929-9.

6. Пизова Н. В. Синдром хронической усталости. Фарматека. 2023; 7: 22–26. Pizova N. V. Chronic fatigue syndrome. Farmateka. 2023; 7: 22–26. (In Russ.)
7. Centers for Disease Control and Prevention prevalence of ME/CFS [сайт]. Centers for Disease Control and Prevention; [процитировано 23 марта 2025]. Доступно: <https://www.cdc.gov/me-cfs/about/prevalence/index.html>.
8. Das S., et al. Genetic risk factors for ME/CFS identified using combinatorial analysis. Journal of translational medicine. 2022; 20 (1): 598. DOI: 10.1186/s12967-022-03815-8.
9. Heim C., et al. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. Archives of general psychiatry. 2021; 66 (1): 72–80. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.508.
10. Wessely S. The neuropsychiatry of chronic fatigue syndrome. Ciba Foundation Symposium 173—Chronic Fatigue Syndrome: Chronic Fatigue Syndrome: Ciba Foundation Symposium 173. — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2021; 212–237. DOI: 10.1002/9780470514382.ch13.
11. Hickie I., et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. Bmj. 2006; 333 (7568): 575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.
12. Благодурова А. С., Сафаралиева С. А. Современные этиологические гипотезы синдрома хронической усталости. ББК 28.0 С37. 2023; 218. Blagodurova A. S., Safaraliev S. A. Modern etiological hypotheses of chronic fatigue syndrome. BBK 28.0 S37. 2023; 218. (In Russ.)
13. Комаров С. Г. Диагностика синдрома хронической усталости и алгоритм организации медицинской помощи больным с данной патологией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2022; 12 (3–4): 37–38. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.129-135> Komarov S. G. Diagnosis of chronic fatigue syndrome and algorithm for organizing medical care for patients with this pathology. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2022; 12 (3–4): 37–38. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.129-135>.
14. Прихода И. В. Синдром хронической усталости: вопросы диагностики и лечения. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2021; 1: 120–122. Prikhoda I. V. Chronic fatigue syndrome: questions of diagnosis and treatment. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2021; 1: 120–122. (In Russ.)
15. Сафиров В. А., Гусева Е. В., Зусман А. А. Синдром хронической усталости. Альманах клинической медицины. 2022; 8–3: 202–204. Safirova V. A., Guseva E. V., Zusman A. A. Chronic fatigue syndrome. Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2022; 8–3: 202–204. (In Russ.)
16. Рябкова В. А. и др. Современные представления о синдроме хронической усталости: диагностика и дифференциальный диагноз с другими вариантами астенического синдрома. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2024; 2: 42–50. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50>. Ryabkova V. A., et al. Modern concepts of chronic fatigue syndrome: diagnosis and differential diagnosis with other variants of asthenic syndrome. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2024; 2: 42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50>.
17. Стрюк Р. И., Бернс С. А., Юн В. Л. Синдром хронической усталости: аспекты диагностики и лечения с современных позиций. Терапия. 2023; 6 (1): 129. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.129-135>. Stryuk R. I., Berns S. A., Yun V. L. Chronic fatigue syndrome: aspects of diagnosis and treatment from modern positions. Terapiya. 2023; 6 (1): 129. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.129-135>.
18. Мороз И. Н., Подколзин А. А. Новое в диагностике и лечении синдрома хронической усталости. Профилактика старения. 2022; 1: 45–47. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977>. Moroz I. N., Podkolzin A. A. New in the diagnosis and treatment of chronic fatigue syndrome. Profilaktika stareniya. 2022; 1: 45–47. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4977>.

Сведения об авторах:

Камышникова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; kamyshnikova.bgu@gmail.com
Жердева Арина Александровна, студентка, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; arinazherdeva2001@yandex.ru.

Information about the authors:

Lyudmila A. Kamyshnikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; kamyshnikova.bgu@gmail.com
Arina A. Zherdeva, student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; arinazherdeva2001@yandex.ru

Поступила/Received 03.04.2025

Поступила после рецензирования/Revised 06.05.2025

Принята в печать/Accepted 10.05.2025