

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Фитопрепараты и ирригационная терапия как важные составляющие элементы лечения острых респираторных инфекций

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Пролонгированный прием *Bifidobacterium longum* 35624® в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника; о роли бактерий рода *Desulfovibrio* в развитии различных патологических состояний

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* как фактор риска развития БА у детей; маргинальная эритема как предвестник наследственного ангиоотека



ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

08-10 февраля
2023 года



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

Междисциплинарная Конференция «Вейновские Чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении почти 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, Конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательна

Подробнее о конференции –
www.interneuro.ru



Ссылка на регистрацию:

<https://interneuro.ru/events/veynovskie-chteniya-2023/>

Основные темы и направления Конференции:

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

ПРОСПЕКТА

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ

терапия СДВГ у детей с 7 лет



ЖИЗНЬ С ПЕРСПЕКТИВОЙ

НООТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ С НОРМАЛИЗУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СДВГ

1 ТАБЛЕТКА, 2 РАЗА В СУТКИ,
КУРС – 8 НЕДЕЛЬ

Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта® РУ ЛП-006717 реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, +7 (495) 681 93 00

информация для специалистов здравоохранения

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Содержание

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Уменьшение применения антибиотиков после первоначального лечения острых респираторных инфекций фитопрепаратами — ретроспективное когортное исследование <i>Д. Мартин, М. Конрад, Ч.К. Адарква, К. Костев</i>	5
--	---

Современные подходы к ирригационной терапии с использованием солевых растворов с ионами серебра для профилактики острых респираторных инфекций, а также в составе комплексной терапии ЛОР-заболеваний (обзор литературы) <i>Р.С. Зайниддинова</i>	12
---	----

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Влияние пролонгированного приема <i>Bifidobacterium longum</i> 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника: результаты наблюдательного исследования <i>О.И. Соловьева, А.С. Некрасова, Ю.Г. Топалова, В.А. Пономаренко, Д.Б. Цурцумия, И.Г. Ильяшевич</i>	15
---	----

Хронический панкреатит — дебют или фактор риска рака поджелудочной железы? <i>К.А. Краснов, В.В. Анищенко, С.В. Пугачев, А.О. Краснов, Н.В. Краснова, Е.Ю. Плотникова</i>	23
---	----

Анаэробные инфекции, вызванные культурами рода <i>Desulfovibrio</i> (обзор литературы) <i>Н.Г. Куликова, А.А. Плоскирева</i>	30
--	----

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Сенсибилизация к грибам рода <i>Alternaria</i> у больных поллинозом в Самаре <i>К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Е.В. Асеева, Е.Ю. Сырцова</i>	35
--	----

Маргинальная эритема как предвестник наследственного ангиоотека <i>Л.Л. Лазаренко, А.М. Миличкина, М.А. Сайтгалина, Ю.В. Останкова, Т.П. Сесь, И.В. Хамитова, А.А. Тотолян</i>	39
--	----

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Гидраденит супаратива / акне инверса. Критерии диагностики, современная терапия <i>Ю.А. Галлямова, А.С. Кравченко</i>	43
---	----

Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи <i>Н.Н. Потекаев, О.Б. Борзых, Е.И. Карпова, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, О.М. Демина, М.А. Затолокина</i>	48
---	----

МАТЬ И ДИТЯ

Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью <i>С.В. Лопухов, Е.В. Филиппов</i>	56
---	----

Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии <i>Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, К.Р. Бондаренко</i>	61
---	----

Нарушения нервно-психического развития детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью: клинические наблюдения <i>Д.Д. Гайнетдинова, А.П. Скоромец, Е.Ю. Крюков</i>	66
--	----

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

Журнал «PMЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

PMЖ

№ 8, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 324078

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Фото на обложке: NataliMis.ru.depositphotos.com

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

21.12.2022

Уменьшение применения антибиотиков после первоначального лечения острых респираторных инфекций фитопрепаратами — ретроспективное когортное исследование

Д. Мартин¹, М. Конрад², Ч.К. Адаркв^{3,4}, К. Костев⁵

¹Университет Виттен-Хердеке, факультет интегративной и антропософской медицины, Виттен, Германия

²Университет прикладных наук по экономике и менеджменту, факультет здравоохранения и социальных наук, Франкфурт-на-Майне, Германия

³Университет Зигена, факультет медико-биологических наук, Зиген, Германия

⁴Марбургский университет имени Филиппа, кафедра общей врачебной практики, Марбург, Германия

⁵Компания IQVIA, отдел эпидемиологии, Франкфурт-на-Майне, Германия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение взаимосвязи между первоначальным лечением острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей фитопрепаратами и длительностью болезни, а также между первоначальным лечением и применением антибиотиков в дальнейшем течении заболевания.

Материал и методы: в течение 30 дней проводилось наблюдение за амбулаторными пациентами, внесенными в базу данных IMS[®] Disease Analyze, которым между январем 2015 г. и мартом 2019 г. был поставлен диагноз «Острая респираторная инфекция». Данные пациентов, которым в день постановки диагноза были выписаны фитопрепараты, были сопоставлены с данными контрольной группы, не получавшей таких назначений, по таким показателям, как специализация лечащего врача, диагноз, возраст, пол, статус страхования, индексный год и значение индекса коморбидности Чарлсона. Пациенты, которым в день постановки диагноза были назначены антибиотики, были исключены из исследования. Для оценки взаимосвязи между назначением фитопрепаратов, назначением антибиотиков в последующем и длительностью периода временной нетрудоспособности применяли метод логистической регрессии. Данные представлены как отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал).

Результаты исследования: в анализе использовались данные 117 182 пациентов, получивших фитопрепараты, а также данные такого же количества пациентов, отнесенных к контрольной группе. Применение фитопрепаратов сопровождалось более редким назначением антибиотиков. Экстракт корня пеларгонии сидовидной (ОШ 0,49 (0,43–0,57)) и экстракт тимьяна (ОШ 0,62 (0,49–0,76)) демонстрировали наибольший эффект в том случае, если они были назначены врачами общей практики, а экстракт корня пеларгонии сидовидной (ОШ 0,57 (0,38–0,84)), экстракт тимьяна и плюща (ОШ 0,66 (0,60–0,73)) и экстракт тимьяна и корня первоцвета (ОШ 0,67 (0,47–0,96)) оказались наиболее эффективными у детей. У пациентов, получивших фитопрепараты, риск более длительного периода временной нетрудоспособности был значительно ниже. Вероятность периодов временной нетрудоспособности продолжительностью более 7 дней была значительно ниже у пациентов, принимавших цинеол (ОШ 0,74 (0,63–0,86)) и экстракт корня пеларгонии (ОШ 0,79 (0,54–0,96)).

Заключение: применение определенных фитопрепаратов при острых респираторных инфекциях связано со значительно меньшей потребностью в назначении антибиотиков в ходе дальнейшего течения болезни, а также со значительно более короткими периодами временной нетрудоспособности.

Ключевые слова: фитопрепараты, антибиотики, острые респираторные инфекции, нетрудоспособность, острые инфекции верхних дыхательных путей, острые инфекции нижних дыхательных путей.

Для цитирования: Мартин Д., Конрад М., Адаркв Ч.К., Костев К. Уменьшение применения антибиотиков после первоначального лечения острых респираторных инфекций фитопрепаратами — ретроспективное когортное исследование. РМЖ. 2022;8:5–11.

ABSTRACT

Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study

D. Martin¹, M. Konrad², Ch.Ch. Adarkwah^{3,4}, K. Kostev⁵

¹Integrative and Anthroposophic Medicine, University of Witten/Herdecke, Witten, Germany

²Health & Social, FOM University of Applied Sciences for Economics and Management, Frankfurt Am Main, Germany

³Faculty of Life Sciences, University of Siegen, Siegen, Germany

⁴Department of General Practice, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

⁵Epidemiology, IQVIA, Frankfurt Am Main, Germany

Aim: we examined the relationship between the initial treatment of acute lower and upper tract respiratory infections with phytopharmaceuticals and the duration of the disease as well as between the initial treatment and the use of antibiotics in the further course of the disease.

Patients and Methods: outpatients from the IMS[®] Disease Analyzer database with diagnoses of acute respiratory infections between January 2015 and March 2019 were observed for 30 days. Patients who had been prescribed phytopharmaceuticals on the day of their diagnosis were matched with controls who had not received such prescriptions by treating practice, diagnosis, age, sex, insurance status, index year, and

Charlson comorbidity score. Patients antibiotic prescriptions on the day of diagnosis were excluded. Logistic regression was used to investigate the relationship between phytopharmaceutical prescription, antibiotic prescription in the further course of the disease, and duration of sick leave. Data are presented as odds ratio (OR) (95% confidence interval).

Results: a total of 117,182 patients who had been prescribed phytopharmaceuticals and an equal number of controls were available for analysis. Phytotherapeutics were associated with fewer antibiotic prescriptions. Extract of *Pelargonium sidoides* root OR 0.49 (0.43–0.57) and thyme extract (OR 0.62 (0.49–0.76)) exhibited the strongest effect among patients treated by general practitioners, while *Pelargonium sidoides* root extract (OR 0.57 (0.38–0.84)), thyme and ivy extract (OR 0.66 (0.60–0.73)), and thyme and primrose root extract (OR 0.67 (0.47–0.96)) proved most effective in pediatric patients. Patients receiving phytopharmaceuticals had a significantly lower risk of prolonged periods of sick leave. The risk of sick leave durations of >7 days was most markedly reduced in patients taking cineole (OR 0.74 (0.63–0.86)) and *Pelargonium* root extract (OR 0.79 (0.54–0.96)).

Conclusion: the use of selected phytopharmaceuticals for acute respiratory infections is associated with a significantly reduced need for antibiotic prescriptions in the further course of the disease, as well as significantly shorter sick leaves.

Keywords: phytopharmaceuticals, antibiotics, acute respiratory infections, sick leave, acute infections of the upper respiratory tract, acute infections of the lower respiratory tract.

For citation: Martin D., Konrad M., Adarkwah Ch.Ch., Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study. *RMJ*. 2022;8:5–11.

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей относятся к наиболее частым поводам для посещений терапевтов (врачей общей практики) и педиатров, а также являются основной причиной выдачи листков временной нетрудоспособности [1, 2]. Многие пациенты ожидают, что врач назначит им антибиотики [3, 4]. Нередко так и происходит, хотя эти заболевания в большинстве случаев имеют вирусный генез и проходят без лечения [5, 6]. Такая практика соответствует действующим рекомендациям лишь в 25% случаев [5–8]. Нерациональное назначение антибиотиков неэффективно, в том числе и экономически, вызывает побочные эффекты и способствует повышению устойчивости бактерий к антибиотикам [9]. В связи с этим срочно необходима разработка эффективных стратегий для уменьшения назначения антибиотиков в амбулаторных условиях [10, 11].

Во многих странах (в том числе в Германии) для лечения острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей официально одобрены различные лекарственные препараты растительного происхождения. Их эффективность и безопасность были продемонстрированы в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований [12–16]. Использование таких фитопрепаратов может способствовать снижению количества неоправданных назначений антибиотиков при инфекциях нижних и верхних дыхательных путей, однако для подтверждения этого необходимы дополнительные доказательные данные [17].

В этой связи мы провели систематическое исследование взаимосвязи между назначением наиболее часто используемых фитопрепаратов для лечения острых инфекций нижних и верхних дыхательных путей и меньшего использования антибиотиков в дальнейшем течении заболевания. Поскольку длительность заболевания — это частый повод для назначения антибиотиков [18, 19], мы также изучили влияние применения фитопрепаратов на длительность заболевания.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между первоначальным лечением острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей фитопрепаратами и длительностью болезни, а также между первоначальным лечением и применением антибиотиков в дальнейшей терапии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данный ретроспективный анализ был проведен с использованием базы данных IMS® Disease Analyzer, которая содержит предоставленную частными врачами в Германии

информацию о случаях заболеваний, включающую демографические данные пациентов, диагнозы, рецепты на лекарства, количество дней временной нетрудоспособности и направления в стационары. Эта база данных охватывает около 3% всех частных практик (около 3000), а ее репрезентативность и достоверность были продемонстрированы ранее [20].

В анализ были включены все амбулаторные пациенты врачей общей практики, педиатров и ЛОР-врачей, которым был поставлен хотя бы один диагноз острой инфекции нижних и верхних дыхательных путей в период с 1 января 2015 г. по 31 марта 2019 г. Дата постановки первого диагноза, зарегистрированного в течение этого периода, была названа «индексной». В исследование включались только те пациенты, которые наблюдались в течение не менее 12 мес. до индексной даты. Из исследования были исключены пациенты, которым были назначены антибиотики (код АТХ J01) в индексную дату или в течение 90 дней до индексной даты, а также пациенты с диагнозом бактериальной инфекции (соответствующие диагнозы по МКБ-10 см. в электронном приложении) в течение 90 дней до индексной даты.

Конечные точки исследования включали: хотя бы одно назначение антибиотика (код АТХ J01) в течение болезни (дни 2–30-й после индексной даты) и длительность периода временной нетрудоспособности. Кроме того, мы проанализировали случаи вновь зарегистрированных в ходе заболевания бактериальных инфекций.

Наиболее распространенные официально одобренные (коды АТХ от R01 до R05) и назначенные (>5000 рецептов) фитопрепараты согласно базе данных IMS® Disease Analyzer были отобраны и сгруппированы по действующему веществу, указанному в информации о назначении. В списке кодов АТХ цинеол отнесен к подгруппам R04AX04 и R05CA13 и поэтому не считается фитопрепаратом. Тем не менее мы включили его в данный анализ, поскольку, согласно рецептурной информации, его действующее вещество получено из эвкалиптового масла.

Каждый пациент, которому в индексную дату был назначен фитопрепарат, был сопоставлен в соотношении 1:1 (полное сопоставление) со случайно выбранным пациентом без такого назначения, по следующим переменным: возраст, пол, статус страхования, индексный год, специализация лечащего врача, диагноз простудного заболевания и значение индекса коморбидности Чарлсона [21].

Мы рассчитали параметры описательной статистики, используя метод псевдорандомизации (PSM), и оценили раз-

личия между группами (прием фитопрепаратов по сравнению с отсутствием такового) с помощью тестов Вилкоксона и МакНемара. Мы исследовали связь между назначением фитопрепаратов и последующим назначением антибиотика с помощью одномерных логистических регрессионных моделей и представили результаты в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ), стратифицированного отдельно для каждой медицинской специальности по действующим веществам растительного происхождения.

Мы сравнили пациентов, получавших лечение каждым отдельным действующим веществом, с подобранными для них парами.

В исследование продолжительности периода временной нетрудоспособности мы включили только пациентов врачей общей практики в возрасте от 20 до 60 лет, исключив при этом пенсионеров. Поскольку показатели продолжительности периода временной нетрудоспособности не были нормально распределены, а наиболее частая продолжительность временной нетрудоспособности составляла 3 сут, мы использовали одномерные модели логистической регрессии для оценки связи между использованием фитопрепаратов и продолжительностью периода временной нетрудоспособности в качестве бинарных переменных (более 3, 7, 10, 14, 18, 21 или 28 сут). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Все анализы проводились на основе заранее разработанного протокола исследования с использованием программы SAS, версия 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 3 671 077 пациентов с диагнозом «простуда» антибиотики были назначены в день постановки диагноза 417 153 (25,7%) из 1 625 000 пациентов, которые до этого наблюдались в течение не менее 1 года. Всем критериям включения соответствовали 1 169 168 пациентов, 173 226 (14,8%) из которых в день постановки диагноза был назначен фитопрепарат. После сопоставления для анализа были доступны 117 182 пациента, получавших фитопрепараты, и такое же количество контрольных пациентов (рис. 1). В результате процедуры сопоставления в соотношении 1:1 были утрачены приблизительно 30% исходной популяции пациентов, так как соответствующий случай с такими же проявлениями изучаемых параметров был найден не для всех пациентов.

Большинство включенных в исследование пациентов лечились у врачей общей практики (67%) и педиатров (28%). У ЛОР-врачей лечились только 5,5% пациентов и поэтому не учитывались в последующих анализах.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

После сопоставления в соотношении 1:1 не было выявлено различий по демографическим показателям и диагнозам между пациентами, которым были назначены фитопрепараты, и лицами без таких назначений.

Средний возраст пациентов врачей общей практики составил 43 года, кроме того, 9,4% из них были детьми или подростками, а доля женщин составила 56,1%. Единственным общим диагнозом, поставленным 49,5% пациентов, был диагноз по МКБ-10: J06 (Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации) (см. таблицу). Средний возраст пациентов-детей составлял 7,2 года, из них 49,3% были женского пола. Единственным общим диа-

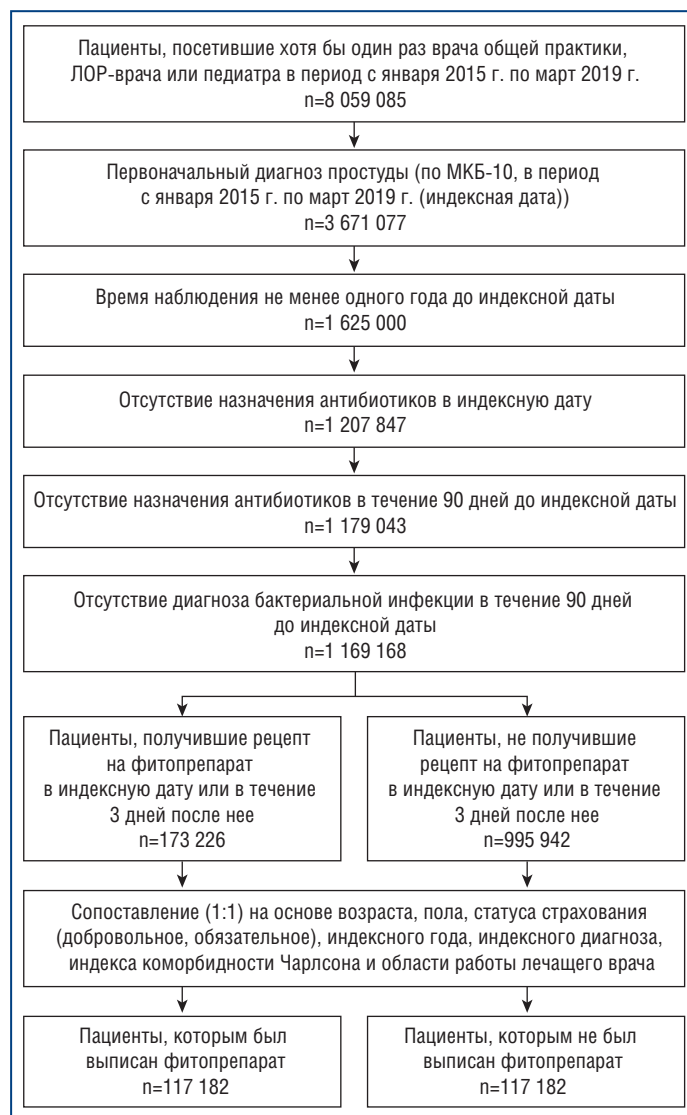


Рис. 1. Отбор пациентов для исследования

гнозом, поставленным в 53,9% случаев, также был диагноз по МКБ-10: J06 (Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации).

Назначавшиеся фитопрепараты чаще всего были комбинированными. Врачи общей практики чаще назначали дистиллят смеси ректифицированных эфирных масел эвкалипта, сладкого апельсина, мирта и лимона (66:32:1:1) (27,7%), вторым по распространенности был экстракт (3–6:1) сухой нативный корень горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены (1:3:3:3:3) (растительный экстракт ВНО 1016, Синупрет экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (14,1%), третьим — смесь измельченного высушенного лекарственного сырья корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены (Синупрет, таблетки, покрытые оболочкой) (12,7%).

Педиатры чаще всего назначали сухой экстракт листьев плюща (46,7%), вторым по распространенности был экстракт тимьяна и листьев плюща (25%), третьим (20%), как и у взрослых, был комбинированный лекарственный растительный препарат, включающий высушенную измельченную смесь 5 лекарственных растений (корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены). Следует отдельно отметить, что так часто назначаемый взрослым и детям комбинированный препарат из 5 лекар-

Таблица. Основные характеристики исследуемых пациентов по группам врачей

Параметр	Врачи общей практики		Педиатры	
	Фитопрепараты	Без фитопрепаратов	Фитопрепараты	Без фитопрепаратов
Количество пациентов	78 337	78 337	32 418	32 418
Возраст (средний, СО), годы	43,3 (19,3)	43,3 (19,3)	7,2 (3,9)	7,2 (3,9)
Женского пола, %	56,1	56,1	49,3	49,3
Индекс коморбидности Чарлсона (среднее, СО)	0,3 (0,6)	0,3 (0,6)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Диагнозы (коды МКБ-10), %				
Вирусная инфекция неуточненной локализации (B34)	7,0	7,0	11,2	11,2
Острый назофарингит (J00)	4,4	4,4	6,3	6,3
Острый синусит (J01)	4,0	4,0	0,8	0,8
Острый фарингит (J02 (кроме J02.0))	3,4	3,4	3,5	3,5
Острый ларингит и трахеит (J04)	1,2	1,2	2,3	2,3
Острые инфекции верхних дыхательных путей				
Множественной или неуточненной локализации (J06)	49,5	53,9	53,9	
Острый бронхит (J20 (кроме J20.0, 20.1, 20.2))	16,1	16,1	7,7	7,7
Бронхит, не уточненный как острый или хронический (J40)	10,4	10,4	4,3	4,3
Кашель (R05)	4,0	4,0	10,4	10,4

ственных растений (горечавка, первоцвет, щавель, бузина и вербена) — это хорошо знакомый оториноларингологам растительный лекарственный препарат Синупрет, наличие которого в этой таблице на первых местах совершенно оправданно. Применение препарата для лечения у взрослых и детей всех видов острого синусита (острый вирусный и острый поствирусный риносинусит) обосновано в действующих клинических рекомендациях Минздрава РФ [30] в качестве средства, оказывающего комплексное действие: секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противовирусное и умеренное антибактериальное, что влияет на патогенез воспаления слизистой носа и препятствует развитию осложнений. Сухой нативный экстракт из этих же растений — это новая лекарственная форма Синупрета — Синупрет экстракт (комбинированный растительный экстракт BNO1016), содержащий в разовой дозировке для взрослых (1 таблетка, содержащая 160 мг сухого нативного экстракта, для изготовления которой используется 720 мг измельченного и высушенного лекарственного растительного сырья) в 4 раза больше действующих веществ (по сравнению с 2 таблетками препарата Синупрет, содержащими 156 мг (78 мг в каждой таблетке) измельченного и высушенного лекарственного сырья), и единственный из фитопрепаратов, рекомендованный Европейским обществом ринологов (рекомендации EPOS-2020) для лечения как острого риносинусита у взрослых и детей, так и острого поствирусного риносинусита у взрослых [31].

Экстракт корня пеларгонии сидовидной (ОШ 0,49, 95% ДИ (0,43–0,57)) и экстракт тимьяна (ОШ 0,62, 95% ДИ (0,49–0,76)) продемонстрировали наиболее выраженный эффект у пациентов, проходивших лечение у врачей общей практики, в то время как экстракт корня пеларгонии сидовидной (ОШ 0,57, 95% ДИ (0,38–0,84)), экстракт тимьяна и плюща (ОШ 0,66, 95% ДИ (0,60–0,73)) и экстракт тимьяна и корня первоцвета (ОШ 0,67, 95% ДИ (0,47–0,96)) оказались наиболее эффективными у педиатрических пациентов (рис. 2А).

Назначение фитопрепаратов в день постановки диагноза было статистически значимо связано с меньшим ко-

личеством длительных периодов временной нетрудоспособности (>7 дней: ОШ 0,92, $p < 0,001$; >10 дней: ОШ 0,88, $p < 0,001$; >14 дней: ОШ 0,84, $p < 0,001$; >18 дней: ОШ 0,82, $p < 0,001$; >21 дня: ОШ 0,83, $p < 0,001$). Влияние некоторых фитопрепаратов на вероятность периода временной нетрудоспособности продолжительностью более 7 дней было статистически значимым (рис. 2В). Самая выраженная взаимосвязь была обнаружена для цинеола (ОШ 0,74, 95% ДИ (0,63–0,86)) и экстракта корня пеларгонии EPs® 7630 (ОШ 0,79, 95% ДИ (0,54–0,96)).

Бактериальные инфекции в качестве осложнения инфекций нижних и верхних дыхательных путей лишь изредка регистрировались при дальнейшем течении заболевания. Такие инфекции были диагностированы лишь у 225 пациентов, проходивших лечение у врачей общей практики, и у 782 пациентов, проходивших лечение у педиатров. Значимых различий в доле пациентов с бактериальными инфекциями среди пациентов, которым были назначены фитопрепараты, и лиц, которым эти препараты не назначались, не наблюдалось (0,14% в когорте, получавшей фитопрепараты, и 0,15% в контрольной когорте среди пациентов врачей общей практики; 1,16% и 1,16% среди пациентов врачей-педиатров соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе этого ретроспективного исследования, основанного на большой выборке, включающей более 230 000 пациентов, были получены очень важные данные относительно использования фитопрепаратов для лечения пациентов с острыми инфекциями нижних и верхних дыхательных путей. Назначение фитопрепаратов было статистически значимо связано с уменьшением использования антибиотиков при дальнейшем течении заболевания и с меньшей продолжительностью периода временной нетрудоспособности.

Эти результаты нельзя назвать неожиданными, поскольку эффективность фитопрепаратов, рассмотренных в данном исследовании, уже была продемонстрирована

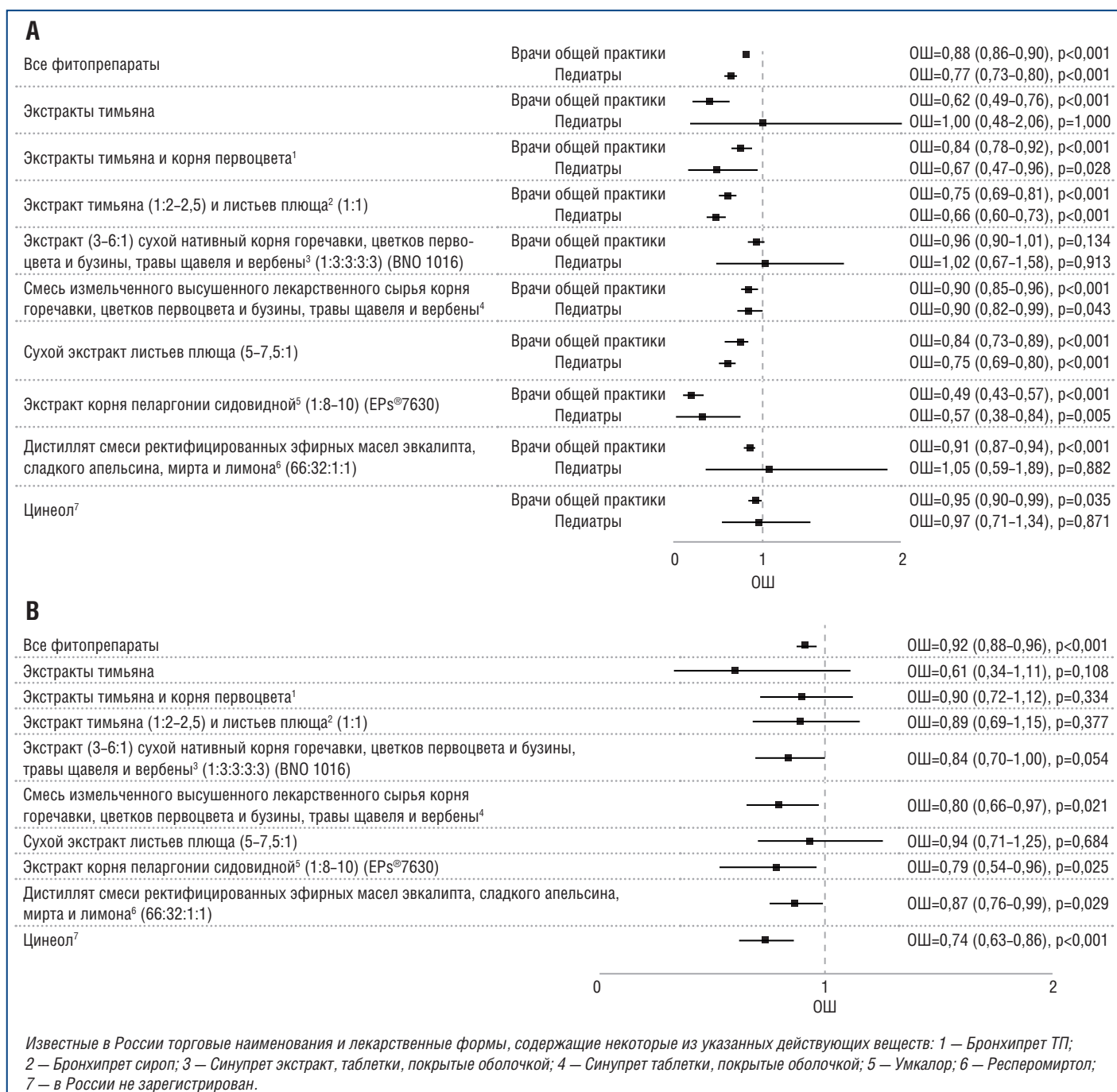


Рис. 2. Взаимосвязь между назначением фитопрепаратов в день постановки диагноза и назначением антибиотиков при дальнейшем течении заболевания (А) и периодом временной нетрудоспособности продолжительностью >7 дней у пациентов врачей общей практики (В)

в ходе плацебо-контролируемых клинических испытаний [12–16] и теперь была подтверждена данными из реальной практики. Имеются сообщения о противоинфекционном действии *in vitro* различных действующих веществ растительного происхождения [22–25]. В связи с этим возможным объяснением снижения использования антибиотиков после назначения фитотерапевтических препаратов может быть меньшее количество бактериальных осложнений инфекций дыхательных путей. Мы не смогли подтвердить эту гипотезу на основе наших данных, однако бактериальные осложнения были внесены в базу данных лечащими врачами только в 0,9% случаев.

Другие когортные исследования также выявили бактериальные осложнения острых респираторных инфекций

лишь в редких случаях [26, 27]. В связи с этим частота бактериальных осложнений не является подходящим параметром для оценки потенциального противоинфекционного эффекта фитопрепаратов. Более подходящим параметром для данной цели может служить длительность заболевания.

В зависимости от действующего вещества фитопрепараты могут обладать муколитическим, противовирусным, антибактериальным, секретолитическим, противовоспалительным или иммуномодулирующим действием. В основе муколитического действия лежат сложные механизмы, которые включают снижение вязкости слизи и уменьшение интенсивности и частоты кашля. Данные механизмы также способствуют расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [12–16].

Длительность заболевания является частым поводом для назначения антибиотиков врачами общей практики [18]. Таким образом, менее частое назначение антибиотиков в группе пациентов, принимающих фитопрепараты, может быть связано с более быстрым купированием простудной симптоматики, что уже было описано ранее в плацебо-контролируемых исследованиях: так, симптоматика у пациентов с бронхитом уменьшалась значительно быстрее при лечении комбинированными препаратами тимьяна-плюща и тимьяна-первоцвета, чем в группе плацебо [28]. Аналогичные результаты были получены и для экстракта корня пеларгонии EPs® 7630 [12]. Более быстрое уменьшение симптомов также констатировали при лечении синусита экстрактом (3–6:1) сухим нативным корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены (1:3:3:3:3) (BNO 1016). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением растительного экстракта BNO 1016 (Синупрет экстракт) было продемонстрировано более быстрое купирование симптоматики, что сократило сроки выздоровления пациентов на 4 дня [14].

Вышеизложенная гипотеза подтверждается тем, что в нашем исследовании назначение фитопрепаратов было значимо связано с уменьшением вероятности периодов временной нетрудоспособности продолжительностью более 7, 10, 14, 18 и 21 сут, что также согласуется с результатами плацебо-контролируемых исследований.

По данным метаанализа, у взрослых, принимавших экстракт корня пеларгонии EPs® 7630, вероятность вернуться на работу на 7-й день была значительно выше, а дети и подростки имели в 2–4 раза больше шансов вернуться в школу или детский сад на 7-й день [12].

Врачи общей практики часто назначают антибиотики для предотвращения серьезных бактериальных осложнений, поскольку в повседневной клинической деятельности они не могут с должной уверенностью отличить бактериальные инфекции от вирусных [29]. Наш вывод о том, что бактериальные осложнения у пациентов, получавших фитопрепараты, диагностировали не чаще, чем в контрольной группе, хотя антибиотики назначали меньше, может служить подтверждением того, что даже первоначальное лечение фитопрепаратами не увеличивает риск и без того очень редких бактериальных осложнений.

Отметим, что в начальном базовом лечении острой воспалительной патологии верхних и нижних дыхательных путей, согласно данным Кокрейновских обзоров, антибактериальным препаратам места нет [32, 33], что требует от врача крайне ответственного отношения к назначению антибиотиков, а фитопрепараты с доказанной эффективностью делают препаратами рационального выбора для начального лечения простудных заболеваний у взрослых и детей, что находит все больше понимания среди научно-междисциплинарного сообщества [34].

К недостаткам ретроспективного анализа баз данных первичной медицинской помощи обычно относят невысокие достоверность и полноту данных, на которых они основаны. При интерпретации данных следует учитывать следующие ограничения базы данных IMS® Disease Analyzer, а также тот факт, что мы не знаем причин того, что один и тот же врач мог выписать фитопрепарат для одного пациента, но воздержаться от его назначения в другом аналогичном случае. В таких случаях причиной могли быть различия в симптомах, тяжести и/или продолжительности заболева-

ния или в отношении недокументированных факторов риска [17]. Некоторую роль могли также играть предпочтения самих пациентов. Информация об этом, к сожалению, в базе данных отсутствовала. Таким образом, основываясь на имеющихся у нас данных, мы не можем сделать убедительных выводов о том, насколько наблюдаемые различия в использовании антибиотиков и продолжительности заболевания связаны с используемыми действующими веществами или различиями между пациентами, получавшими лечение. Тем не менее, поскольку эффективность всех действующих веществ, показавших положительные взаимосвязи в нашем исследовании, была продемонстрирована в ходе плацебо-контролируемых клинических испытаний, мы считаем, что фармакологические эффекты внесли свой вклад в выявленные различия [12–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение определенных фитопрепаратов при острых инфекциях нижних и верхних дыхательных путей может значительно снизить потребность в назначении антибиотиков при дальнейшем течении заболевания, а также сократить периоды временной нетрудоспособности. Фитопрепараты следует применять для уменьшения назначения антибиотиков в условиях первичной медицинской помощи. ▲

Перевод выполнен по материалам статьи: Martin D., Konrad M., Adarkwah C.C., Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals - a retrospective cohort study. Postgrad Med. 2020;132(5):412-418. DOI: 10.1080/00325481.2020.1751497. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2020.1751497>.

Литература




- Kordt M. DAK-Gesundheit. DAK-Gesundheitsreport 2015. (Electronic resource.) URL: http://www.dak.de/dak/download/Vollstaendiger_bundesweiter_Gesundheitsreport_2015-1585948.pdf. (access date: 15.11.2022).
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen in Nordrhein (Rang und Anteil). Gliederungsmerkmale: Jahre, Nordrhein, Geschlecht, ICD10, Arztgruppe. (Electronic resource.) URL: www.gbebund.de (access date: 15.11.2022).
- Coenen S., Francis N., Kelly M. et al. Are patient views about antibiotics related to clinician perceptions, management and outcome? A multi-country study in outpatients with acute cough. PLoS One. 2013;8(10):e76691. DOI: 10.1371/journal.pone.0076691.
- O'Connor R., O'Doherty J., O'Regan A. et al. Medical management of acute upper respiratory infections in an urban primary care out-of-hours facility: cross-sectional study of patient presentations and expectations. BMJ Open. 2019;9(2):e025396. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025396.
- Zweigner J., Meyer E., Gastmeier P. et al. Rate of antibiotic prescriptions in German outpatient care — are the guidelines followed or are they still exceeded? GMS Hyg Infect Control. 2018;13:Doc04.
- Ostermaier A., Barth N., Schneider A. et al. On the edges of medicine - a qualitative study on the function of complementary, alternative, and non-specific therapies in handling therapeutically indeterminate situations. BMC Fam Pract. 2019;20(1):55. DOI: 10.1186/s12875-019-0945-4.
- Kraus E.M., Pelzl S., Szecsenyi J. et al. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) — guideline adherence in the German primary care setting: an analysis of routine data. PLoS One. 2017;12(3):e0174584. DOI: 10.1371/journal.pone.0174584.
- Linde K., Atmann O., Meer K. et al. How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. PLoS One. 2018;13(8):e0202211. DOI: 10.1371/journal.pone.0202211.
- Bätzing-Feigenbaum J., Schulz M., Schulz M. et al. Outpatient antibiotic prescription: a population-based study on regional age-related use of cephalosporins and fluoroquinolones in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:454–459. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454.
- Salm F., Kramer T., Gastmeier P. Hausärzte müssen das Thema Antibiotika-Resistenzen angehen. MMW Fortschr Med. 2017;25:159–164. DOI: 10.1007/s15006-017-0179-0.

11. Richter-Kuhlmann E. Kampf gegen Antibiotikaresistenzen: Global und interdisziplinär. Dtsch Arztebl. 2017;114(5):A-210/B-190/C190.
12. Matthys H., Lehmacher W., Zimmermann A. et al. EPs 7630 in acute respiratory tract infections — a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Lung Pulm Respir Res. 2016;3(1):415. DOI: 10.15406/jlpr.2016.03.00068.
13. Mousa H.A. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. J Evid Based Complement Altern Med. 2017;22(1):166–174. DOI: 10.1177/2156587216641831.
14. Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Acta Otolaryngol. 2015;135(1):42–50. DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.
15. Anheyer D., Cramer H., Lauche R. et al. Herbal medicine in children with respiratory tract infection: systematic review and metaanalysis. Acad Pediatr. 2018;18(1):8–19. DOI: 10.1016/j.acap.2017.06.006.
16. Griffin A.S., Cabot P., Wallwork B. et al. Alternative therapies for chronic rhinosinusitis: a review. Ear Nose Throat J. 2018;97(3):E25–E33.
17. Baars E.W., Zoen E.B., Breikreuz T. et al. The contribution of complementary and alternative medicine to reduce antibiotic use: a narrative review of health concepts, prevention, and treatment strategies. Evid Based Complement Alternat Med. 2019;5365608. DOI: 10.1155/2019/5365608.
18. Lum E.P.M., Page K., Whitty J.A. et al. Antibiotic prescribing in primary healthcare: dominant factors and trade-offs in decision-making. Infect Dis Health. 2018;23:74–86. DOI: 10.1016/j.idh.2017.12.002.
19. Salm F., Schneider S., Schmücker K. et al.; RAI-Study Group. Antibiotic prescribing behavior among general practitioners — a questionnaire-based study in Germany. BMC Infect Dis. 2018;18(1):208. DOI: 10.1186/s12879-018-3120-y.
20. Rathmann W., Bongaerts B., Carius H.J. et al. Basic characteristics and representativeness of the German disease analyzer database. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018;56(10):459–466. DOI: 10.5414/CP203320.
21. Quan H., Sundararajan V., Halfon P. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care. 2005;43:1130–1139. DOI: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83.
22. Tariq S., Wani S., Rasool W. et al. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. Microb Pathog. 2019;134:103580. DOI: 0.1016/j.micpath.2019.103580.
23. Roth M., Fang L., Stolz D. et al. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. PLoS One. 2019;14(2):e0210702. DOI: 10.1371/journal.pone.0210702.
24. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine. 2011;19(1):1–7. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.
25. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E. et al. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. Pulm Pharmacol Ther. 2018;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
26. Cars T., Eriksson I., Granath A. et al. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a populationbased study. BMJ Open. 2017;7:e016221. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016221.
27. Moore M., Stuart B., Little P. et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. Eur Respir J. 2017;50:5. DOI: 10.1183/13993003.00434-2017.
28. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. Arzneimittelforschung. 2007;57(9):607–615. DOI: 10.1055/s-0031-1296656.
29. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung. 2006;56(9):652–660. DOI: 10.1055/s-0031-1296767.
30. Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2 (дата обращения: 15.11.2022). [Clinical recommendations. Acute sinusitis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2 (access date: 15.11.2022) (in Russ.)].
31. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
32. Lemiengre M.B., van Driel M.L., Merenstein D. et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9(9):CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub5.
33. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
34. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малявин А.Г. и др. Резолюция совета экспертов «Растительные лекарственные препараты с доказанной клинической эффективностью в клинической практике врачей». Терапия. 2022;5:107–118. [Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. et al. Resolution of the Council of Experts "Herbal medicinal products with proven clinical efficacy in the clinical practice of a doctor." Therapy. 2022;5:107–118 (in Russ.)].



НОВИНКА

Растительный лекарственный препарат Синупрет® экстракт

-  Способствует устранению заложенности носа
-  Обладает противовирусным действием¹
-  Помогает ускорить выздоровление



РУ: ЛП- №(000381)-(ПГ-РУ) от 06.10.2021.

4-х КРАТНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ*

* по сравнению с Синупрет® таблетки. 1. Глатхаар-Заальмюллер Б. и соавт. Антивирусное действие двух форм растительного лекарственного препарата Синупрет против вирусов, вызывающих респираторные инфекции при исследовании in vitro. Фитомедицина 19 (2011) 1-7.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

www.sinupret.com



РЕКЛАМА

Современные подходы к ирригационной терапии с использованием солевых растворов с ионами серебра для профилактики острых респираторных инфекций, а также в составе комплексной терапии ЛОР-заболеваний (обзор литературы)

К.м.н. Р.С. Зайниддинова

Радио «Медиаметрикс», Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день в рутинной практике оториноларинголога, терапевта и педиатра актуальной проблемой остается профилактика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Особое внимание уделяется профилактике и терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей раннего и старшего возраста. Имеющаяся нормативная и доказательная база по профилактике и лечению ОРВИ регламентирует назначение препаратов, улучшающих носовое дыхание, пациентам любого возраста. В схему комплексного лечения заболеваний ЛОР-органов включена ирригационно-элиминационная терапия (промывание полости носа), что приводит к элиминации бактерий, аллергенов, веществ, действующих на слизистую оболочку, а также к ее механическому очищению. В статье представлены данные о применении ирригационных препаратов на основе солевого раствора с содержанием морской соли у пациентов с воспалительной патологией полости носа и околоносовых пазух с профилактической и лечебной целью. Обсуждаются противовоспалительные, противоотечные, микробицидные и фунгицидные эффекты ионов Ag^+ , их способность потенцировать действие некоторых антибактериальных и противовирусных препаратов в отношении резистентных патогенов. В статье представлено обоснование применения назальных ирригационных спреев на основе минеральной природной воды Алтайского края, содержащей HCO_3^- (350–450 мг/л), Ca^{2+} (70–110 мг/л), SO_4^{2-} (65 мг/л), Cl^- (20 мг/л), Na^+ и K^+ (<40 мг/л), Mg^{2+} (15,0–35,0 мг/л), Ag^+ (<0,03 мг/л). Ее особенностью является высокое содержание природных ионов серебра (Ag^+) и морской соли.

Ключевые слова: ирригационная терапия, симптоматическое лечение ОРВИ, профилактика ОРВИ, дети, инфекции верхних дыхательных путей, слизистая оболочка полости носа, элиминационно-ирригационная терапия, минеральная вода, ионы серебра, морская соль.

Для цитирования: Зайниддинова Р.С. Современные подходы к ирригационной терапии с использованием солевых растворов с ионами серебра для профилактики острых респираторных инфекций, а также в составе комплексной терапии ЛОР-заболеваний (обзор литературы). РМЖ. 2022;8:12–14.

ABSTRACT

Modern methods for irrigation therapy using saline solutions with silver ions for the prevention of acute respiratory infections, as well as for the complex therapy of ENT diseases (literature review)

R.S. Zainiddinova

Mediametrix Radio, Moscow

At present, in the routine clinical practice of the otorhinolaryngologist, therapist and pediatrician, prevention and treatment of acute upper respiratory tract infections remain an urgent problem. Special attention is paid to the prevention and treatment of acute respiratory infections (ARI) in young and older children. The existing regulatory and evidence base for the prevention and treatment of ARI regulates the administration of drugs that improve nasal breathing to patients of any age. The regimen of complex treatment of ENT-diseases includes elimination and irrigation therapy (washing of the nasal cavity), which leads to the elimination of bacteria, allergens, substances acting on the mucous membrane, as well as its mechanical purification. The article presents data on the use of irrigation preparations based on saline solution containing sea salt in patients with inflammatory pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses for preventive and therapeutic purposes. The article also discusses the anti-inflammatory, decongestant, microbicidal and fungicidal effects of Ag^+ ions, their ability to potentiate the action of some antibacterial and antiviral drugs against resistant pathogens. The justification concerning the use of nasal irrigation sprays based on natural mineral water of the Altai Territory containing HCO_3^- (350–450 mg/L), Ca^{2+} (70–110 mg/L), SO_4^{2-} (65 mg/L), Cl^- (20 mg/L), Na^+ and K^+ (<40 mg/L), Mg^{2+} (15.0–35.0 mg/L), Ag^+ (<0.03 mg/L). Its peculiarity is the high content of natural silver ions (Ag^+) and sea salt.

Keywords: irrigation therapy, symptomatic treatment of ARI, ARI prevention, children, upper respiratory tract infections, nasal mucosa, elimination and irrigation therapy, mineral water, silver ions, sea salt.

For citation: Zainiddinova R.S. Modern methods for irrigation therapy using saline solutions with silver ions for the prevention of acute respiratory infections, as well as for the complex therapy of ENT diseases (literature review). RMJ. 2022;8:12–14.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ), по данным ВОЗ, являются самой распространенной в человеческой популяции группой заболеваний [1, 2], и в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости ОРИ. Этиологическим фактором ОРИ преимущественно являются вирусы, значительно реже — бактериальные агенты (пневмококк и другие грамположительные кокки, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) или внутриклеточные возбудители (микоплазмы, хламидии, грибки и др.). Последствиями ОРИ, особенно в детском возрасте, могут быть тяжелые осложнения со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов; после перенесенного острого вирусного заболевания может возникнуть так называемый синдром поствирусной астенизации [3, 4].

ИРРИГАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОРИ

Механизм возникновения осложнений при ОРИ преимущественно заключается в активации эндогенной условно-патогенной флоры на фоне острой вирусной инфекции [5, 6]. В патогенезе клинических проявлений ОРИ основная роль отводится инфекционному воспалению, что ведет к гиперсекреции вязкой слизи и нарушению мукоцилиарного транспорта. По мнению большинства авторов, воспалительная реакция в околоносовых пазухах на фоне острого ринита является следствием отека слизистой оболочки полости носа. Возникающее при этом блокирование естественных соустьев пазух ведет к нарушению вентиляции и задержке секрета в их просвете. В итоге изменения защитных механизмов слизистой оболочки слуховой трубы способствуют развитию осложнений: евстахиита, экссудативного среднего отита либо острого среднего гнойного отита [7].

Поскольку нарушение мукоцилиарного клиренса при ОРИ лежит в основе патогенеза осложнений, современные стандарты включают ирригационную и элиминационную терапию в схему комплексного лечения заболеваний ЛОР-органов. Использование ирригационных процедур и солевых растворов (в том числе с дополнительными активными компонентами) для очищения носа и в составе терапии имеет доказательную базу с подтвержденными их безопасностью и эффективностью [8, 9]. Растворы морской соли рекомендованы к применению в большинстве схем и алгоритмов лечения заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, например в рекомендациях Российского общества ринологов, Европейских согласительных документах по риносинуситу и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS), Руководстве по аллергическому риниту и его влиянию на астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA) [10–12]. Промывание полости носа солевыми растворами различных концентраций хлорида натрия может быть использовано для лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными ЛОР-заболеваниями.

Использование назальной ирригации позволяет восстановить подвижность ресничек мерцательных клеток, приводит к нормализации состава слизистого секрета и улучшению скорости движения слизи, напрямую влияя на механизм возникновения очага острого воспаления на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, минимизируя риск развития гнойного очага или хронизации

воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Тем самым назальная ирригация способствует борьбе с антибиотикорезистентностью. EPOS 2020 г. подтверждает, что ирригационная терапия обладает большим потенциалом, в том числе и в педиатрической практике. Аналогичные данные приведены в опубликованном в 2015 г. Кокрейновском обзоре [13].

Механизмы действия ирригационной терапии заключаются в растворении и удалении скоплений плотного экссудата (корочек). Средства для ирригации на основе солевых растворов не требуют четкого дозирования, что позволяет варьировать кратность использования по потребности. Научным сообществом однозначно признается тот факт, что орошения и промывания полости носа солевыми растворами с морской солью у взрослых и детей эффективны не только в острый период ОРИ, но и для профилактики заболевания [14].

Механизмом действия гипертонических растворов в составе средств для промывания носа обусловлены их преимущества: благодаря осмотическому эффекту они облегчают носовое дыхание, в то время как изотонические солевые растворы очищают и увлажняют слизистую оболочку. За счет транспорта тканевой жидкости в носовой секрет по осмотическому градиенту реализуется противоотечное и муколитическое действие. Промыванию носа изотоническими и гипертоническими растворами присвоены самые высокие уровни доказательности (I) и обоснованности рекомендаций (A). Продолжаются поиски оптимальных комбинаций солевых растворов для назальной ирригации — так, например, тандем морской соли и ионов серебра дает более эффективный результат, так как природные ионы серебра стимулируют синтез защитного секрета и обладают антисептическим эффектом. Таким образом, компоненты раствора на основе минеральной воды с ионами серебра, обогащенной природной морской солью, оказывают на слизистую оболочку синергическое влияние, заметно превышающее изолированный эффект изо- или гипертонического монораствора, что в итоге стимулирует местный иммунитет [15, 16].

В этой связи препаратами выбора для интраназальной ирригации могут быть российские средства с инновационным минеральным составом на основе минеральной природной воды из артезианских источников Алтайского края (с. Стан-Бехтемир), содержащей ионы серебра и обогащенной натуральной морской солью (HCO_3^- (350–450 мг/л), Ca^{2+} (70–110 мг/л), SO_4^{2-} (65 мг/л), Cl^- (20 мг/л), Na^+ и K^+ (<40 мг/л), Mg^{2+} (15,0–35,0 мг/л), Ag^+ (<0,03 мг/л)). Так, средство Акваназаль[®] производства АО «Алтайвитамины» предназначено для орошения и промывания носа у детей и взрослых; для детей раннего возраста — средство Акваназаль[®] Беби (разрешено к применению у детей с рождения). Для пациентов старше предназначены средства Акваназаль[®] Софт (с 6 мес.) и Акваназаль[®] Форте (с 2 лет). Характеристики и состав раствора позволяют использовать его в качестве средства профилактики ОРИ. Широкое терапевтическое действие природной минеральной воды, обогащенной натуральной морской солью, достигается благодаря противовоспалительному, антисептическому, бактерицидному и бактериостатическому эффектам, а также фунгицидным свойствам серебра [17, 18].

В работе О.А. Гизингер [19] проанализирован механизм бактерицидного действия ионов серебра на поверхности слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Это позволило с патогенетических позиций оценить регистрируемую эффективность назального спрея с ионами серебра. Данные литературы свидетельствуют об анти-септическом, местном защитном и противовоспалительном действии серебра, обусловленном осаждением белков и формированием защитной пленки на поверхности поврежденной слизистой оболочки, при этом уменьшается доступ бактерий к слизистой оболочке и происходит быстрая репарация поврежденных тканей. Противоотечное действие серебра может быть связано с уменьшением просвета и проницаемости капилляров слизистой оболочки. Доказана эффективность серебра как противогрибкового средства широкого спектра действия — подавление *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Trichophyton mentagrophytes* и др. [20].

Важно отметить, что серебро относится к группе биогенных элементов, то есть является постоянным компонентом тканей человека. Среднее потребление серебра современным человеком находится в пределах примерно 5–8 мкг/сут, суточная норма составляет 30 мкг, максимально допустимая доза для приема внутрь — 80 мкг. Отмечено, что серебро в ионизированной, хелатной и наноформах не накапливается в организме человека и не обладает кумулятивным эффектом при условии соблюдения указанных ВОЗ ограничений [21, 22].

В последние годы особое внимание уделяется ирригационной терапии в практике педиатра, особенно амбулаторного звена. Затруднение носового дыхания у детей грудного возраста вызывает нарушение физиологического и продолжительного сосания, что делает практически невозможным адекватное вскармливание. Воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа у детей распространяется на другие отделы дыхательной системы, что в итоге зачастую ведет к развитию отита за счет вовлечения слуховой трубы. Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями ребенка первого года жизни: узостью носовых ходов, склонностью к отеку и гиперсекреции слизистой оболочки носа. Кроме того, у детей раннего возраста околоносовые пазухи недоразвиты, а местный иммунитет слизистой полости носа функционально незрел [23].

Промывание носа у детей обеспечивает выраженное и эффективное удаление попавших на слизистую оболочку полости носа патогенов: вирусов, бактерий, аллергенов, рефлюктанта, пылевых частиц и пр. (элиминация) и механическому ее очищению. Активно используется в педиатрии и ирригационная терапия — терапевтическое воздействие самого солевого раствора [24]. Комбинация этих методов воздействия у детей позволяет минимизировать использование сосудосуживающих капель, имеющих свои недостатки и побочные эффекты. Элиминационно-ирригационная терапия позволяет реже применять интраназальные деконгестанты, что снижает риски развития тахифилаксии (постепенное снижение эффекта), а также синдрома «рикошета» и медикаментозного ринита [24]. Продолжительность приема интраназальных деконгестантов должна быть ограничена и регламентируется инструкцией к препарату. Местные сосудосуживающие, вяжущие препараты, масляные капли, применяемые в педиатрической практике, не способствуют элиминации бактерий и вирусов [25].

В то же время препараты для промывания носа на основе солевых растворов остаются в педиатрической практике безопасным и эффективным методом профилактики ОРИ, используются как вспомогательный, если не базовый,

элемент терапии ОРИ. Эти средства не имеют побочных эффектов, доказали свою эффективность и безопасность в применении у широкой популяции детей и не имеют ограничений по длительности применения ввиду своего состава [25–27]. На сегодняшний день поиски оптимального «золотого» состава для назальной ирригации продолжаются, но безусловный приоритет, особенно при лечении пациентов детского возраста, должен отдаваться средствам на основе природных компонентов, например средствам на основе природной минеральной воды Алтая, особенностью которой является высокое содержание природных ионов серебра (Ag^+), а также ионов кальция (Ca^{2+}), натрия (Na^+), калия (K^+) и магния (Mg^{2+}).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в рутинной практике оториноларинголога, терапевта и педиатра актуальной проблемой остается профилактика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Особое внимание уделяется профилактике и терапии ОРИ у детей раннего и старшего возраста. Имеющаяся нормативная и доказательная база по профилактике и лечению ОРИ регламентирует назначение препаратов, улучшающих носовое дыхание, пациентам любого возраста. В схему комплексного лечения заболеваний ЛОР-органов включена ирригационно-элиминационная терапия (промывание полости носа), что приводит к элиминации бактерий, аллергенов, веществ, действующих на слизистую оболочку, а также к ее механическому очищению. Солевые растворы на основе натуральной артезианской воды из минеральных источников Алтайского края (Акваназаль®) могут быть рекомендованы в качестве средства для элиминационно-ирригационной терапии (на старте и в процессе лечения) острых инфекционных заболеваний полости носа, а также могут быть включены в реабилитационные рекомендации для пациентов, перенесших вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей. ▲

Литература

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Литтерра; 2004. [Rational pharmacotherapy of respiratory diseases: A guide for practicing physicians. Chuchalin A.G., ed. M.: Litterra; 2004 (in Russ.).]
2. Dunn J.D., Dion G.R., McMains K.C. Efficacy of nasal irrigations and nebulizations for nasal symptom relief. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21(3):248–251. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835f80bb.
3. Wang Y.H., Yang C.P., Ku M.S. et al. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1696–1701. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.09.001.
4. Носуля Е.В., Винников А.К., Ким И.А. Ирригационная терапия: актуальность и эффективность. *PMJ.* 2011;8:490–493. [Nosulya Ye.V., Vinnikov A.K., Kim I.A. Irrigation therapy: relevance and effectiveness. *RMJ.* 2011;8:490–493 (in Russ.).]
5. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M. et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(5):e119–e125. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
6. Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА; 2014. [Kalyuzhin O.V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. M.: MIA; 2014 (in Russ.).]
7. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402–410. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x.
8. Gallant J.N., Basem J.I., Turner J.H. et al. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;108:155–162. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.03.001.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Влияние пролонгированного приема *Bifidobacterium longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника: результаты наблюдательного исследования

К.м.н. О.И. Соловьева, к.м.н. А.С. Некрасова, Ю.Г. Топалова, В.А. Пономаренко, к.м.н. Д.Б. Цурцумия, к.м.н. И.Г. Ильяшевич

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: в последние годы доказана значительная роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) состояния кишечного микробиоценоза. Наибольшей доказательной базой применения при СРК обладает штамм *Bifidobacterium longum* 35624®.

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированного (12 нед.) применения штамма *Bifidobacterium longum* 35624® (пробиотик Симбиозис Альфлорекс) у пациентов с СРК в режиме реальной клинической практики.

Материал и методы: в наблюдательную программу включено 42 пациента с верифицированным диагнозом СРК средней и тяжелой степени тяжести. Все пациенты оставались на стабильной базисной терапии как минимум 2 нед. до включения в исследование и получали пробиотик *Bifidobacterium longum* 35624® по 1 капсуле, содержащей 10⁹ КОЕ, 1 р/сут в течение 12 нед. Оценивали динамику выраженности симптомов СРК по визуально-аналоговой шкале (VAS), индексу висцеральной чувствительности (VSI), тяжести СРК по опроснику IBS-SSS, показатели качества жизни по шкалам опросника IBS-QoL. Показатели оценивали на визите включения, на 14, 28, 56, 84-й дни приема пробиотика и на 112-й день (через 28 дней после приема последней дозы *Bifidobacterium longum* 35624®).

Результаты исследования: было продемонстрировано выраженное положительное влияние пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® на течение СРК. Отмечено достоверное уменьшение выраженности таких симптомов, как абдоминальная боль, вздутие, нарушение стула уже начиная с 14-го дня приема пробиотика. При этом выраженность висцеральной гиперчувствительности продолжала снижаться до окончания приема пробиотика, достигая своего минимального значения на визите в период последующего наблюдения (через 28 дней после последней дозы). Общий показатель тяжести СРК достоверно снизился уже через 28 дней приема пробиотика, но достоверно более низкое его значение наблюдалось через 3 мес. (день 84) от визита включения. На визите включения тяжесть СРК соответствовала средней и тяжелой степени тяжести — 16 (38,1%) и 26 (61,9%) пациентов соответственно. Через 56 дней приема пробиотика у 19 (47%) пациентов констатировали СРК легкой степени тяжести, у 21 (53%) — средней степени тяжести, через 84 дня наблюдения у 15 (38%) пациентов наблюдалась ремиссия заболевания, у 18 (45%) был СРК легкой степени тяжести и только у 7 (17%) — средней степени тяжести. Подобное соотношение сохранялось через 28 дней после окончания приема пробиотика. Анализ показателей качества жизни с использованием опросника IBS-QoL также выявил достоверное улучшение по всем шкалам на фоне приема пробиотика. Причем по таким шкалам, как «Беспокойство о здоровье», «Пищевые ограничения», «Образ тела», «Сексуальность», показатели через 3 мес. применения пробиотика были достоверно выше, чем на визите через 2 мес. Все изменения носили стойкий характер и сохранялись к моменту визита в период последующего наблюдения (день 112).

Выводы: добавление *Bifidobacterium longum* 35624® к базовой терапии у пациентов с СРК демонстрирует высокую эффективность с положительной динамикой симптомов СРК уже к 14-му дню приема пробиотика. Показано сохранение и пролонгирование достоверного положительного эффекта спустя 28 дней после окончания приема для параметров симптомов СРК, тяжести течения и влияния на основные показатели качества жизни.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624®, висцеральная гиперчувствительность, визуально-аналоговая шкала, качество жизни.

Для цитирования: Соловьева О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г. и др. Влияние пролонгированного приема *Bifidobacterium longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника: результаты наблюдательного исследования. РМЖ. 2022;8:15–22.

ABSTRACT

The effect of *Bifidobacterium longum* 35624® long-term intake on the symptoms and life quality of patients with irritable bowel syndrome: the results of an observational trial

O.I. Solovyova, A.S. Nekrasova, Yu.G. Topalova, V.A. Ponomarenko, D.B. Tsurtsumiya, I.G. Ilyashevich

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Background: in recent years, a significant role in the irritable bowel syndrome (IBS) pathogenesis of the intestinal microbiocenosis condition has been proven. The *Bifidobacterium longum* 35624® strain has the greatest evidence base for use in IBS.

Aim: to study the efficacy of a long-term (12 weeks) use of the *Bifidobacterium longum* 35624® strain (*Symbiosis Alflorex* probiotic) in patients with IBS in real clinical practice.

Patients and Methods: the follow-up program included 42 patients with a verified diagnosis of moderate and severe IBS. All patients remained on stable baseline therapy for at least 2 weeks prior to inclusion in the trial and received the probiotic *Bifidobacterium longum* 35624®, 1 capsule containing 10⁹ CFU, once a day for 12 weeks. The tendency of the IBS symptoms severity was assessed using the visual analog scale (VAS), the visceral sensitivity index (VSI), the IBS severity according to the IBS-SSS questionnaire, life quality indicators according to the IBS-QoL questionnaire scales. The indicators were evaluated at the inclusion visit, on the 14th, 28th, 56th, 84th days of probiotic intake and on the 112th day (28 days after taking the last dose of *Bifidobacterium longum* 35624®).

Results: a significant positive effect of the *Bifidobacterium longum* 35624® probiotic on the IBS course was demonstrated. There was a significant decrease in the severity of symptoms such as abdominal pain, bloating, and stool disorders starting from the 14th day of probiotic intake. At the same time, the severity of visceral hypersensitivity continued to decrease until the end of the probiotic intake, reaching its minimum value at the visit during the follow-up period (28 days after the last dose). The overall severity of IBS significantly decreased after 28 days of taking the probiotic, but its lowest value was observed 3 months (day 84) after the inclusion visit. At the inclusion visit, the severity of IBS corresponded to moderate and severe severity — 16 (38.1%) and 26 (61.9%) patients, respectively. After 56 days of taking the probiotic, 19 (47%) patients had mild IBS, and 21 (53%) had moderate IBS. After 84 days of follow-up, 15 (38%) patients had remission, 18 (45%) had mild IBS and only 7 (17%) — moderate severity. A similar ratio was maintained 28 days after the end of the probiotic intake. The analysis of life quality indicators using the IBS-QoL questionnaire also revealed a significant improvement on all scales during probiotic intake. Moreover, according to such scales as "Health concerns", "Food restrictions", "Body condition", "Sexuality", the indicators after 3 months of probiotic use were significantly higher than at the visit after 2 months. All changes were persistent by the time of the visit during the follow-up period (day 112).

Conclusions: the addition of *Bifidobacterium longum* 35624® to basic therapy in patients with IBS demonstrated high efficacy with positive trend of IBS symptoms by the 14th day of probiotic intake. The preservation and prolongation of a significant positive effect 28 days after the end of administration for the indicators of IBS symptoms, course severity and effect on the main indicators of life quality was shown.

Keywords: irritable bowel syndrome, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624®, visceral hypersensitivity, visual-analog scale, life quality.

For citation: Solovyova O.I., Nekrasova A.S., Topalova Yu.G. et al. The effect of *Bifidobacterium longum* 35624® long-term intake on the symptoms and life quality of patients with irritable bowel syndrome: the results of an observational trial. *RMJ*. 2022;8:15–22.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) синдром раздраженного кишечника (СРК) — это рецидивирующее функциональное кишечное расстройство, описываемое диагностическими критериями, основанными на симптоматике, в отсутствие определяемых органических причин [1].

Основным симптомом в диагностике СРК является рецидивирующая боль в животе по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3 мес., ассоциированная с двумя и более критериями: дефекацией, изменением частоты стула, изменением формы стула (Римские критерии IV пересмотра). Другими симптомами могут быть диарея, запор, вздутие кишечника. Заболевание может носить рецидивирующий характер, симптомы данной патологии значительно снижают качество жизни пациентов [2].

На протяжении многих лет в качестве патогенеза СРК рассматривалась биопсихосоциальная модель D.A. Drossman. Предполагалось, что сочетание данных факторов может провоцировать развитие висцеральной гиперчувствительности и нарушение моторики кишки [3, 4].

На сегодняшний день сложилось четкое представление о том, что значительное место в реализации данного заболевания имеет субклиническое воспаление в слизистой оболочке кишечной стенки. В поддержании этого воспаления играют роль такие процессы, как изменение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. В настоящее время доказано, что микробиом пациентов с СРК характеризуется значительными дисбиотическими нарушениями, одним из которых является синдром избыточного бактериального роста [5–8].

Подход к лечению пациента с СРК определяется рядом факторов и зависит от ведущего симптома и его тяжести, влияния на качество жизни, а также от характера поведения пациента и его психического состояния. Терапия СРК сводится к коррекции диетических предпочтений, образа жизни, назначению спазмолитиков для купирования боли, назначению в зависимости от типа СРК средств для купирования диареи или слабительных, препаратов, действующих на энцефалическую систему кишечника и регулирующих моторику кишечника. Значительная роль отводится психокорректирующей терапии, в том числе психофармакотерапии [9–11].

В ряде работ продемонстрирована возможность с помощью дополняющего основную терапию применения пробиотических штаммов существенно повлиять на течение СРК и добиться более стойкого ответа на терапию. Некоторые из них обеспечивают как комплексное облегчение симптомов, так и целенаправленно отдельных симптомов, таких как вздутие и метеоризм [12, 13].

Применение пробиотиков в лечении СРК рассматривается ведущими сообществами гастроэнтерологов: Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), Британское общество гастроэнтерологов (BSG), Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) и Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) не отрицают пользу от применения пробиотических штаммов в ведении пациентов с СРК, но акцентируют внимание на том, что имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные не имеют высокого доказательного уровня в силу большой гетерогенности исследований (использование различных штаммов микроорганизмов, их комбинаций, разных доз, разной длительности лечения и т. д.) [14–17].

Наибольшей доказательностью обладают результаты применения одного из наиболее изученных пробиотиче-

ских штаммов — *Bifidobacterium longum* 35624®. Добавление этого штамма к стандартным схемам лечения СРК обеспечило более выраженную редукцию основных клинических проявлений: уменьшение боли, вздутия, трудностей при дефекации и нормализацию моторики кишечника у больных с СРК, вне зависимости от его доминирующего типа, позитивное влияние на показатели качества жизни пациентов с СРК [18].

Предполагается, что *Bifidobacterium longum* 35624® способствует облегчению симптомов СРК посредством нормализации уровней цитокинов за счет увеличения фракции противовоспалительных, исследователи рассматривают иммуномодулирующую роль этого микроорганизма при данном заболевании [19]. Применение этого пробиотика рекомендовано WGO для купирования симптомов СРК [1].

Одним из спорных вопросов в отношении пробиотической терапии, и не только относительно ведения пациентов с СРК, является ее длительность. Известно, что используемые с этой целью промышленные пробиотические штаммы довольно быстро (через 2–3 дня) элиминируются из организма человека. Исходя из этого, короткие курсы пробиотической терапии (2–4 нед.), вероятно, более применимы для острых клинических ситуаций, когда достаточно кратковременного назначения пробиотиков в качестве адъювантной терапии для устранения возникшего патологического процесса (например, антибиотик-ассоциированная диарея, не связанная с *Clostridioides difficile*, острые кишечные бактериальные и вирусные инфекции и т. д.). В настоящее время для лечения хронических заболеваний, сопровождающихся дисбиотическими процессами, обсуждается возможность и целесообразность назначения более длительных курсов применения пробиотиков. Так, в рекомендациях BSG говорится о целесообразности увеличения длительности курса пробиотикотерапии СРК до 12 нед., что, вероятно, позволит достичь более выраженного и стойкого уменьшения проявлений заболевания [9].

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированного (12 нед.) применения штамма *Bifidobacterium longum* 35624® (пробиотик Симбиозис Альфлорекс) у пациентов с СРК в режиме реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательную программу было включено 42 (27 женщин и 15 мужчин) пациента с СРК, средний возраст $38,88 \pm 12,29$ (21–58) года. Два пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании после 28 дней приема исследуемого средства по личным обстоятельствам.

Все пациенты получали по потребности базовую терапию (спазмолитики, нормокинетики, диетотерапию) [2], которая по условиям включения в исследование как минимум 2 нед. оставалась постоянной и не менялась весь период наблюдения.

Критерии включения в наблюдательную программу: верифицированный диагноз СРК согласно Римским критериям IV пересмотра (рецидивирующая абдоминальная боль по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес., связанная с двумя или более из нижеследующих признаков: с дефекацией, с частотой стула, с изменением формы стула); длительность симптомов не менее 6 мес. до постановки диагноза; возраст от 18 до 59 лет включи-

тельно; дебют симптомов СРК до 50 лет; постоянная терапия СРК в течение не менее 2 нед. до включения в исследование.

Пациент должен оставаться на проводимой терапии в течение всего срока участия в исследовании.

Критерии не включения: дебют симптомов СРК после 50 лет; любая сопутствующая органическая патология ЖКТ; лица, перенесшие какие-либо операции на брюшной полости, за исключением пластики грыжи и аппендэктомии; аллергия / индивидуальная непереносимость компонентов продукта Симбиозис Альфлорекс; употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания пациента; участие в других клинических исследованиях в течение 1 мес. перед включением в данное исследование; активный туберкулез, вирусный гепатит В или С или ВИЧ в анамнезе; заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию в исследовании (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания и др.); беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацепции во время исследования; модификация терапии СРК менее чем за 2 нед. до включения в исследование.

Пациентам, удовлетворявшим критериям включения, при отсутствии критериев не включения назначалась биологически активная добавка Симбиозис Альфлорекс (*Bifidobacterium longum* 35624®) по 1 капсуле в день в течение 84 ± 3 дня.

Визиты пациентов после оценки статуса и начала приема исследуемого продукта (визит 1) проводились в 14-й (визит 2), 28-й (визит 3), 56-й (визит 4), 84-й (визит 5) дни лечения. Дополнительно визит наблюдения (визит 6) был проведен в 112-й день программы, спустя 28 дней после завершения приема пробиотика, содержащего штамм *Bifidobacterium longum* 35624®.

В ходе исследования проводилась оценка динамики выраженности симптомов СРК по визуально-аналоговой шкале (VAS-IBS), оценка индекса висцеральной чувствительности (VSI), формы стула по Бристольской шкале. Тяжесть СРК оценивали по опроснику IBS-SSS, согласно которому 0–74 балла — ремиссия, 75–174 балла — легкая степень СРК, 175–299 баллов — умеренная степень тяжести СРК, более 300 баллов — тяжелая степень тяжести СРК. Качество жизни оценивали по шкалам опросника IBS-QoL. На 14-й день (визит 2) проводилась только оценка выраженности симптомов СРК по VAS-IBS и оценка VSI.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 12.0. Анализировали такие параметры, как уменьшение выраженности симптомов СРК (абдоминальная боль, вздутие, уменьшение частоты стула при диарейном варианте СРК и пр.), уменьшение тяжести СРК, изменение индекса VSI и показателей качества жизни. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни, T-критерия Вилкоксона и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром раздраженного кишечника у пациентов, включенных в исследование, был представлен тремя типами:

СРК с диареей — 21 (50,0%) пациент, СРК с запором — 12 (28,6%), смешанный вариант СРК — 9 (21,4%). Пациентов с неклассифицируемым типом СРК в группе наблюдения не было.

Согласно данным опросника IBS-SSS в группу наблюдения вошли пациенты с СРК умеренной (16 (38,1%)) и тяжелой (26 (61,9%)) степени тяжести заболевания.

Динамика клинических проявлений СРК

Основными клиническими проявлениями СРК являются абдоминальный болевой синдром, нарушения стула, вздутие живота (метеоризм). Тошнота, как правило, не является частой жалобой у больных с СРК, но может наблюдаться в рамках overlap-синдрома (например, СРК и функциональная диспепсия, «перекрест» которых встречается почти в 40% случаев функциональных заболеваний ЖКТ) [20]. Кроме того, тошнота может быть одним из проявлений висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ).

На фоне добавления к базисной терапии пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® уже на 14-й день его приема наблюдалась достоверная положительная динамика по большинству параметров (абдоминальная боль, вздутие, диарея, запор, тошнота, влияние на жизнь) (рис. 1А). При этом выраженность абдоминальной боли достоверно снизилась от 42,8±18,98 (8,0–85,0) балла на визите 1 до 28,3±13,7 (5,0–75,0) балла на визите 3 (через 28 дней от скрининга) ($p < 0,0001$), достоверно показатель снизился к визиту 4 (56 дней от скрининга) ($p < 0,001$) и оставался таким к визиту 5 и на визите в период последующего наблюдения (день 112).

Максимальный положительный результат с достоверным отличием от скрининга по шкале «Душевное благополучие» наблюдался на визите 5.

Обращает на себя внимание тот факт, что достигнутые результаты сохранялись и на визите в период последующего наблюдения (через 1 мес. после окончания приема пробиотика).

Динамика выраженности ВГЧ

Среднее значение показателя выраженности ВГЧ на момент включения пациентов в исследование составило 44,7±18,8 (4,0–80,0) балла, что можно оценить как умеренно выраженную ВГЧ. При анализе выраженности ВГЧ по типам СРК на момент скрининга достоверных различий между подгруппами получено не было. Данные, характеризующие динамику выраженности ВГЧ у пациентов, находившихся под наблюдением, на фоне приема пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624®, представлены на рисунке 2.

При проведении статистического анализа было выявлено снижение индекса VSI уже через 14 дней (визит 2) приема пробиотика в сравнении со скрининговым визитом. При сравнении показателя на визитах 3, 4 и 5 достоверных различий выявлено не было. Неожиданным оказалось достоверное снижение индекса VSI на визите в период последующего наблюдения (через 28 дней после последней дозы пробиотика) — 18,4±10,8 (5,0–47,0) в сравнении с показателем на визите 5 — 26,8±16,5 (4,0–79,0) ($p < 0,001$).

Вероятно, штамм *Bifidobacterium longum* 35624® посредством способности оказывать иммуномодулирующее влияние (стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов) позволил существенно снизить активность

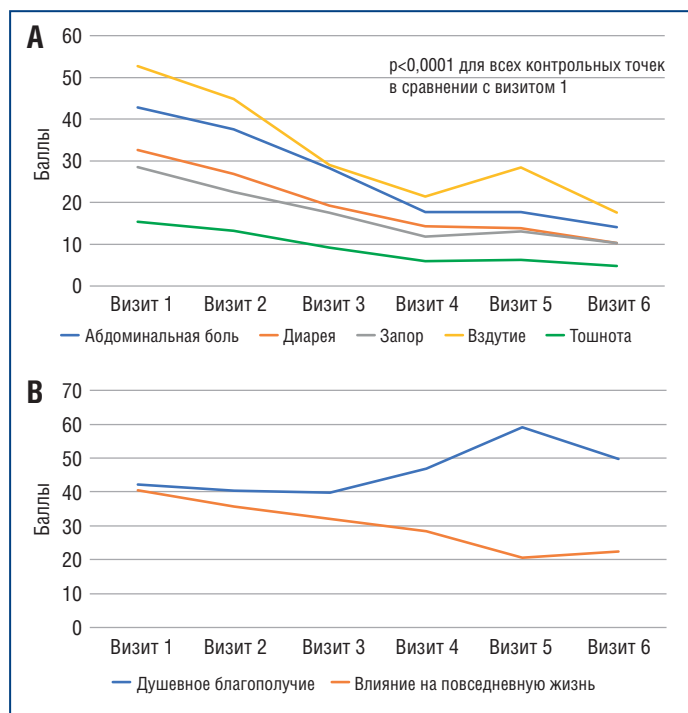


Рис. 1. Динамика выраженности клинических проявлений СРК (А) и показателей душевного благополучия и влияния СРК на повседневную жизнь (В) по VAS-IBS

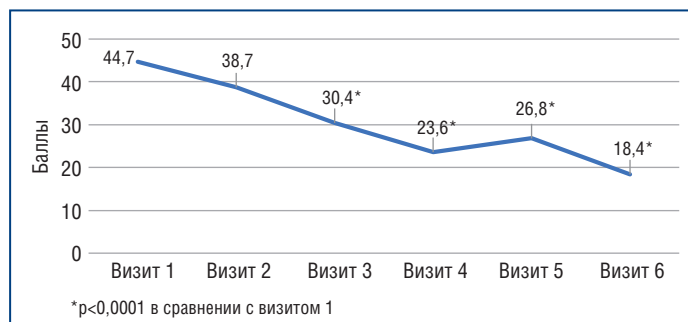


Рис. 2. Динамика значений VSI

low-grade воспаления в слизистой оболочке кишечника, что привело к уменьшению выраженности синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Возможно, таким образом можно объяснить пролонгированное действие на выраженность ВГЧ.

Изменение тяжести СРК на фоне приема пробиотика

Тяжесть СРК у наблюдавшихся пациентов определялась по параметрам опросника IBS-SSS. Высокие баллы по шкалам выраженности абдоминальной боли, количества дней с болевым синдромом за последние 10 дней, выраженность дискомфорта (вздутия) характеризуют более тяжелое течение СРК, а снижение этих показателей в динамике указывает на уменьшение тяжести проявлений заболевания. При отметке на шкалах «Удовлетворенность функцией кишечника» и «Влияние СРК на жизнь пациента» значение «0» указывает на полную удовлетворенность функцией и абсолютное отсутствие влияния СРК на жизнь пациента. Снижение значения этих показателей в ходе исследования указывает на позитивное влияние терапии на эти показатели (рис. 3).

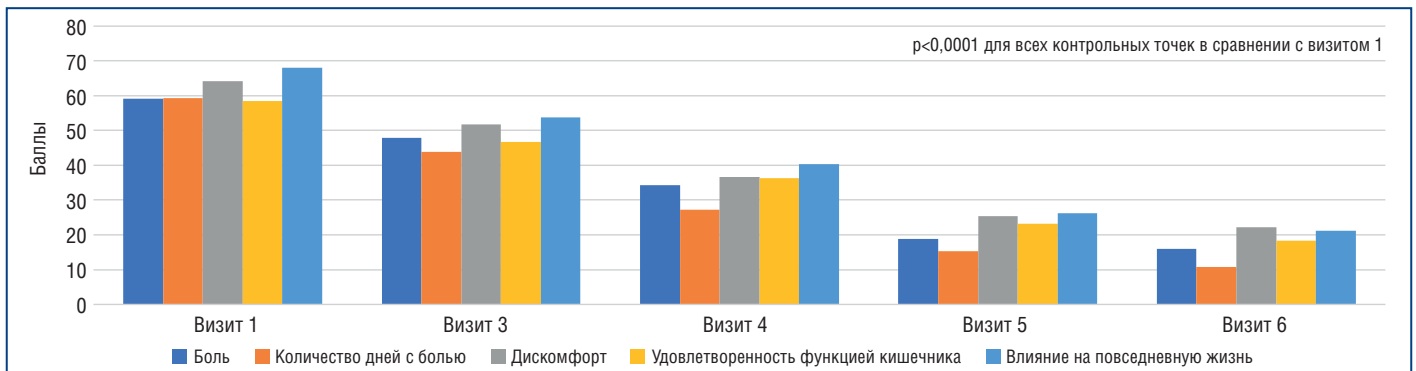


Рис. 3. Динамика показателей IBS-SSS за время наблюдения

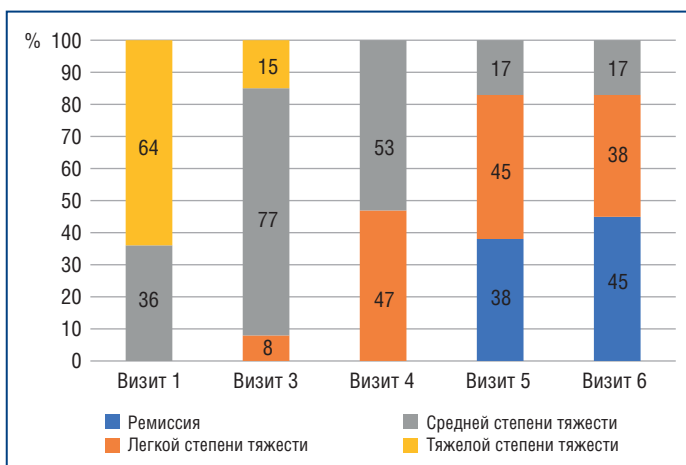


Рис. 4. Распределение пациентов по степени тяжести CPK на визитах наблюдения

Полученные данные демонстрируют достоверное улучшение по всем шкалам IBS-SSS и подтверждают результаты интервьюирования пациентов по опроснику VAS-IBS, представленные выше. Кроме того, полученные данные подтверждают устойчивость достигнутого к окончанию приема пробиотика улучшения и сохранение показателей к визиту в период последующего наблюдения через 1 мес. после приема последней дозы исследуемого продукта.

Динамика среднего показателя общего балла по опроснику IBS-SSS также отражает позитивное влияние пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® на тяжесть течения CPK — 309,9±62,3 (180,0–460,0), 237,9±64,7 (110,0–360,0), 165,9±63,4 (40,0–270,0), 103,4±64,4 (0,0–225,0), 84,1±67,9 (0,0–200,0) (p<0,0001 по сравнению с визитом 1 для всех значений).

Как было указано выше, при включении в исследование по степени выраженности симптомов CPK по шкале IBS-SSS пациенты распределились в две группы: умеренной и тяжелой степени тяжести заболевания. Уже через 28 дней приема пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® отмечалось существенное достоверное уменьшение количества пациентов с тяжелой степенью тяжести CPK (6 (15%) против 27 (64%)). На визите 4 (день 56) у всех пациентов, находившихся под наблюдением, тяжесть CPK соответствовала легкой и средней степени тяжести течения. Пациентов с тяжелым течением CPK через 56 дней наблюдения не было (рис. 4).

Ремиссия CPK была достигнута только на визите 5 (день 84) более чем у трети пациентов. Только у 7 (17%)

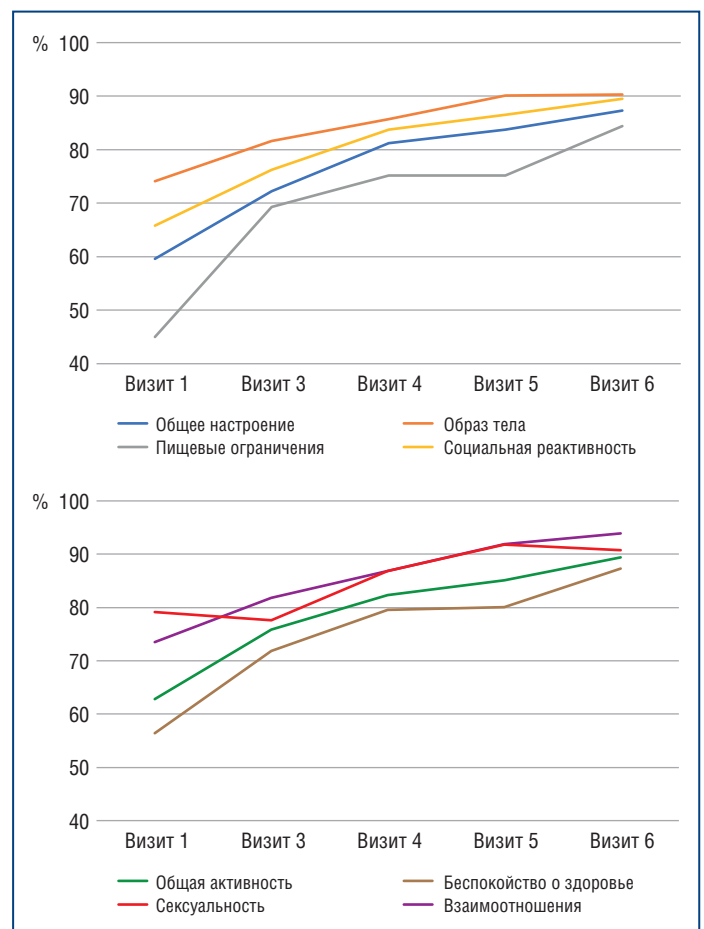


Рис. 5. Динамика показателей шкал IBS-QoL на фоне приема *Bifidobacterium longum* 35624®

человек на этом визите тяжесть CPK по шкале IBS-SSS соответствовала средней степени тяжести. Приблизительно такое же соотношение количества пациентов по степени тяжести оставалось через 28 дней после окончания приема пробиотического продукта Симбиозис Альфлорекс.

Таким образом, достижение ремиссии заболевания у части пациентов лишь спустя 3 мес. приема пробиотика подчеркивает актуальность продленного курса назначения *Bifidobacterium longum* 35624®.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКА *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* 35624® НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С CPK

Данные, полученные при анализе результатов анкетирования пациентов по опроснику IBS-QoL, представлены на рисунке 5.

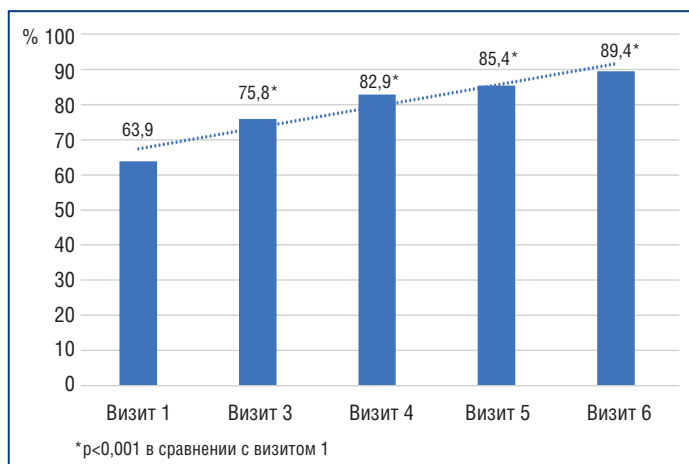


Рис. 6. Динамика суммарного показателя IBS-QoL

При анализе данных анкетирования пациентов по опроснику IBS-QoL оказалось, что исходно наибольшие изменения качества жизни наблюдались по шкалам «Общее настроение», «Пищевые ограничения», «Общая активность», «Беспокойство о здоровье». В меньшей степени заболевание влияло на шкалы «Образ тела» и «Сексуальность».

На фоне проведенного курса *Bifidobacterium longum* 35624® были получены достоверные улучшения по большинству шкал качества жизни уже через 28 дней приема пробиотического продукта. К окончанию пролонгированного курса приема пробиотика произошедшие позитивные изменения исследуемых показателей стали более значимыми. При этом по некоторым шкалам изменения, наблюдавшиеся к визиту 5 (день 84), имели достоверные отличия от показателей визита 3 (день 28): «Образ тела», «Сексуальность», «Взаимоотношения».

Как и клинические проявления СРК в группе наблюдения, показатели качества жизни на визите в период последующего наблюдения сохраняли положительные изменения.

Динамика по визитам суммарного показателя качества жизни по опроснику IBS-QoL представлена на рисунке 6.

При анализе динамики суммарного показателя качества жизни пациентов с СРК было выявлено достоверное повышение этого параметра уже через 28 дней приема пробиотического продукта. Кроме того, достоверной была разница между значениями суммарного показателя IBS-QoL на визитах 3 и 5 — $75,8 \pm 14,9$ (34,0–99,0) и $85,4 \pm 12,2$ (54,0–100,0) соответственно ($p < 0,001$). Максимальное значение суммарного показателя качества жизни наблюдалось через 1 мес. после окончания 3-месячного приема *Bifidobacterium longum* 35624® (без достоверных отличий значений на визитах 4 и 5).

В ходе проведения наблюдательной программы была отмечена хорошая переносимость пробиотика Симбиозис Альфлорекс (штамм *Bifidobacterium longum* 35624®) пациентами, нежелательных реакций зафиксировано не было.

Обсуждение

Возможность применения пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624® в схемах лечения пациентов с СРК хорошо изучена. В ряде плацебо-контролируемых и сравнительных исследований было продемонстри-

ровано достоверное уменьшение выраженности основных симптомов СРК: абдоминальной боли, вздутия живота, изменение характера стула [21]. В доклинических исследованиях была показана способность пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624 повышать у крыс в крови уровень триптофана, предшественника серотонина, с чем связывают его антидепрессивный эффект [22]. Вероятно, эта особенность частично объясняет не менее важную способность пробиотика влиять на качество жизни пациентов с СРК, отчасти выполняя роль психобиотиков, что, безусловно, является важным фактором в ведении пациентов с СРК [23].

В 2022 г. была опубликована работа [18], где были представлены результаты 30-дневного приема пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® у 233 пациентов с СРК. Характеристика группы пациентов, находившихся под наблюдением, и результаты применения курса пробиотика были сходны с нашими: достоверное уменьшение тяжести проявлений СРК и улучшение показателей качества жизни. Однако в проведенном нами исследовании было продемонстрировано, что пролонгированный курс *Bifidobacterium longum* 35624® позволяет достичь достоверно более значимых результатов: балл по IBS-SSS, по данным [18] после 30-дневного курса пробиотика составлял 208 ± 104 против $84,1 \pm 67,9$ после приема пробиотика в течение 84 дней; общий балл по IBS-QoL — $68,8 \pm 20,9$ против $84,1 \pm 67,9$, достигнутых после пролонгированного курса.

Дизайн проведенного исследования (наблюдательное проспективное, без группы контроля) и небольшое количество включенных пациентов (40 человек) с позиции доказательной медицины не позволяют считать полученные результаты имеющими высокую степень доказательности. Основной нашей задачей было сравнить изучаемые показатели на фоне разной длительности (28, 56, 84 дня) применения пробиотика.

Выводы

1. Добавление *Bifidobacterium longum* 35624® к базовой терапии у пациентов с СРК демонстрирует высокую эффективность с положительной динамикой симптомов СРК, данных индекса VSI, тяжести течения заболевания и улучшения качества жизни за весь период приема в течение 3 мес. в каждой контрольной точке.
2. Достоверный положительный эффект отмечен уже спустя 14 дней от момента начала приема по шкалам абдоминальной боли, диарейного синдрома, запора, дискомфорта и вздутия живота, тошноты.
3. Продленный курс приема *Bifidobacterium longum* 35624® позволил получить более выраженный клинический ответ по результатам основных параметров в сравнении с обычной длительностью курса приема данного пробиотика.
4. Было показано сохранение и пролонгирование достоверного положительного эффекта спустя 30 дней после окончания приема для основных параметров клинических проявлений СРК, тяжести течения и влияния на основные шкалы качества жизни.
5. Отмечена хорошая переносимость приема *Bifidobacterium longum* 35624®, нежелательных реакций зафиксировано не было. ▲



содержит уникальный¹ штамм **Bifidobacterium longum 35624®**, для которого описано **комплексное облегчение проявлений** (абдоминальная боль, нарушение стула, вздутие)^{2,3}



более 50 публикаций, один из самых изученных штаммов в мире



штамм включен в рекомендации WGO и PFA с уровнем доказательности 2⁴



уверенность в приверженности лечению: 1 упаковка на месяц и 1 капсула в день⁵

1. Продукт не имеет аналогов по штаммам / комбинации штаммов в РФ (B.Longum 35624®) по данным DSM на 21.06.2021

2. Williams N.T. Probiotics. Am. J. Health Syst. Pharm. 2010 Mar. 15; 67 (6): 449–58.

3. Общие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. 2017.

4. Инструкция (дополнительная информация для потребителей) Симбиозис Альфлорекс СГР RU.77.99.11.003.R.004827.12.21 от 20.12.2021

ALF202106-RX-02

ООО «БИОКОДЕКС»,
119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1.
Тел.: +7(495)783-26-80
E-mail: phv@biocodex-corp.ru
Адрес в сети Internet: www.biocodex.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Литература

1. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. et al. Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organization Global Guidelines. WGO; 2017. (Electronic resource.) URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>. (access date: 09.05.2022).
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Синдром раздраженного кишечника. Колопроктология. 2022;21(1):10–25. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K. et al. Irritable bowel syndrome. Koloproktologia. 2022;21(1):10–25 (in Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25.
3. Барановский А.Ю., Вассерман Л.И., Федорова В.Л., Чугунов Д.Н. Синдром раздраженной кишки: клинико-психологические и психосоциальные соотношения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12):34–39. [Baranovsky A.Yu., Wasserman L.I., Fedorova V.L., Chugunov D.N. Irritable bowel syndrome: clinical, psychological and psychosocial interdependence. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;172(12):34–39 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-34-39.
4. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2019;21(8):29–34. [Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. Consilium Medicum. 2019;21(8):29–34 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
5. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
6. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. World J Gastroenterol. 2016;22:2219–2241. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
7. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C. et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00219-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.
8. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021;70:1214–1240. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
9. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. Neurogastroenterol Motil. 2016;22(4):558–574. DOI: 10.5056/jnm16001.
10. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Роль висцеральной гиперчувствительности в развитии синдрома раздраженного кишечника. Gastroenterologia. 2018;52(2):104–108. [Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Role of visceral hypersensitivity in the development of irritable bowel syndrome. Gastroenterologia. 2018;52(2):104–108 (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132617.
11. Rodiño-Janeiro B.K., Vicario M., Alonso-Cotoner C. et al. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018;35(3):289–310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5.
12. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2019;29(1):84–92. [Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):84–92 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92.
13. Su G.L., Ko C.W., Bercik P. et al. Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2020;159(2):697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):65–91 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):9–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P. et al. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):9–18 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18.
16. Hungin A.P.S., Mitchell C.R., Whorwell P. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms — an updated evidence-based international consensus. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:1054–1070. DOI: 10.1111/apt.14539.
17. Корочанская Н.В. Микробиом пациентов с синдромом раздраженного кишечника: патофизиология и прикладные аспекты. Медицинский совет. 2022;16(14):107–112. [Korochanskaya N.V. The microbiome of patients with irritable bowel syndrome: pathophysiology and applied aspects. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(14):107–112 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-107-112.
18. Sabatè J.M., Iglücki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2022;28(7):732–744. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732.
19. Cassell B., Gyawali C.P., Kushnir V.M. et al. Beliefs About GI Medications and Adherence to Pharmacotherapy in Functional GI Disorder Outpatients. Am J Gastroenterol. 2015;110(10):1382–1387. DOI: 10.1038/ajg.2015.132.
20. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2021;(5):22–28. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Modern aspects of the management of patients with irritable bowel syndrome. Meditsinskiy sovet. 2021;(5):22–28 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-22-28.
21. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243. [Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2020;2(3):233–243 (in Russ.)]. DOI: 10.36425/rehab25811.
22. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G. et al. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J Psychiatr Res. 2008;43(2):164–174. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009.
23. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. Mol Endocrinol. 2014;28:1221–1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108.

Хронический панкреатит — дебют или фактор риска рака поджелудочной железы?

К.м.н. К.А. Краснов^{1,2}, профессор В.В. Анищенко^{3,4}, к.м.н. С.В. Пугачев¹,
к.м.н. А.О. Краснов¹, к.м.н. Н.В. Краснова^{1,2}, д.м.н. Е.Ю. Плотникова²

¹ГАУЗ ККБСМП, Кемерово

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

³ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

⁴АО Медицинский центр «АВИЦЕННА», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой фиброзно-воспалительное заболевание экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) с различной этиологией и широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения до изнурительных хронических болей, экзокринной и эндокринной недостаточности. ХП является довольно распространенным заболеванием (выявляемость, по разным данным, варьирует от 7–14 до 120–143 случаев на 100 тыс. населения), часто требующим инвазивных методов диагностики и лечения, хирургических вмешательств. Также ХП является известным фактором риска рака поджелудочной железы (РПЖ), что может рассматриваться в контексте ранней диагностики и улучшения результатов лечения последнего. Длительное воспаление увеличивает клеточный обмен и пролиферацию звездчатых клеток, а при ХП это создает нарушения дифференцировки тканей ПЖ, которые способствуют канцерогенезу. Острый панкреатит может быть самым ранним клиническим проявлением РПЖ. Однако связь между острым панкреатитом и риском развития РПЖ остается неясной из-за непоследовательных и противоречивых результатов исследований. В данной статье освещаются современные возможности диагностики и лечения обоих заболеваний, приводятся данные литературы об их взаимосвязи, обсуждаются методы дифференциальной диагностики и возможного одновременного лечения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый панкреатит, рак поджелудочной железы, факторы риска, генетические маркеры, хирургическое лечение.

Для цитирования: Краснов К.А., Анищенко В.В., Пугачев С.В. и др. Хронический панкреатит — дебют или фактор риска рака поджелудочной железы? РМЖ. 2022;8:23–29.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis: a debut or a risk factor for pancreatic cancer?

K.A. Krasnov^{1,2}, V.V. Anishchenko^{3,4}, S.V. Pugachev¹, A.O. Krasnov¹, N.V. Krasnova^{1,2}, E.Yu. Plotnikova²

¹Kemerovo Clinical Emergency Hospital, Kemerovo

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

⁴AVICENNA Medical Center, Novosibirsk

Chronic pancreatitis (CP) is a fibroinflammatory disease of the exocrine pancreas with various etiologies and a wide range of clinical manifestations: from asymptomatic course to debilitating chronic pain, and exocrine and endocrine insufficiency. CP is a quite common disease (manifestation according to various data varies from 7–14 to 120–143 cases per 100 thousand population), frequently requiring invasive methods of diagnosis and treatment, and surgical interventions. CP is also a known risk factor for pancreatic cancer, which can be considered in the context of early diagnosis and improvement of the treatment results of the latter. Long-term inflammation increases cellular metabolism and stellate cell proliferation, and in CP it creates differentiation disorders of pancreatic tissues, which contribute to carcinogenesis. Acute pancreatitis may be the earliest clinical manifestation of pancreatic cancer. However, the association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer remains unclear due to inconsistent and contradictory research results. This article highlights the modern options for diagnosis and treatment of both diseases, provides literature data on their association, discusses methods of differential diagnosis and possible simultaneous treatment.

Keywords: chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic cancer, risk factors, genetic markers, surgical treatment.

For citation: Krasnov K.A., Anishchenko V.V., Pugachev S.V. et al. Chronic pancreatitis: a debut or a risk factor for pancreatic cancer? RMJ. 2022;8:23–29.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и распространенность хронического панкреатита (ХП) остается дебатированной в довольно широких пределах цифрой. Так, формальные исследования медицинских реестров и опросов специалистов показывают частоту около 7–14 на 100 тыс., в то время

как моделирование, основанное на приблизительной выживаемости 15–20 лет, и особенностях заболевания, оценивает встречаемость ХП в популяции от 120 до 143 на 100 тыс. [1–3]. Систематический анализ данных по 195 странам и территориям показал, что стандартизированная по возрасту распространенность панкреатита в целом и количе-

ство лет, прожитых с инвалидностью, увеличились в период с 1990 по 2017 г. [2]. При этом данные о тенденции к увеличению распространенности ХП также наблюдались в нескольких странах [4, 5]. Если же учесть, что сама по себе диагностика ХП довольно проблематична и не существует однозначного воспроизводимого теста для постановки диагноза, распространенность ХП в популяции может оказаться и выше. Таким образом, ХП стал критической проблемой общественного здравоохранения.

К особенностям заболевания относится, в частности, его периодизация. Ранняя стадия (приблизительно 5 лет) характеризуется эпизодами острого панкреатита (ОП), болевым синдромом, госпитализациями и хирургическими вмешательствами. Промежуточная стадия (от 5–10 лет) проявляется уменьшением остроты проявлений и формированием стриктур главного желчного протока, протоков поджелудочной железы (ПЖ), формированием кист и других структурных изменений, постепенным появлением панкреатической недостаточности. В позднюю стадию, которая начинается примерно через 10 лет после первой атаки ОП, острые проявления довольно редки, основные проявления ХП — это сахарный диабет и экзокринная недостаточность ПЖ. Выраженность и последовательность явлений значительно варьируют, и поэтому пациенты с ХП могут оказываться под наблюдением разных специалистов: эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов. Таким образом, множество факторов влияют на оценку распространенности заболевания [6, 7].

Немаловажно, что ХП взаимосвязан с атаками рецидивирующего ОП. В одном длительном наблюдении [7] пациентов, госпитализированных по поводу ОП, выяснено, что рецидивирующий ОП развивается у 17%, а хронический — у 7,6%. Чаще рецидивирующий ОП (25%) и ХП (16%) диагностируются впоследствии у пациентов с алкогольной этиологией. С другой стороны, около 50% пациентов с ХП имеют в анамнезе приступы ОП [6]. Таким образом, в отношении этих видов панкреатита можно рассуждать о некоем их общем континууме исходов и осложнений.

Этиология и патогенез ХП

В основе патогенеза ХП лежит разрушение ткани активированными пищеварительными ферментами, в дальнейшем такие общеизвестные механизмы, как воспаление, оксидативный стресс, отек, ишемия, приводят к прогрессирующей деструкции и фиброзу ткани ПЖ [8–10]. Около 80% случаев ХП обусловлены злоупотреблением алкоголя и осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В качестве более редких причин называют наследственный, аутоиммунный, тропический и идиопатический панкреатит [7, 11].

Широко принятыми в практике и отечественной научной среде являются классификации ХП: Марсельско-Римская классификация (1988 г.) [12] и клиническая классификация по В.Т. Ивашкину (1990 г.) [13]. Среди новых современных классификаций, наиболее полно учитывающих причины панкреатитов, необходимо выделить этиологическую классификацию TIGARO [14] и многофакторную классификацию M-ANNHEIM [15].

Клиническая картина ХП

Для ХП довольно характерен типичный болевой синдром — постоянная (от умеренной до сильной) боль в эпи-

гастроэ (53% случаев), несколько реже встречается перемежающаяся боль (32%). Экзокринная недостаточность констатируется у 10–13% пациентов к моменту постановки диагноза, эндокринная — у 10–33%. Нутритивная недостаточность (ИМТ <18 кг/м²) присутствует у 8%, остеопения — у 29–52%, остеопороз — у 17–32%. Дефицит жирорастворимых витаминов выявляется в 17–38% случаев [6, 16].

Методы диагностики ХП

Ввиду столь разнообразной биохимической и клинико-инструментальной картины остается констатировать отсутствие простого, неинвазивного и хорошо воспроизводимого (инструментального/лабораторного) теста. Таким образом, диагноз складывается из наличия характерного болевого синдрома, визуальной картины и/или гистологического подтверждения.

Наиболее типичными проявлениями ХП, визуализируемыми при инструментальной диагностике, являются кальцификаты в протоках, изменения структуры протоков ПЖ, атрофия паренхимы с участками регенерации, расширение общего желчного протока и псевдокисты. Находками также могут быть тромбоз воротной, селезеночной вен, артериальные псевдоаневризмы [17, 18].

Высокоспецифичными методами дифференциальной диагностики ХП являются эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с прицельной тонкоигольной биопсией и позитронно-эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой (доказанные чувствительность и специфичность 91% и 87% соответственно) [19].

Наилучшими методами визуализации признаются магнитно-резонансная томография (МРТ) и ЭУЗИ. В отношении визуализации методы сопоставимы, но последний имеет преимущество в возможности тонкоигольной биопсии. Сама же биопсия является «золотым стандартом» диагностики ХП. По данным исследований зарубежных авторов, при помощи ЭУЗИ-биопсии были диагностированы случаи опухолевого поражения ПЖ, а чувствительность, специфичность и диагностическая ценность данного исследования превысили 90% [20].

Тем не менее имеются данные [21], позволяющие считать именно тонкоигольную биопсию недостаточно чувствительной ввиду того, что образцы ткани, получаемые этим методом, отражают локальную ситуацию, в то время как выраженность фиброза в значительной степени может варьировать в разных участках железы. Естественно, инвазивность исследований увеличивает частоту осложнений. Биопсия под контролем ЭУЗИ ассоциирована с риском кровотечений, перфораций, инфекций, ОП, травм железы. Общая их частота может достигать 2,5%. Гибель в результате таких процедур (0,1–0,8%) вызвана массивными кровотечениями или осложнениями из-за перфорации двенадцатиперстной кишки (ДПК) [22].

Компьютерная томография (КТ), ретроградная панкреатохолангиография (РХПГ) обладают несколько меньшим диагностическим потенциалом, что соотносится, видимо, со степенью визуализации. РХПГ отличается большей частотой осложнений (до 10%, из них тяжельми являются посткатетеризационный панкреатит, перфорация ДПК, травма железы и протоков) и летальности до 0,12% [23].

К дополнительным диагностическим тестам относятся методы выявления экзокринной и эндокринной недостаточности: определение уровней фекальной эластазы 1,

хемотрипсина, жира, сывороточных трипсиногена, глюкозы. Ряд исследований проводят посредством анализа панкреатического сока из дуоденального аспирата. Однако стоит отметить, что эндокринная и выраженная экзокринная недостаточность проявляются обычно при значительной потере паренхимы ПЖ, — так, например, стеаторея выявляется при утрате 90% ацинарных клеток, т. е. довольно поздно [8, 24]. Таким образом, основу диагноза чаще составляют характерный болевой синдром и картина, полученная методами лучевой диагностики.

Методы лечения ХП

Консервативное лечение включает сбалансированную диету, обезболивающие препараты, панкреатин, антиоксиданты, отмену алкоголя и табака [6, 11, 25]. J.D. Machicado et al. [26] в популяционном исследовании наблюдали 89 пациентов с ХП, 76% из них жаловались на абдоминальную боль, однако только 30% потребовалось эндоскопическое или хирургическое вмешательство, таким образом, медикаментозное лечение может считаться удовлетворительным у многих пациентов. Продолжающийся прием алкоголя ассоциирован с рецидивом болей, а продолжение курения табака повышает риск неэффективности эндоскопического и хирургического лечения [27].

Виды хирургического лечения ХП [6, 7, 16, 28, 29]:

1. Эндоскопическое вмешательство показано для улучшения оттока панкреатического секрета, применяется стентирование, сфинктеротомия, литотрипсия и экстракция. Есть сообщения о волновой дистантной литотрипсии, которую применяли для дробления крупных конкрементов перед эндоскопическим вмешательством, но данная процедура не стандартизирована для ПЖ и недостаточно изучена. Эндоскопическое вмешательство оказывается неэффективным примерно у 1/3–1/2 пациентов, которым в дальнейшем может планироваться хирургическое лечение.
2. Декомпрессионные операции. Латеральная панкреатикоэюностомия показана при множественных стриктурах главного протока ПЖ, значительной его дилатации и отсутствии значимого процесса в головке ПЖ. Полноценное удаление конкрементов, формирование достаточно длинного анастомоза обычно обуславливают адекватное дренирование ПЖ, снижают давление в протоках ПЖ и приводят к значительному уменьшению болей. А сохранение паренхимы ПЖ уменьшает риск экзо- и эндокринной недостаточности. При единичной стриктуре протока возможны разные варианты панкреатико-энтероанастомозов, в том числе на искусственно сформированной выключенной кишечной петле.
3. Резекционные операции. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) планируется пациентам с преимущественным поражением головки ПЖ и отсутствием выраженной дилатации протоков, показана также при устойчивом дуоденальном стенозе и высоком риске злокачественного процесса, является операцией выбора при стойком болевом синдроме, резистентном к стандартному обезболиванию. Несмотря на эффективность процедуры, при большом объеме резецируемой паренхимы повышается риск эндо- и экзокринной недостаточ-

ности. Для исключения злокачественной опухоли выполняется резекция ПЖ с забором материала для гистологического исследования — идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции, так как несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз.

Более современными методами лечения являются дуоденум-сохраняющие операции: Бегера, Берна и Фрея. При операции Бегера удаляется/вылущивается головка ПЖ, с оставлением естественного просвета (общего желчного протока) и воротной вены. Операция Берна характеризуется пересечением головки ПЖ перед воротной веной, что требует наложения только панкреатико-энтерального анастомоза и сокращает время операции. Вариант Фрея помимо субтотальной резекции головки ПЖ предусматривает продольную панкреатикоэюностомию и показан при множественных стриктурах проксимальных отделов протока ПЖ. Дистальные резекции ПЖ имеют те же показания, что и панкреато-дуоденальная резекция, но не должны выполняться при подозрении на малигнизацию [6, 7, 11]. При изучении отдаленных результатов (медиана срока наблюдения 16 лет) операции Бегера и Фрея оказываются сопоставимыми по летальности (39% и 34% соответственно), частоте экзокринной (77% и 83%) и эндокринной (87% и 86%) недостаточности [30].

Тотальная панкреатэктомия раньше рассматривалась как «операция отчаяния» при невозможности проведения менее радикального вмешательства, неэффективности резекционных операций, при резистентном к терапии болевом синдроме или при некупирующихся осложнениях. Однако в современном варианте с аутотрансплантацией островковой ткани данный вид хирургического лечения все чаще находит свое применение как самостоятельный вид терапии, имеющий хороший эффект в отношении боли, более простой в исполнении, хотя и требующий подбора заместительной ферментной терапии и тщательного гликемического контроля. Основное показание — боль при панкреатите с узким главным протоком. Часть таких пациентов даже не нуждаются в инсулинотерапии [6, 30].

В результате совершенствования хирургической техники, нарастания ее прецизионности, появления нового инструментария, шовного материала, концентрации пациентов в крупных специализированных хирургических центрах летальность после резекций ПЖ удалось снизить до весьма приемлемой цифры — 1% [31, 32], с сохранением существенного общего количества осложнений до 36% [32]. Так или иначе, остаются нерешенными вопросы: могут ли отдельно взятые различные варианты техники анастомоза, сохранение ДПК, лапароскопический доступ, применение хирургического клея для усиления герметичности анастомоза, интраоперационной микроскопии и робототехники повлиять на частоту хирургически значимых осложнений (кровотечение, абдоминальная инфекция, фистула) после традиционных видов резекции ПЖ [33, 34]. Отчасти трудность изучения частоты осложнений зависит от факторов, обусловленных исполнителем, для устранения которых требуются результаты серий операций, выполненных одним хирургом; такие публикации пока редки. Клинически значимыми могут быть и терапевтические осложнения: гастропарез, экзо- и эндокринная панкреатическая недостаточность, нутритивные проблемы [35, 36].

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) находится на 7-м месте по частоте среди злокачественных образований желудочно-кишечного тракта [37], однако ввиду относительно позднего выявления занимает 3-е место среди причин смерти от всех онкологических заболеваний. Так как на ранних стадиях заболевания симптоматика отсутствует или не демонстрирует специфичности, к моменту клинической манифестации только 20% пациентов имеют резектабельную опухоль. Это в значительной степени определяет довольно низкую среднюю 5-летнюю выживаемость на уровне 2–9% [38]. В Российской Федерации частота РПЖ соответствует наихудшим показателям, которые регистрируются в Восточной Европе, — порядка 11–12 на 100 тыс. в год [39]. Аденокарцинома ПЖ составляет 80–85% всех случаев РПЖ и имеет один из худших прогнозов по летальности [40].

Патогенез аденокарцином, согласно общепринятой модели (теория описана для железистых клеток толстой кишки и экстраполирована на основные виды аденокарцином других тканей), является стадийным процессом [41]. На первом этапе возникает определенная мутация гена из семейства *RAS* (*Retrovirus Associated DNA Sequences* — последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом, это семейство белков, которые являются важными звеньями в передаче молекулярных сигналов внутри клетки, их основная роль состоит в регуляции клеточных делений, для РПЖ характерна мутация *KRAS*), в результате которой дефектный белок теряет способность инактивироваться гидролизом гуанозиндифосфата, данная ситуация ассоциирована с протоковой эпителиальной дисплазией 1-й степени. В дальнейшем, в результате потери функции онкосупрессоров (*p53*, *p16*, *Smad4*) последовательно формируются дисплазия 2-й и 3-й степени, а затем аденокарцинома. Эти гены вовлечены в процесс деления и дифференцировки клеток, их мутации определяются в 50–95% случаев РПЖ. Описаны также мутации и других генов, ассоциированных с РПЖ, но встречающихся реже — в 1–20% случаев [42, 43].

Специфическое расположение ПЖ делает весьма затрудненным ее пальпацию и визуализацию, отдаляя диагностику неоплазий до поздних стадий [6]. К тому же протоковая аденокарцинома относится к первично-генерализованным заболеваниям. Наиболее изученным и, теоретически, потенциально курабельным механизмом первичной генерализации является эпителиально-мезенхимальная трансформация. Для ацинарных эпителиальных клеток некоторых тканей в норме существует возможность трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные и их активная миграция в место выполнения новой функции. Если клетки, в которых запущены диспластические процессы, мигрируют на фоне активированного механизма трансформации, то новые очаги дисплазии появляются в отдаленных тканях и органах на этапе, предшествующем окончательной малигнизации первичного очага [43, 44]. Выраженная генетическая гетерогенность очагов РПЖ, связанная с эволюционным отбором в условиях разных тканей и органов, значительно снижает эффективность таргетной терапии [44]. Особенности кровообращения и иннервации гепато-панкреато-дуоденальной зоны также обуславливают раннее метастазирование в заинтересованные органы [6].

Клиническая картина РПЖ при обращении за медицинской помощью обычно соответствует возникшим осложнениям: желтуха, холангит, выраженное похудение, призна-

ки стеноза ДПК [44]. В рамках данной статьи наибольший интерес представляют случаи, дебютирующие как приступ панкреатита.

Отдельная тема — случайно выявленные объемные образования ПЖ. Чаще всего они являются доброкачественными кистозными образованиями ПЖ. Для этих случаев продолжают разрабатываться схемы наблюдения и онко-скрининга [45]. В случае возникновения показаний к хирургическому лечению, ввиду того, что небольшие атипичные резекции несут те же риски (рецидив, панкреатит, фистула, абдоминальная инфекция, органная дисфункция), предпочтение отдают более радикальным методам [46].

К существующим стратегиям радикального лечения РПЖ относят резекцию ПЖ, чаще ПДР и панкреатэктомии. В то время как неоадьювантная терапия (комбинированная химиотерапия) не демонстрирует эффекта в увеличении выживаемости при РПЖ, адьювантная терапия (комплексная, в том числе химиотерапия), в целом сходная с таковой при других видах аденокарцином, рекомендована к применению. Необходимые цитотоксичные препараты подбирают, ориентируясь на выраженность процесса по классификации TMN и тяжесть состояния пациента (т. е. способность эту терапию перенести) [33].

Таргетная терапия подбирается для ведущих и наиболее частых мутаций на этапах доклинической разработки [47]. В редких случаях (1–10%) РПЖ вызывается мутациями, отличными от *KRAS*, *Trp53* и др. Например, *BRCA* — ген, ассоциированный с раком яичников, мутация которого встречается с частотой от 1/300 до 1/800 при РПЖ в зависимости от этнической группы. При наличии мутации этого гена РПЖ входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний [48, 49]. Согласно руководству по лечению аденокарциномы ПЖ Национальной комплексной онкологической сети (NCCN, США) рекомендуется генетическое исследование биоматериала и при обнаружении мутации *BRCA* — лечение ингибиторами *PARP* [50]. Последние демонстрируют большой эффект по сравнению с плацебо и стандартной химиотерапией при раке яичников, груди и простаты, вызванном дефектом *BRCA*. Ожидается эффект и в случаях РПЖ [51].

Ввиду относительной редкости РПЖ даже весьма высокоспецифичные методы его скрининга в общей популяции подвергли бы риску ненужного, довольно калечащего хирургического лечения сотни пациентов ежегодно [52, 53]. Таким образом, внимание исследователей привлекает целесообразность скрининга в группах риска. К известным факторам риска относятся злоупотребление алкоголем, табаком, сахарный диабет, ожирение, ОП и ХП [33, 54]. В отличие от других факторов риска, ХП характеризуется тем, что пациенты с этим заболеванием часто обращаются за медицинской, в том числе хирургической, помощью и нередко имеют показания к хирургическому вмешательству [55].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАНКРЕАТИТА И РПЖ

Данная взаимосвязь довольно хорошо изучена. Согласно данным нескольких метаанализов [56, 57] средняя частота РПЖ у пациентов с ХП составляет приблизительно 1–3%. Риск же заболеть РПЖ в течение жизни на фоне ХП достигает 14%. Характерно, что выявление большинства случаев РПЖ на фоне панкреатита происходит в течение первого года и даже первых месяцев после эпизода ОП. Риск существенно уменьшается через 1 год наблюдения,

хотя остается повышенным и после 10 лет наблюдения. Наибольшая частота РПЖ при ХП характерна для наследственного панкреатита — относительный риск достигает 50% [10, 55, 58].

Обнаружение короткой временной связи между атакой рецидивирующего ХП или ОП и выявлением РПЖ, очевидно, указывает на частоту манифестации РПЖ в виде панкреатита. А наличие долговременной связи (после 10 лет наблюдения сохраняется более чем двукратный риск обнаружения РПЖ по сравнению с когортами без панкреатита) наиболее удобно объясняется онкогенезом на фоне хронического и рецидивирующего воспалительного процесса. Важно, что несколько исследовательских групп [10, 55, 58] подчеркивают взаимосвязь РПЖ и панкреатита, не связанного с ЖКБ, в то время как панкреатит, ассоциированный с холедохолитиазом, не несет повышенных онкорисков. Поддерживается идея о необходимости онкопоиска у пациентов с ХП и сообщения о частых находках онкопатологии и дисплазии высокой степени в гистологическом материале пациентов, оперированных по поводу ХП.

Некоторые исследователи склонны трактовать связь ХП и РПЖ как первичную ошибочную диагностику ХП вместо РПЖ. Причем период до установки правильного диагноза может занимать до 2 лет, что может быть критичным для своевременного начала лечения РПЖ [59, 60].

Наиболее вероятными причинами того, что имеющий место РПЖ остается не выявленным на фоне приступа ОП или атаки ХП, могут являться следующие обстоятельства:

1. При выполнении КТ обнаруженные изменения железы часто трактуются как ее воспаление, а не как опухоль, тем более что размер опухоли может быть намного меньше объема, вовлеченного в воспалительный процесс.
2. Выявление очевидной причины панкреатита (ЖКБ или алкоголь) обычно ведет к прекращению диагностического поиска.
3. МРТ и КТ не являются обязательным стандартом ведения пациентов с ОП.

Так как относительный риск выявления РПЖ в течение первых месяцев после диагностики ОП намного выше, чем в общей популяции [61], а также более высоки шансы иметь резектабельную и курабельную стадию рака в течение полугода после приступа ОП, чем обнаруженную у пациентов без панкреатита в анамнезе [60], возникает закономерный вопрос о целесообразности мер по выявлению онкопатологии при ОП или в ближайшее время после купирования острого воспаления, или при имеющихся показаниях к оперативному лечению. При наличии же ХП и других факторов риска (употребление алкоголя и табака, метаболический синдром, возраст >60 лет, признаки наследственного панкреатита) онкопоиск выглядит еще более актуальным [59].

Наличие статистической связи РПЖ и ХП стимулирует поиск и общих патогенетических звеньев этих двух заболеваний. Хроническое воспаление увеличивает частоту деления клеток, повышая вероятность дефектов ДНК, эта взаимосвязь открыта еще Вирховым и в последующем нашла более детальное подтверждение [62]. Довольно известной стала закономерность: чем выше частота деления (стволовой) клетки отдельно взятой ткани, тем выше частота ее малигнизации в популяции [63]. Таким образом, хроническое воспаление ткани в большинстве случаев может рассматриваться как фактор онкориска.

В качестве же общего патогенетического механизма непосредственно ХП и РПЖ предлагается теория протоково-ацинарной трансдифференциации. Для более быстрого восстановления экзокринной функции железы (после приступа панкреатита) часть клеток протоков имеет возможность передифференцировки в ацинарные клетки, генетические ошибки в ее ходе могут быть причиной начала диспластического процесса [64].

Высказываются сомнения и в отношении клеточной первопричины аденокарциномы ПЖ. Традиционно считается, что мутируют собственно протоковые клетки, — на основании того, что биохимические маркеры клеток при дисплазии и аденокарциноме более близки именно к протоковому эпителию [42, 52, 53], последнее также корреспондирует и с текущей теорией стадийного аденоканцерогенеза В. Vogelstein et al. [41]. Тем не менее небезосновательна и альтернативная теория о том, что в основе РПЖ может лежать и мутагенез щеточных клеток протоков, которые вовлечены в механизмы транспортировки и инактивации трипсина, что могло бы объяснить общность патогенеза РПЖ и ХП [65].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РПЖ И ХП

Задачу скорее можно формулировать как диагностику сопутствующего РПЖ на фоне ХП, ибо вокруг очага существующего онкологического процесса обязательно будет формироваться ореол воспаления и фиброобразования ПЖ как компонент адаптации организма к туморогенезу. Основным инструментарием служат методы визуализации. Как уже отмечалось, преимущественно обладают МРТ и ЭУЗИ. Типичный ХП и РПЖ нетрудно отличить стандартными подходами, однако высокая частота фенотипа ХП с преимущественным поражением головки ПЖ (10–20%) представляет вызов для диагноста [66]. Кальцификаты и отсутствие четких границ очага свидетельствуют в пользу хронического воспаления, в то время как прерывистость контура протока, расширение обоих протоков (в результате стеноза в пре- и периампуллярной зоне головки ПЖ), усиление сосудистого рисунка более вероятны для РПЖ [67]. Разработано несколько авторских наборов (больших и малых) критериев, признанных организациями и рекомендованных к применению [68]. Эндоскопическая ультразвуковая эластометрия бывает сопоставимой с тонкоигольной биопсией под ЭУЗИ-ассистенцией, хотя и в значительной степени оператор-зависима [69]. Уже внедрено в практику и продолжает изучаться множество биомаркеров, характерных для РПЖ. Мутации могут обнаруживаться в панкреатическом соке, собранном во время эндоскопического исследования, нативного или усиленного секретинном, в биопсийном материале после операции по поводу ХП или прицельной биопсии, в крови, слюне, даже в выдыхаемом воздухе [6, 70].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХП И РПЖ

Наследственный ХП. В основе патогенеза большинства случаев этого заболевания лежат мутации генов, вовлеченных в инактивацию трипсина. *PRSS1* — ген катионного трипсиногена, несколько мутаций которого ассоциированы с большинством случаев наследственного ХП. Мутации в гене *SPINK1* приводят к нарушению функции панкреатического секреторного ингибитора трипсина.

Описаны несколько мутаций этих генов, приводящих к различным фенотипам ХП (различающихся по возрасту начала заболевания, его злокачественности) [71]. Известны также мутации генов других систем, которые могут проявляться клинической картиной ХП, например, описано более 800 мутаций *CFTR* — гена, кодирующего один из белков хлоридного ионного канала, вызывающих нарушение работы различных органов. Некоторые мутации *CFTR* обнаруживаются с повышенной частотой при наследственном ХП и также ассоциированы с риском РПЖ [72].

Наследственный ХП ассоциирован с наибольшей частотой РПЖ, что поддерживает теорию об общих патогенетических звеньях обоих заболеваний.

Онкогены и гены-онкосупрессоры при ХП. В операционном биоматериале ПЖ, периферической крови и панкреатическом соке пациентов с ХП нередко обнаруживается мутация *KRAS*, точная частота неизвестна. В исследованиях разброс составляет от 0% до 60%. Данные о частоте РПЖ при выявленной мутации на фоне ХП пока противоречивы. Например, в выборке из 12 пациентов у двоих выявлен РПЖ на 18 и 24 мес. наблюдения. А в другом, из 20 таких пациентов, ни у кого малигнизации не выявлено [72, 73].

Помимо мутации *KRAS* наличие мутаций онкосупрессорных генов *p53*, *p16*, *SMAD4* значительно повышает риск обнаружения онкологии в железе. Обычно наличие 3 мутаций соответствует 100% его частоте на фоне имеющегося ХП [74].

Какой вес может иметь та или иная мутация в принятии решения о хирургической тактике, еще предстоит выяснить. Для этого нужен анализ многолетних наблюдений пациентов с той или иной степенью дисплазии, тем или иным набором мутаций. В любом случае выставление показаний к оперативному лечению должно сопровождаться междисциплинарным консультированием пациента с учетом резектабельности, курабельности и пр., наличия вариантов лечения в зависимости от онкогенетического варианта. Существенный вклад в удачное лечение вносит оценка общего состояния пациента. Большой интерес представляют набирающие популярность шкалы коморбидности, оценивающие вероятность выжить в течение ближайших лет в зависимости от набора хронических заболеваний и степени их компенсации [74]. Сопоставляя сроки выживания при хронической патологии и среднюю выживаемость после радикального хирургического лечения, возможно приблизиться к максимальной объективизации процесса лечения онкологического больного.

Вопрос о целесообразности скрининга РПЖ в общей популяции пока не решен, необходимость применения скрининговых методов в группах риска остается предметом дискуссии [54]. Даже если бы существовал диагностический тест со специфичностью 99%, то при частоте заболевания 10 на 100 тыс. у 100 пациентов был бы ложноположительный тест. Рассуждение можно и продолжить таким образом, что раз относительный риск выявления РПЖ в результате малигнизации ХП приближается к 2, то такой тест был бы ложноположительным у 50 из 10 тыс. пациентов, что в свете решения вопроса, например, о ПДР остается неприемлемым. Специфичность даже лучших имеющихся тестов несколько меньше.

Иная проблема — манифестация РПЖ по типу ХП, когда относительный риск выявления РПЖ в течение первых месяцев достигает 50–120 на 100 тыс. Хотя и в этих случаях

сохраняется риск ложноположительного онкологического диагноза, все же он обещает быть меньше, чем при скрининге общей популяции пациентов. Изменит ли это возможности хирургического лечения РПЖ, и предстоит выяснить будущим исследователям.

В завершение хочется сказать о профилактике: некоторые факторы риска можно модифицировать, чтобы (как минимум) отсрочить начало РПЖ при ХП: курение сигарет, ожирение и диабет. Противодиабетический препарат метформин продемонстрировал ингибирование экспериментальной индукции опухоли, и его применение связано с более низким риском РПЖ. Таким образом, он может стать химиопрофилактикой даже у людей, не страдающих диабетом [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РПЖ — хотя и редкое, но крайне злокачественное заболевание, успешное радикальное лечение которого затрудняет поздняя диагностика. В патогенезе РПЖ могут участвовать генетические факторы, сахарный диабет, курение и употребление алкоголя. Клинически существует значительное совпадение между двумя состояниями, при этом гистологическую картину трудно получить и интерпретировать в этих условиях. Могут быть полезны биомаркеры, такие как СА19–9 и другие, а также множество новых методов визуализации. Лечение должно быть индивидуализированным, поскольку хирургия дает единственный шанс на излечение, хотя и в очень немногих случаях. При этом относительная редкость заболевания не позволяет мониторировать его скрининговыми методами в общей популяции, и даже в группах риска скрининг спорен. Тем не менее ХП привлекает внимание с двух точек зрения: как фактор риска РПЖ у пациента, которому планируется вмешательство на железе, и как вариант манифестации РПЖ. В обоих случаях представляется научно небезынтересным (а в первом случае — и насущным) изучение мутаций (генетический материал, РНК в биосредах) в группах риска ОП, ХП, РПЖ для прогнозирования возможной малигнизации и своевременной конверсии стратегии ведения пациента в сторону более агрессивной хирургии. Не менее актуальным представляется и поиск теста (совокупности тестов), обладающего высокой специфичностью, информативностью и чувствительностью при минимальной инвазивности и безопасности для пациента.

Литература

1. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175–184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
2. Ouyang G., Pan G., Liu Q. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2020;18(1):388. DOI: 10.1186/s12916-020-01859-5.
3. Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C. et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–354. DOI: 10.1177/2050640614548208.
4. Olesen S.S., Mortensen L.H., Zinck E. et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(1):82–90. DOI: 10.1177/2050640620966513.
5. Oh T.K., Song I.A. Five-year mortality trends associated with chronic pancreatitis in South Korea: A population based cohort study. *Pancreatol.* 2020;20(5):828–833. DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.024.
6. Singh V.K., Yadav D., Garg P.K. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019;322(24):2422–2434. DOI: 10.1001/jama.2019.19411.
7. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322–339. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535.

8. Beyer G., Habtezion A., Werner J. et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499–512. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
9. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155–1168. DOI: 10.1007/s40265-020-01360-6.
10. Saloman J.L., Albers K.M., Cruz-Monserrate Z. et al. Animal Models: Challenges and Opportunities to Determine Optimal Experimental Models of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2019;48(6):759–779. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001335.
11. Hart P.A., Conwell D.L. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49–55. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421.
12. Sarles H. Classification et définition des pancréatites. Marseille-Rome 1988. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989;13(11):857–859.
13. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. О классификации хронического панкреатита. *Клиническая медицина*. 1990;10:96–99. [Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G. On the classification of chronic pancreatitis. *Clinical medicine*. 1990;10:96–99 (in Russ.)].
14. Whitcomb D.C.; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000027.
15. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–119. DOI: 10.1007/s00535-006-1945-4.
16. Perbtani Y., Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000. Faculty Rev-1991. DOI: 10.12688/f1000research.20779.1.
17. Zamboni G.A., Ambrosetti M.C., Pezzullo M. et al. Optimum imaging of chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1410–1419. DOI: 10.1007/s00261-020-02492-9.
18. Tirkes T., Dasyam A.K., Shah Z.K., Fogel E.L. Role of standardized reporting and novel imaging markers in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(5):512–519. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000766.
19. Santhosh S., Mittal B.R., Bhasin D. et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:255–261. DOI: 10.1111/jgh.12068.
20. Dawwas M.F., Tasha H., Leeds J.S. et al. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:953–961. DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.034.
21. Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23(4):735–747. DOI: 10.1016/j.giec.2013.06.001.
22. Saqib M., Maruf M., Bashir S. et al. EUS-FNA, ancillary studies and their clinical utility in patients with mediastinal, pancreatic, and other abdominal lesions. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(11):1058–1066. DOI: 10.1002/dc.24523.
23. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1781–1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
24. Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B. et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(8):847–854. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
25. Rustagi T., Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(5):812–818. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000327.
26. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L. et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012.
27. Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G. et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1096–1106. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00544-0.
28. Mann R., Boregowda U., Vyas N. et al. Current advances in the management of chronic pancreatitis. *Dis Mon*. 2021;67(12):101225. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101225.
29. Yadav D., Palermo T.M., Phillips A.E. et al. Painful chronic pancreatitis — new approaches for evaluation and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(5):504–511. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000769.
30. Jabłońska B., Mrowiec S. Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation-The Current Indications. *J Clin Med*. 2021;10(12):2723. DOI: 10.3390/jcm10122723.
31. Tseng W.H., Canter R.J., Bold R.J. Perioperative outcomes for open distal pancreatectomy: current benchmarks for comparison. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):2053–2058. DOI: 10.1007/s11605-011-1677-5.
32. Lermite E., Sommacale D., Piardi T. et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(3):230–239. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.01.003.
33. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846–4861.
34. Kawaida H., Kono H., Hosomura N. et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3722–3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.
35. Chaudhary A., Dominguez-Munoz J.E., Layer P., Lerch M.M. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53–68. DOI: 10.1159/000501675.
36. Gilliland T.M., Villafane-Ferriol N., Shah K.P. et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017;9(3):243. DOI: 10.3390/nu9030243.
37. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27. DOI: 10.14740/wjon1166.
38. Gordon-Dseagu V.L., Devesa S.S., Goggins M., Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):427–439. DOI: 10.1093/ije/dyx232.
39. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory 2018 (Electronic resource.) URL: <http://gco.iarc.fr/> (access date: 10.10.2022).
40. Pokrzywa C.J., Daniel E., Abbott K.S.M., Ronnekleiv K. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointestinal Surgery*. 2019;23(1):11–13. DOI: 10.1007/s11605-019-04113-3.
41. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525–532. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901.
42. Martens S., Lefevre P., Nicolle R. et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1428–1436. DOI: 10.1093/annonc/mdz181.
43. Felsenstein M., Hruban R.H., Wood L.D. New Developments in the Molecular Mechanisms of Pancreatic Tumorigenesis. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(2):131–142. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000172.
44. Wang M., Estrella J.S., Katz M.H. et al. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2019;48(10):1367–1372. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001432.
45. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
46. Elta G.H., Enestvedt B.K., Sauer B.G., Lennon A.M. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464–479. DOI: 10.1038/ajg.2018.14.
47. Chandana S., Babiker H.M., Mahadevan D. Therapeutic trends in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(2):161–177. DOI: 10.1080/13543784.2019.1557145.
48. Fu Y., Lucas A.L. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(1):27–43. DOI: 10.1016/j.giec.2021.08.006.
49. Suzuki M., Minowa K., Nakano S. et al. Genetic Abnormalities in Pancreatitis: An Update on Diagnosis, Clinical Features, and Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):31. DOI: 10.3390/diagnostics11010031.
50. Tempero M.A. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):603–605. DOI: 10.6004/jnccn.2019.5007.
51. Zhu H., Wei M., Xu J. et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer*. 2020;19(1):49. DOI: 10.1186/s12943-020-01167-9.
52. Collission E.A., Bailey P., Chang D.K., Biankin A.V. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207–220. DOI: 10.1038/s41575-019-0109-y.
53. Makohon-Moore A., Iacobuzio-Donahue C.A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):553–565. DOI: 10.1038/nrc.2016.66.38.
54. Zhao Z., Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820962117. DOI: 10.1177/1533033820962117.
55. Zheng Z., Chen Y., Tan C. et al. Risk of pancreatic cancer in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *BMC Surg*. 2019;19(1):83. DOI: 10.1186/s12893-019-0537-1.
56. Gandhi S., de la Fuente J., Murad M.H., Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(3):e00463. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000463.
57. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–1372. DOI: 10.1038/ajg.2017.218.
58. Kandikattu H.K., Venkateshaiah S.U., Mishra A. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(8):1182–1210. DOI: 10.2174/1871530320666200423095700.
59. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1824–1830. DOI: 10.1038/ajg.2014.318.
60. Korpela T., Udd M., Mustonen H. et al. Association between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: A 10-year retrospective study of endoscopically treated and surgical patients. *Int J Cancer*. 2020;147(5):1450–1460. DOI: 10.1002/ijc.32971.
61. Sadr-Azodi O., Oskarsson V., Discacciati A. et al. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1711–1719. DOI: 10.1038/s41395-018-0255-9.
62. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
63. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78–81. DOI: 10.1126/science.1260825.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Анаэробные инфекции, вызванные культурами рода *Desulfovibrio* (обзор литературы)

К.Б.н. Н.Г. Куликова¹, профессор А.А. Плоскирева^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Бактерии рода *Desulfovibrio* относятся к сульфатредуцирующим бактериям (СРБ) и представляют собой изогнутую палочку с полярными жгутиками, не образующую спор. В обзоре обсуждаются вопросы распространенности *Desulfovibrio* spp., влияние на микробиоценоз кишечника, а также инфекции, связанные с *Desulfovibrio* spp. Присутствие бактерий рода *Desulfovibrio* в кишечнике связывают с различными заболеваниями. На сегодняшний день опубликованы данные о 20 случаях бактериальной инфекции, вызванной *Desulfovibrio* spp. Инфицирование человека *Desulfovibrio* spp. носит редкий характер, что может быть связано в том числе с низкой выявляемостью инвазии *Desulfovibrio* spp. Авторами подробно рассмотрены методы детекции и идентификации *Desulfovibrio* spp. Простые тесты, доступные в большинстве микробиологических лабораторий, такие как влажная подвижность, наличие H_2S на SIM-агаре и наблюдение красной флуоресценции при щелочном pH под УФ-излучением, свидетельствуют о *Desulfovibrio* spp. Также в обзоре представлены возможные терапевтические схемы для лечения вызванных данными микроорганизмами инфекций. Изучение свойств *Desulfovibrio* spp. и вызванных ими инфекций, а также разработка новых способов лечения пациентов являются актуальными задачами современной медицины, поскольку воздействие на микробиоценоз кишечника может стать возможным лечением пациентов с различными заболеваниями в будущем.

Ключевые слова: сульфатредуцирующие бактерии, *Desulfovibrio* spp., идентификация микроорганизмов, детекция микроорганизмов, анаэробная культура, микробиоценоз кишечника.

Для цитирования: Куликова Н.Г., Плоскирева А.А. Анаэробные инфекции, вызванные культурами рода *Desulfovibrio* (обзор литературы). РМЖ. 2022;8:30–33.

ABSTRACT

Anaerobic infections caused by cultures of the *Desulfovibrio* genus (literature review)

N.G. Kulikova¹, A.A. Ploskireva^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bacteria of the *Desulfovibrio* spp genus belong to sulfate-reducing bacteria (CRP) and are indicated as a curved rod with polar flagella that does not form spores. The article discusses the prevalence of *Desulfovibrio* spp., its effect on intestinal microbiocenosis, as well as infections associated with *Desulfovibrio* spp. The presence of the *Desulfovibrio* spp. bacteria in the intestine is associated with various diseases. At present, there are published data on 20 cases of bacterial infection caused by *Desulfovibrio* spp. Human infection with *Desulfovibrio* spp is rare, which may be due to the low manifestation of *Desulfovibrio* spp invasion. The authors have considered in detail the methods of detection and identification of *Desulfovibrio* spp. Simple tests available in most microbiological laboratories, such as wet motility, the presence of H_2S on SIM medium and the observation of red shift fluorescence in alkaline pH under UV light indicate *Desulfovibrio* spp. The article also presents possible therapeutic regimens for the treatment of infections caused by these microorganisms. Studying the properties of *Desulfovibrio* spp. and the infections caused by them, as well as the development of new methods for patient management are urgent tasks of modern medicine, since the effect on the intestinal microbiocenosis may become a possible treatment of patients with various diseases in the future.

Keywords: sulfate-reducing bacteria, *Desulfovibrio* spp, microorganism identification, microorganism detection, anaerobic culture, intestinal microbiocenosis.

For citation: Kulikova N.G., Ploskireva A.A. Anaerobic infections caused by cultures of the *Desulfovibrio* genus (literature review). RMJ. 2022;8:30–33.

ВВЕДЕНИЕ

Бактерии рода *Desulfovibrio* относятся к сульфатредуцирующим бактериям (СРБ) и представляют собой изогнутые палочки с полярными жгутиками, не образующие спор [1–3].

Бактерии этого рода являются строгими анаэробами, которые для дыхания восстанавливают сульфат и серу до сероводорода (H_2S) посредством сульфитредуктазы [3].

Они характеризуются наличием пигмента десульфовиридина, который флуоресцирует в длинноволновом ультрафиолетовом (УФ) излучении красным при щелочном pH и сине-зеленым при кислом pH. Для бактерий рода *Desulfovibrio* характерно также наличие сильного запаха серы при выращивании на жидких питательных средах. Эти микроорганизмы растут медленно: им требуется от 4 до 7 дней, чтобы образовать видимые колонии в питательных средах [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ *DESULFOVIBRIO SPP.*

В окружающей среде СРБ распространены повсеместно [3]. Основными экологическими нишами СРБ считаются почва, морские донные осадки, соленые озера, сточные воды, трубопроводы, в том числе газовые магистрали [4]. СРБ также могут колонизировать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) млекопитающих — крупного рогатого скота и человека [3–6]. Они могут бессимптомно персистировать в кишечнике или вести себя как условно-патогенные микроорганизмы, связанные с первичной бактериемией и интраабдоминальными инфекциями [2].

Desulfovibrio spp. является преобладающим представителем СРБ в микробиоте кишечника человека. Исследования показали, что выделение штаммов *Desulfovibrio spp.* из образцов кала человека очень важно для изучения роли кишечных СРБ в этиологии сульфатредуцирующей инфекции, а также в определении их биологических особенностей [7].

При ферментации в толстой кишке человека терминальные окислительные процессы могут включать деятельность диссимиляционных СРБ. Приблизительно у 50% здоровых людей в образцах кала обнаруживаются значительные популяции СРБ. В исследованиях *in vitro* рост СРБ в смешанной культуре моделировался доступностью сульфата, при этом сульфатированные полисахариды, такие как муцин, хондроитин сульфат и каррагинан, вызывали повышенную скорость роста и продукцию сульфидов по сравнению с крахмалом, пектином и арабиногалактаном [6, 8].

Исследования по выявлению наличия бактерий рода *Desulfovibrio* в образцах биопсии толстой кишки, основанные на ПЦР, в сочетании с методами микробиологического культивирования показали повсеместное присутствие бактерий рода *Desulfovibrio* в слизистой оболочке толстой кишки человека [9]. Согласно данным библиотеки клонов 16S рРНК *Desulfovibrio* является доминирующим родом СРБ, обнаруживаемым в образцах кала человека [10]. Способствовать колонизации кишечника СРБ может сульфат, полученный в результате деградации сульфомуцина, содержащегося в эпителиальных клетках кишечника [10]. На основании результатов популяционных исследований «случай — контроль» канадскими учеными был сделан вывод о том, что инфекция гриппа, особенно с тяжелым течением болезни, способствует чрезмерному росту СРБ в толстой и двенадцатиперстной кишке [11].

Присутствие бактерий рода *Desulfovibrio* в кишечнике связывают с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ (язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника), а также с различными психическими и когнитивными расстройствами (болезнь Паркинсона, расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания / гиперактивность (СДВГ), биполярное расстройство, шизофрения и большое депрессивное расстройство) [6, 7, 12–15]. В немногочисленных исследованиях было показано, что бактерии рода *Desulfovibrio* в образцах кала пациентов с когнитивными и психическими расстройствами представлены в значительно большей концентрации по сравнению со здоровыми пациентами. Интересно, что во всех исследованиях наблюдалась прямая корреляция между концентрацией бактерий *Desulfovibrio spp.* и тяжестью протекания заболеваний. В независимых исследованиях было показано, что психические и когнитивные расстройства могут иметь

общие биомаркеры риска на уровне кишечного микробиоценоза, в роли которых, учитывая распространенность при данных заболеваниях, могут выступать СРБ рода *Desulfovibrio* [10, 16, 17].

ВЛИЯНИЕ *DESULFOVIBRIO SPP.* НА МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА

Основным побочным продуктом метаболизма СРБ в кишечнике является H_2S . Бактерии *Desulfovibrio spp.* помимо H_2S продуцируют пропионовую кислоту, липополисахарид, магнетит, которые, вероятно, вызывают олигомеризацию и агрегацию белка α -синуклеина, что связано с патогенезом таких заболеваний, как РАС и болезнь Паркинсона. H_2S обладает выраженной генотоксичностью в отношении эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки. При более высоких уровнях он может ингибировать окисление бутирата, фагоцитоз, уничтожение бактерий, вызывать гиперпролиферацию, метаболические нарушения в эпителиальных клетках, а также связывать металлы в сульфиды, снижая тем самым биодоступность железа в организме. Некоторые авторы считают, что сероводород может действовать как сигнальная молекула или источник энергии для митохондрий. Более того, используя водород, СРБ помогают в эффективном получении энергии и полном окислении субстратов, продуцируемых ферментативными бактериями. H_2S также продуцируется эндогенно колоноцитами и физиологически активен в головном мозге, сердце, сосудах, мочеполовой системе и ЖКТ на нетоксичных уровнях. Таким образом, СРБ могут играть двойную роль в кишечном микробиоценозе [6, 10]. Эти результаты показывают, что метаболические возможности СРБ, выделенных из толстой кишки человека, неодинаковы и могут зависеть от типа субстрата, доступного в кишечнике, а также от скорости прохождения через пищеварительный тракт [7, 8]. Исследования распространенности бактерий рода *Desulfovibrio* при помощи ПЦР-амплификации гена 16S рРНК выявили более высокую распространенность СРБ в фекалиях у пожилых людей по сравнению со здоровыми взрослыми, а также положительную корреляцию между численностью *Desulfovibrio* и курением и отсутствие различий или уменьшения в уровнях *Desulfovibrio* у больных колоректальным раком по сравнению с людьми, не страдающими колоректальным раком [10]. В связи с тем, что дефицит железа — одна из известных характеристик пациентов с РАС, предполагается, что одним из возможных механизмов действия СРБ у пациентов с РАС является иммобилизация железа в биологически недоступные формы. Повышенное содержание СРБ, включая *Desulfovibrio spp.*, может привести к биоминерализации железа в ЖКТ в виде сульфидов, а менее разнообразная диета препятствует связыванию железа в ЖКТ [10, 13].

Бактерии *D. diazotrophicus*, также населяющие кишечник млекопитающих, способны к фиксации азота, что способствует их росту в кишечнике [10].

Хотя род *Desulfovibrio* насчитывает более 60 видов, на сегодняшний день из клинических образцов было выделено только 6: *D. desulfuricans*, *D. fairfieldensis*, *D. vulgaris*, *D. piger*, *D. legallii* и *D. enteralis* [2, 6]. Среди них *D. desulfuricans* является наиболее распространенным патогеном, тогда как *D. fairfieldensis* может быть наиболее вирулентным микроорганизмом, вызывающим инвазив-

ные инфекции [2, 6]. У человека *Desulfovibrio spp.* могут вызывать такие инфекции, как пародонтит, абсцесс головного мозга, абсцесс печени и инфекцию кровотока [18]. Пациентами с инфекциями *Desulfovibrio* обычно являются пожилые люди с воспалительными заболеваниями ЖКТ, такими как болезнь Крона, язвенный колит, заболевания гепатобилиарной системы, или с абсцессами другой локализации (абсцесс печени). Ввиду связи СРБ со смешанными инфекциями их трудно идентифицировать, они часто остаются незамеченными, а из-за ограниченного числа зарегистрированных случаев клинические характеристики инфекции еще недостаточно хорошо известны [2, 4].

ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С *DESULFOVIBRIO SPP.*

На сегодняшний день опубликованы данные о 20 случаях бактериальной инфекции, вызванной *Desulfovibrio spp.*: 15 из них вызваны *D. desulfuricans*, 5 — *D. fairfieldensis* [6, 19–25]. В большинстве случаев *Desulfovibrio spp.* вызывают абсцессы внутренних органов: брюшной полости (4 случая), печени (3 случая), аппендикса (2 случая), головного мозга (2 случая) и средостения (1 случай). Известно о 3 случаях бактериемии на фоне аппендицита, 3 случаях сепсиса и по 1 случаю перитонита и менингоэнцефалита [2, 3, 18, 25].

Большинство случаев бактериемии *D. desulfuricans* описаны у пациентов мужского пола. Все пациенты были старше 60 лет, за исключением 1 пациентки, молодой женщины 30 лет. Клинические симптомы разнообразны, но часто наблюдаются желудочно-кишечные проявления. Бактериемии, вызванные СРБ, всегда имели абдоминальное происхождение (вторичное по отношению к аппендициту или внутрибрюшному абсцессу), почти в половине случаев инфекции предшествовали эпизоды диареи, что указывает на то, что бактериемия *D. desulfuricans* возникла в результате бактериальной транслокации из кишечника или гепаторенальных абсцессов ЖКТ [2–4]. В 12/20 (60,0%) случаях *D. desulfuricans* был единственным возбудителем, вызывающим бактериемию. Абсцедирование наблюдалось в 5/20 случаях (25,0%). В целом летальность составила 2/20 (10,0% случаев) [2, 4].

МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ *DESULFOVIBRIO SPP.*

Были проведены исследования по выделению *Desulfovibrio spp.* из человеческой крови, гноя, микробиоты влагалища, микробиоты полости рта и микробиоценоза кишечника. Для изучения биологических особенностей *Desulfovibrio spp.* требуется выделение культур в чистую культуру [7].

Первичную идентификацию СРБ при бактериемии проводили при помощи культивирования гемокультур в аэробных флаконах Standard, и/или Lytic (BACTEC, Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, США), и/или BacT/ALERT (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Франция) в течение 16–72 ч [2, 4]. Однако стоит помнить, что иногда для обнаружения *Desulfovibrio spp.* в системах крови требуется длительный инкубационный период — до 3–7 дней [4].

Дальнейший фенотипический анализ возбудителей инфекции сводился к исследованию морфологии клеток при окрашивании по Граму, которое выявляло грамотрицательные спиральные или изогнутые палочки, исследова-

нию подвижности микроорганизмов во влажных препаратах, сделанных из центрифугированных концентратов и на среде Sulfide Indole Motility (SIM), а также к исследованию отсутствия сахаролитической активности, тесту на десульфовиридин и на продукцию H_2S [2, 25]. В дополнение к наличию H_2S на среде SIM о наличии *Desulfovibrio spp.* свидетельствовала красная флуоресценция при щелочном pH под УФ-излучением [2, 4]. Дополнительные тесты, такие как отсутствие роста в 20% желчи и положительная активность уреазы, позволяли идентифицировать бактерии до вида *D. desulfuricans*, так как это единственный вид с такими характеристиками [2].

Затем содержимое положительных флаконов пересеивали на агаризованную среду Brucella с добавлением витамина K₁ (1 мкг/мл) и гемина (5 мкг/мл) и инкубировали при 35–37 °C в анаэробных условиях (6% CO₂) в течение 4 дней [2, 25]. На среде Brucella вырастали маленькие, прозрачные колонии с ровными краями и колонии с γ-гемолитическими свойствами [2]. Далее выросшие колонии идентифицировали до вида с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (BrukerDaltonik®, Бремен, Германия) [2].

Как было написано ранее, СРБ представляют собой группу анаэробных микроорганизмов, которые могут восстанавливать сульфаты до сульфидов, окисляя многие органические субстраты в качестве доноров электронов, такие как лактат, сукцинат, пируват, ацетат и сахар, образуя жирные кислоты в качестве побочного продукта метаболизма [7]. В связи с этим СРБ, как правило, выделяют с использованием бескислородной лактатно-сульфатной среды, содержащей восстановитель (тиогликолат или аскорбат), а также железо (Fe²⁺), которое реагирует с микробным продуктом анаэробного дыхания — сероводородом (H₂S) с образованием сульфида железа (FeS) в виде нерастворимого пигмента черного цвета [3].

Для изучения микробиоценоза кишечника используют как жидкие, так и агаризованные селективные среды. При изучении бактериологических особенностей *Desulfovibrio spp.* у детей с РАС в одной из работ была использована жидкая пресноводная среда Видделя и Бака (WB), которая содержала (на 1 л) 4,0 г Na₂SO₄, 0,2 г KH₂PO₄, 0,25 г NH₄Cl, 1 г NaCl, 0,4 г MgCl₂·6H₂O, 0,5 г KCl, 0,113 г CaCl₂, 2 мл раствора витаминов, 1 мл раствора микроэлементов и по 1 мл Na₂SeO₃ (конечная концентрация 23,6 мкМ) и Na₂WO₄ (конечная концентрация 24,2 мкМ) [10]. В другом исследовании скрининг СРБ в кале человека проводили с использованием специальной жидкой среды (Test-kit Labège®, Compagnie Française de Géothermie, Орлеан, Франция) [26].

L. Sayavedra et al. [27] изолировали *Desulfovibrio spp.* из клинических образцов кала на анаэробный агар Постгейта С, который содержал на 1 л дистиллированной воды: 6 г лактата натрия, 4,5 г Na₂SO₄, 1 г NH₄Cl, 1 г дрожжевого экстракта, 0,5 г KH₂PO₄, 0,3 г цитрата натрия, 0,06 г MgSO₄·7H₂O, 0,004 г FeSO₄·7H₂O, 4 мл резазурина (0,02% мас./об.), 0,04 г CaCl₂·2H₂O, 0,5 г L-цистеина гидрохлорида и 15 г агара, pH доводили до 7,5±0,1 с помощью 5 М HCl. Чашки Петри инкубировали при 37 °C в течение 2 нед. Стоит отметить, что среда Постгейта часто использовалась для культивирования СРБ из образцов окружающей среды, поэтому эта среда может быть не очень подходящей для выявления *Desulfovibrio spp.* из кала человека из-за большого разнообразия и сложного состава микробиоценоза кишечника [7].

Y.R. Chen et al. [7] в однофакторном эксперименте оценили воздействие 18 часто используемых компонентов селективных сред на микроорганизмы кишечника человека. Компоненты были разделены на 4 группы: группу доноров электронов, группу акцепторов электронов, группу факторов роста и группу противомикробных агентов. В группу доноров электронов были отнесены крахмал (4 г/л), сукцинат натрия (2 г/л), мальтоза (6 г/л), маннитол (10 г/л), ацетат натрия (5 г/л); в группу акцепторов электронов — сульфат марганца (0,12 г/л), сульфат железа (0,034 г/л) и тиогликонат натрия (0,15 г/л). Факторами роста считались кровь (5%), хемин (0,01 г/л), Tween 80 (1 мл/л), витамины С (0,5 г/л), В₆ (0,001%) и В₁₂ (0,001%). Также авторами для подавления роста чувствительной быстрорастущей микробиоты было предложено добавление противомикробных компонентов метабисульфата натрия (1 г/л), колистина сульфата (0,01 г/л), ванкомицина (0,001 г/л) и рифампицина (0,1 г/л). К данным противомикробным компонентам культуры *Desulfovibrio spp.* резистентны.

В описанных клинических исследованиях идентификация СРБ на уровне вида была подтверждена с помощью ПЦР-амплификации гена *16S rDNA* с использованием различных праймеров и с помощью секвенирования *16S rDNA* по методу Сенгера [2].

Согласно данным литературы инфицирование человека *Desulfovibrio spp.* носит редкий характер, что может быть связано в том числе с низкой выявляемостью инвазии *Desulfovibrio spp.* Причинами этого могут быть медленная скорость роста культур, сложности в идентификации, особенно когда культура является частью полимикробного сообщества, а также тот факт, что многие лаборатории не проводят рутинное культивирование анаэробных культур. Несмотря на то, что наличие спиральных грамотрицательных палочек при окраске по Граму в культуре крови указывает на *Campylobacter spp.*, оно также должно вызвать подозрение на *Desulfovibrio spp.* Простые тесты, доступные в большинстве микробиологических лабораторий, такие как влажная подвижность, наличие H₂S на SIM-агаре и наблюдение красной флуоресценции при щелочном pH под УФ-излучением, свидетельствуют о *Desulfovibrio spp.*

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *DESULFOVIBRIO SPP.*

Оптимальное лечение инфекции *Desulfovibrio* еще не установлено, вероятно, из-за редкой заболеваемости и сложности диагностики инфекций, вызванных *D. desulfuricans*.

Для лечения инфекции *Desulfovibrio* использовали различные терапевтические схемы с применением нескольких классов антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды и тетрациклины. В нескольких исследованиях при помощи метода эпсилотомии (ETEST®, bioMérieux) и метода разбавления агара, согласно протоколу Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS), изучалась чувствительность к различным антибиотикам *in vitro* [2, 3, 25]. Для культивирования и оценки результатов фенотипической чувствительности культур СРБ использовали агар Brucella в качестве основной среды, считывая результаты через 48 ч, и агар Уилкинса — Чалгрена, считывая результаты через 96 ч [25].

Было показано, что *D. desulfuricans* наиболее чувствителен к метронидазолу, клиндамицину и хлорамфениколу, а также к имипенему, меропенему и ампициллин-сульбактаму [2, 3]. Положительную динамику наблюдали при использовании тазобактама/пиперациллина с последующим внутривенным введением клиндамицина в течение 1 нед. с последующим пероральным приемом метронидазола [4].

Ввиду положительного теста на нитроцефин считается, что *D. desulfuricans* может продуцировать β-лактамазу расширенного спектра класса А, что делает его устойчивым ко многим цефалоспорином [2, 3, 25].

По данным литературы, имипенем или метронидазол были предложены в качестве препаратов выбора для эмпирической противомикробной терапии бактериемии, вызванной *Desulfovibrio spp.*, в связи с тем, что эти виды часто выделяют при смешанных аэробно-анаэробных инфекциях [25].

С учетом совпадающей этиологии и механизма различных психических расстройств и когнитивных нарушений, а также выявленной тесной взаимосвязи микробиоценоза кишечника с этими заболеваниями терапия в таких случаях возможна посредством коррективной микробиоценоза кишечника при помощи диеты, антибиотиков, пребиотиков, пробиотиков и трансплантации кишечной микрофлоры [28]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном, направленном на оценку эффективности применения пробиотиков для лечения РАС у детей, выявили существенные различия по консистенции стула по сравнению с показателем на фоне приема плацебо и улучшение показателей поведения по сравнению с исходным [29]. Таким образом, воздействие на микробиоценоз кишечника может стать в будущем возможным лечением пациентов с психическими и когнитивными расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря достижениям в разработке и применении методов клинической микробиологии *D. desulfuricans* недавно был признан возбудителем инфекции. Согласно проведенному анализу данной литературы в настоящее время инфекция *D. desulfuricans* имеет благоприятный прогноз при проведении антимикробной терапии. Однако изучение биологических свойств и разработка новых тест-систем для детекции труднокультивируемых культур *Desulfovibrio spp.*, а также изучение свойств возбудителей инфекции и новых способов лечения пациентов остаются актуальными задачами современной медицины, требующими решения.

Литература

1. Postgate J.R., Campbell L.L. Classification of *Desulfovibrio* species, the nonsporulating sulfate-reducing bacteria. *Bacteriol Rev.* 1966;30(4):732–738. DOI: 10.1128/br.30.4.732-738.1966.
2. Machaca M., Bodean M.L., Montaña S. et al. Descripción de un caso de sepsis abdominal por *Desulfovibrio desulfuricans* [Description of a case of abdominal sepsis due to *Desulfovibrio desulfuricans*]. *Rev Argent Microbiol.* 2022;S0325–7541(22)00028–1 (in Spanish). DOI: 10.1016/j.ram.2022.05.002.
3. Marquis T.J., Williams V.J., Banach D.B. Septic arthritis caused by *Desulfovibrio desulfuricans*: A case report and review of the literature. *Anaerobe.* 2021;70:102407. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102407.
4. Hagiya H., Kimura K., Nishi I. et al. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia: A case report and literature review. *Anaerobe.* 2018;49:112–115. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.013.
5. Carli T., Diker K.S., Eyigor A. Sulfate-reducing bacteria in bovine faeces. *Lett Appl Microbiol.* 1995;21(4):228–229. DOI: 10.1111/j.1472-765x.1995.tb01047.x.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

4-й МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС



ЦИФРОВАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ ПОСВЯЩЕНА
ЦИФРОВИЗАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ
И ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И БУДЕТ
ПОДАНА НА АККРЕДИТАЦИЮ В СИСТЕМЕ НМО.**



16–17 ФЕВРАЛЯ 2023 г.

МОСКВА, УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Управления делами Президента Российской Федерации



**VI Междисциплинарная научная
конференция Московского региона
Современные алгоритмы
и стандарты лечения
в гастроэнтерологии
и гепатологии**

**Москва,
Новый Арбат, 36**



13–14 февраля 2023

GASTROMEDFORUM
www.gastromedforum.ru

Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в Самаре

К.С. Мазоха, д.м.н. М.В. Манжос, к.м.н. Л.Р. Хабибулина, к.м.н. Е.В. Асеева, к.м.н. Е.Ю. Сырцова

Медицинский университет «Реавиз», Самара

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту и клинико-аллергологические особенности сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в г. Самаре.

Материал и методы: клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) в возрасте от 3 до 70 лет. Для изучения частоты сочетанной грибковой и пыльцевой сенсибилизации отобрано 140 пациентов с наличием специфических IgE-АТ к грибам рода *Alternaria* и пыльцевым аллергенам. Аллергокомпонентная диагностика проведена 50 пациентам с сенсибилизацией к пыльце полыни и симптомами АР и БА в июле — сентябре: sIgE к nArt v1, nAmb a1, rAlt a1. Проведено определение IgE к экстракту амброзии трехраздельной (*Amb t*).

Результаты исследования: грибковая сенсибилизация выявлена у 32,1% детей и 20,3% взрослых пациентов, пыльцевая — у 39,9% детей и 46,8% взрослых с явлениями АР/БА. В структуре грибковой сенсибилизации доминировала гиперчувствительность к грибам рода *Alternaria*, которая встречалась у 97,2% детей и 81,3% взрослых. Сочетанная сенсибилизация к аллергенам пыльцы и *Alternaria* диагностирована у 17,6% детей и 10,1% взрослых с симптомами АР/БА. В структуре сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* сочетанная гиперчувствительность к пыльце составила 56,2% у детей и 61,5% у взрослых. У детей с сочетанной сенсибилизацией к *Alternaria* и пыльце растений коморбидная патология (АР + БА) диагностировалась в 2,6 раза чаще, чем у пациентов без сопутствующей пыльцевой аллергии. Косенсибилизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте, увеличивая его на 44%. Компонентная аллергодиагностика выявила повышенный уровень sIgE к rAlt a1 у 10% больных с сенсибилизацией к полыни.

Заключение: полученные данные позволяют оптимизировать диагностику, лечение и профилактику респираторных аллергических заболеваний у пациентов с сочетанной грибковой и пыльцевой сенсибилизацией в г. Самаре.

Ключевые слова: поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма, *Alternaria*, грибковая сенсибилизация, пыльцевая сенсибилизация, коморбидная патология.

Для цитирования: Мазоха К.С., Манжос М.В., Хабибулина Л.Р. и др. Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в Самаре. РМЖ. 2022;8:35–38.

ABSTRACT

Sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara

K.S. Mazokha, M.V. Manzhos, L.R. Khabibulina, E.V. Aseeva, E.Yu. Syrtsova

Medical University "Reaviz," Samara

Aim: to assess the prevalence and to describe the clinical features of allergic sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara.

Patients and Methods: clinical and allergological examination was carried out in 494 patients, 3–70 years old, who had symptoms of allergic rhinitis (AR) and asthma. To assess the prevalence of combined fungal and pollen sensitization, 140 patients with the presence of specific IgE-Abs against *Alternaria* and pollen allergens were selected. Component-resolved diagnostics was used in 50 patients with sensitization to pollen and symptoms of AR and asthma in July–September — sIgE to nArt v1, nAmb a1, rAlt a1. The assessment included measurements of *Ambrosia trifida* (*Amb t*) extract-specific IgE.

Results: fungal sensitization was revealed in 32.1% of pediatric and 20.3% of adult patients, pollen sensitization in 39.9% of children and 46.8% of adults with AR/asthma manifestations. The structure of fungal sensitization was characterized by dominating hypersensitivity to *Alternaria* spp., which occurred in 97.2% of children and 81.3% of adults. Combined sensitization to pollen and *Alternaria* allergens was found in 17.6% of children and 10.1% of adults who had symptoms of AR/asthma. As regards the structure of sensitization to *Alternaria* spp., combined hypersensitivity to pollen was found in 56.2% of children and 61.5% of adults. In children with combined sensitization to *Alternaria* spp. and plant pollen, the prevalence of comorbidity (AR+asthma) was 2.6 times higher than in patients without a co-occurring pollen allergy. Co-sensitization to *Alternaria* spp. and plant pollen is a risk factor for developing childhood asthma, increasing its probability by 44%. Using component-resolved allergy diagnostics, the elevated levels of sIgE to rAlt a1 were determined in 10% of patients with mugwort sensitization.

Conclusion: the study findings will help to optimize diagnosing, management and prevention of respiratory allergic diseases in patients with combined fungal and pollen sensitization in Samara.

Keywords: pollinosis, allergic rhinitis, asthma, *Alternaria*, fungal sensitization, pollen sensitization, comorbidities.

For citation: Mazokha K.S., Manzhos M.V., Khabibulina L.R. et al. Sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara. RMJ. 2022;8:35–38.

ВВЕДЕНИЕ

Споры плесневых грибов могут обуславливать формирование сенсibilизации и развитие аллергических заболеваний у человека. Основной путь сенсibilизации — аэрогенный. Описано более 300 таксонов плесневых грибов, которым присущи свойства аллергенов. Доминирующими при развитии сенсibilизации являются грибы родов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* [1]. Для Самарского региона характерно доминирование спор грибов рода *Alternaria* над *Cladosporium*. При этом предельно допустимые концентрации спор *Alternaria* (100 спор/м³) варьируют от 6 до 81% за месяц с максимальными значениями в июле — сентябре [2].

Споры грибов рода *Alternaria* являются преимущественно аллергеном внешней среды, число грибковых спор выше в сельскохозяйственных регионах, где в несколько раз превышает норму во время уборки урожая. В сухую и ветреную погоду, когда температура воздуха и скорость ветра достигают наибольших значений, наблюдается увеличение концентрации спор в атмосферном воздухе, а во время дождя уровень спор снижается [3].

Споры плесневых грибов могут проникать в дыхательные пути и являться этиологическим фактором, инициирующим развитие респираторной аллергопатологии, в том числе бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) [4]. Споры грибов значительно мельче пыльцевых зерен, их размер составляет около 2–30 мкм (размер пыльцы 10–100 мкм), что обуславливает возможность их проникновения в дистальные отделы бронхов, поэтому грибковую сенсibilизацию чаще всего связывают с развитием БА [1, 5].

Так как наибольшая концентрация спор грибов в атмосферном воздухе наблюдается в летние месяцы, аллергия к плесневым грибам может протекать под видом поллинозов. Гиподиагностика грибковой сенсibilизации у данной группы пациентов может негативно влиять на эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучить частоту и клинико-аллергологические особенности сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в г. Самаре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами АР и БА: 68% — дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 7,7±3,8 года), 32% — взрослые от 18 до 70 лет (средний возраст 43,1±14,2 года). В дальнейшем из них отобрано 140 пациентов с наличием специфических IgE-АТ к грибам рода *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* и 50 пациентов с симптомами АР/БА в июле — сентябре. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Диагноз АР и БА устанавливали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [6, 7].

Специфические IgE-АТ к респираторным аллергенам определяли методом иммуноблота («Респираторная панель» RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия). В состав панели входят аллергены: *D. pteronyssinus*; *D. farina*; смесь луговых (злаковых) трав; пыльца ржи, березы, ольхи, лещины, дуба, полыни, подорожника; шерсть собаки, кошки, лошади, хомяка, морской свинки, кролика;

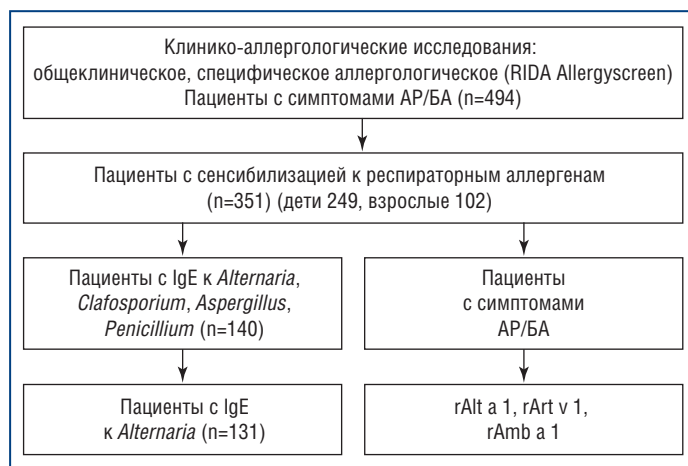


Рис. 1. Дизайн исследования

Alternaria; *Cladosporium*; *Penicillium*; *Aspergillus*. Уровень специфических IgE-АТ определяли в международных единицах (IU/ml), а также в классах 0–6. Также изучен уровень IgE к экстракту амброзии трехраздельной (Amb t), широко распространенной в Самарском регионе, период пыления которой совпадает с вегетационным периодом грибов рода *Alternaria* [8].

Аллергокомпонентная диагностика проведена 50 пациентам с сенсibilизацией к пыльце полыни / амброзии трехраздельной и с симптомами АР и БА в июле — сентябре, среди них 10% — дети (средний возраст 16,4±0,5 года) и 90% — взрослые (средний возраст 34,9±10,1 года), 38% мужчин и 62% женщин. У этой подгруппы пациентов были изучены специфические IgE-АТ к мажорным аллергокомпонентам полыни, амброзии полыннолистной, *Alternaria* (Art v 1, Amb a 1, Alt a 1).

В дальнейшем у пациентов с гиперчувствительностью к грибам рода *Alternaria* оценивали частоту клинических форм АР/БА в зависимости от вида сенсibilизации — с косенсibilизацией (*Alternaria* и пыльцевые аллергены) и без пыльцевой сенсibilизации. В план клинико-функционального обследования пациентов входило исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (функционально-фармакологическая проба с сальбутамолом в ингаляционной дозе 100 мкг у детей и 200 мкг у взрослых). При наличии показаний пациентам дополнительно проводились консультации оториноларингологом и пульмонологом.

Статистическая обработка данных проводилась с применением методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с использованием критерия χ^2 . Для оценки риска развития БА у детей и взрослых с различными вариантами пыльцевой и грибковой сенсibilизации рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel, версия 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования у 74,1% (249/336) детей и 64,5% (102/158) взрослых была диагностирована гиперчувствительность к одному из аллергенов.

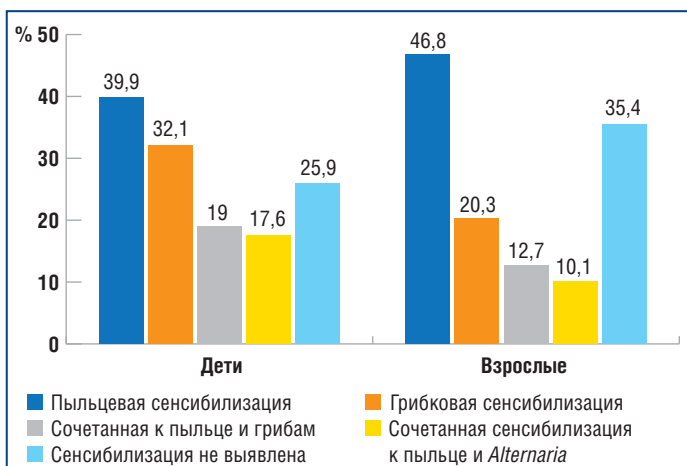


Рис. 2. Частота выявления сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у детей и взрослых с симптомами АР/БА в г. Самаре

Наиболее часто выявлялась пыльцевая сенсibilизация — у 39,9% взрослых и 46,8% детей. Грибковая сенсibilизация была выявлена у 32,1% (108/336) детей и 20,3% (32/158) взрослых пациентов (рис. 2).

В структуре грибковой сенсibilизации доминировала гиперчувствительность к грибам рода *Alternaria*, которая встречалась в 97,2% случаев у детей и в 81,3% случаев у взрослых. Сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 42,2% (105/249) детей и 25,5% (26/102) взрослых с АР/БА. В структуре сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* сочетанная гиперчувствительность к пыльце составила 56,2% (59/105) у детей и 61,5% (16/26) у взрослых.

У детей с косенсibilизацией к *Alternaria* и пыльце растений АР был выявлен в 98,3% (58/59) случаев, без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце — в 95,6% (44/46) случаев ($\chi^2=0,7$, $p=0,7206$). В целом БА диагностирована у 35,6% (21/59) детей с косенсibilизацией и у 17,4% (8/46) детей без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце растений ($\chi^2=4,3$, $p=0,1174$). Частота коморбидной патологии (АР+БА) у детей с косенсibilизацией к *Alternaria* и пыльце была выше в 2,6 раза по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пыльцевой аллергии — 33,9% и 13,0% соответственно ($p=0,0489$). Среди взрослых пациентов частота клинических форм АР/БА с разными

вариантами сенсibilизации к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам была статистически незначима (рис. 3).

Проведенные расчеты показали, что сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте (ОШ 2,625, 95% ДИ 1,035–6,655). Риск развития БА при этом увеличивается на 44% (относительный риск 1,443, 95% ДИ 1,049–1,986).

С учетом того, что клинические проявления аллергии к грибам совпадают с периодом обострения поллиноза, была проведена молекулярная диагностика грибковых аллергенов у больных с симптомами АР/БА в июле — сентябре. Полученные данные позволили выявить наличие IgE-АТ к мажорному аллергену *Alternaria Alt a 1* у 10% больных, Art v 1 — у 76%, Amb a 1 — у 32%, IgE-АТ к нативному аллергену амброзии трехраздельной *Amb. trifida* — у 78% обследованных. Удельный вес sIgE-АТ к главному аллергокомпоненту полыни (nArt v1) и нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной статистически значимо не различался ($\chi^2=0,1$, $p=0,9292$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенных ранее исследованиях [9, 10] показано, что грибы рода *Alternaria* являются одними из наиболее значимых аллергенов в Европе и фактором риска развития БА.

По данным аэропаллинологических наблюдений в г. Самаре, *Alternaria* является самым распространенным грибковым аэроаллергеном [2]. Содержание спор плесневых грибов в воздушной среде региона в период третьей волны палликации сопоставимо или превышает число пыльцевых зерен, основными из которых в это время являются полынь и амброзия [11]. Доминирование спор грибов рода *Alternaria* в атмосфере г. Самары определяет их высокую этиологическую значимость как фактора респираторной аллергии в регионе. Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих повышенную чувствительность к аллергенам других групп, в том числе к пыльце растений, доля таких пациентов может достигать 75–80% [12].

По результатам нашего исследования, сочетанная грибковая сенсibilизация у больных поллинозом выявлена в 47,8% случаев у детей и в 27% случаев у взрослых, что соответствует результатам кожных проб среди больных

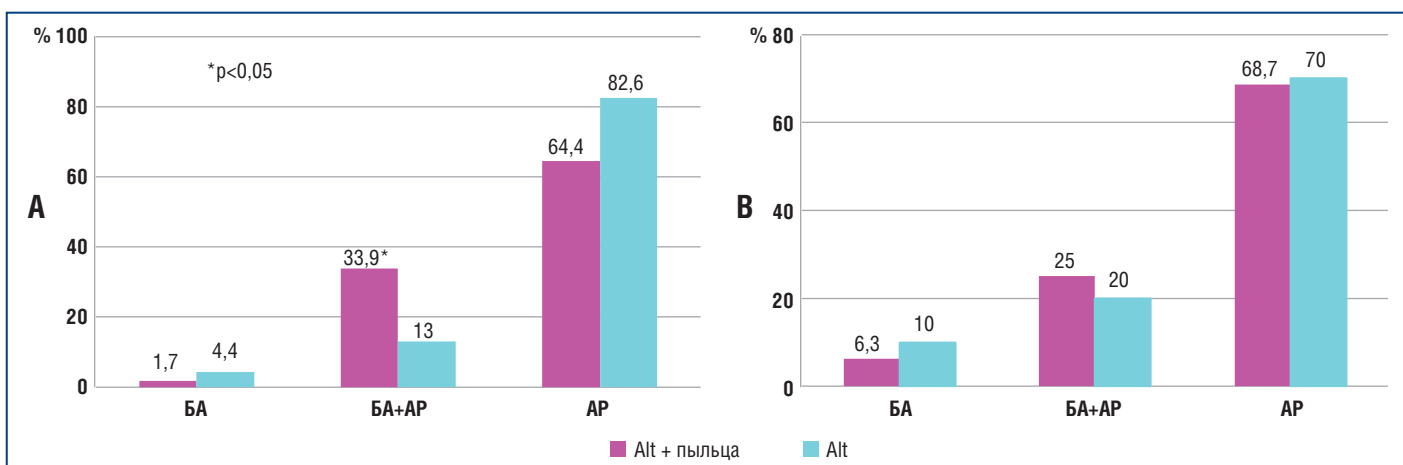


Рис. 3. Частота АР и БА у детей (А) и взрослых (В) с сенсibilизацией к *Alternaria* и с косенсibilизацией (*Alternaria* + пыльца)

Московского региона, где сочетанная гиперчувствительность к аллергенам пыльцы и *A. alternata* диагностирована у 36,36% больных с АР [13].

Полисенсibilизация часто способствует развитию коморбидных состояний. Более 50% пациентов с клиническими проявлениями АР и БА имеют сенсibilизацию более чем к одному аллергену [14]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором показано, что коморбидная патология (сочетание АР и БА) у детей в 2,6 раза чаще встречается при сочетанной сенсibilизации к аллергенам пыльцы и грибов рода *Alternata*.

По данным ряда авторов [15, 16], гиперчувствительность к *Alternaria* служит фактором риска формирования БА у детей и школьников.

Антигены грибов обладают адьювантными свойствами и могут усиливать воспаление, вызванное другими респираторными аллергенами (пыльцой трав) [17, 18]. Это согласуется с полученными нами результатами, показавшими, что сочетанная сенсibilизация к аллергенам грибов рода *Alternaria* и пыльце является фактором риска формирования БА в детском возрасте.

Полученные в результате исследования данные позволили выявить наличие сопутствующей сенсibilизации к rAlt a1 у 10% пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии, что соответствует результатам, полученным в 2019 г. в Ростове-на-Дону, где уровень sIgE к rAlt a1 у пациентов с симптомами сезонного АР составил 11,6% [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных поллинозом необходимо учитывать наличие общих периодов вегетации с максимальной концентрацией как пыльцы, так и спор плесневых грибов, доминирующих в регионе. Сочетанная сенсibilизация к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам увеличивает частоту коморбидной патологии в детском возрасте и является фактором риска формирования БА у детей. Пациентам с поливалентной сенсibilизацией для уточнения истинного спектра сенсibilизации рекомендуется компонентная диагностика, которая дает возможность осуществить обоснованный выбор патогенетической терапии, прогнозировать течение аллергического заболевания. Молекулярная диагностика rAlt a1 может быть использована как маркер видовой сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом. Полученные данные позволяют оптимизировать диагностику, лечение и профилактику респираторных аллергических заболеваний.

Литература

1. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int.* 2015;64:321–331. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.007.
2. Vlasova N., Mazokha K., Kavelenova L., Manzhos M. On the results of the aeropalinospore monitoring of urban air: some features of inside and inter-seasonal variability of lower fungi spores level. *E3S Web of Conferences.* 2021;265:1–5. DOI: 10.1051/e3sconf/202126502005.
3. Kustrzeba-Wójcicka I., Siwak E., Terlecki G. et al. *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47(3):354–365. DOI: 10.1007/s12016-014-8447-6.
4. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(3):280–287. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63531-4.
5. Simon-Nobbe B., Denk U., Pöll V. et al. The spectrum of fungal allergy. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;145(1):58–86. DOI: 10.1159/000107578.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2021. [Federal clinical recommendations. *Bronchial asthma.* 2021 (in Russ.).]
7. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2018. [Federal clinical recommendations. *Allergic rhinitis.* 2018 (in Russ.).]
8. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации (Электронный ресурс). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (дата обращения: 10.03.2022). [National report on the quarantine phytosanitary state of the territory of the Russian Federation (Electronic resource.) URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (access date: 10.03.2022) (in Russ.).]
9. Grinn-Gofron A. The variation in spore concentrations of selected fungal taxa associated with weather conditions in Szczecin, Poland, 2004–2006. *Grana.* 2008;47(2):139–146. DOI: 10.1080/00173130802091385.
10. Halonen M., Stern D.A., Wright A.L. et al. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1356–1361. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105079.
11. Манжос М.В., Хабибулина Л.Р., Власова Н.В. и др. Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самары. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(1):36–44. [Manzhos M.V., Khabibulina L.R., Vlasova N.V. et al. The five year monitoring of the air environment in Samara. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(1):36–44 (in Russ.).] DOI: 10.36691/RJA19.
12. Heinzerling L., Frew A.J., Bindslev-Jensen C. et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe — a survey from the GALEN network. *Allergy.* 2005;60(10):1287–300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00895.x.
13. Ахакпина И.Г., Краханенкова С.Н., Добронравова Е.В., Шушпанова Е.Н. Изучение профиля гиперчувствительности к пыльцевым и грибным аллергенам в Московском регионе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014;5:41–43. [Akhapkina I.G., Krakhanenkova S.N., Dobronravova E.V., Shushpanova E.N. The study of profile of hypersensitivity to pollen and fungal allergens in the Moscow region. *Klin Lab Diagn.* 2014;5:41–43 (in Russ.).] PMID: 25338462.
14. García-Gomero D., López-Taliedo M.D.C., Galván-Calle C. et al. Sensitization to aeroallergens in a peruvian pediatric population with allergic diseases. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(1):57–62 (in Spanish, English). DOI: 10.17843/rpmesp.2020.371.4460.
15. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000;55(5):501–504. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x.
16. Perzanowski M.S., Sporik R.S., Squillace P. et al. Association of sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):626–632. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70170-8.
17. Kim H.K., Lund S., Baum R. et al. Innate type 2 response to *Alternaria* extract enhances ryegrass-induced lung inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(2):92–105. DOI: 10.1159/000356341.
18. Instanes C., Ormstad H., Rydjord B. et al. Mould extracts increase the allergic response to ovalbumin in mice. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1634–1641. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02076.x.
19. Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаллинологического мониторинга 2019 г. *Российский аллергологический журнал.* 2021;18(2):32–45. [Churyukina E.V., Nazarova E.V. Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalinologic monitoring 2019. *Russian Journal of Allergy.* 2021;18(2):32–45 (in Russ.).] DOI: 10.36691/RJA1415.

Маргинальная эритема как предвестник наследственного ангиоотека

К.м.н. Л.Л. Лазаренко^{1,2}, к.м.н. А.М. Миличкина¹, М.А. Сайтгалина¹, к.б.н. Ю.В. Останкова¹, д.б.н. Т.П. Сесь², И.В. Хамитова¹, академик РАН А.А. Тотолян^{1,2}

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Представленное клиническое наблюдение призвано ознакомить с клиническими проявлениями наследственного ангиоотека (НАО), включая продромальные симптомы, такие как маргинальная эритема (МЭ). Особенностью заболевания является эстроген-зависимый характер отеков (дебют во время беременности, ухудшение состояния на фоне приема пероральных контрацептивов) и наличие МЭ. Длительное время пациентка наблюдалась с диагнозом «Аллергия неясной этиологии». Трудности в дифференциальной диагностике ангиоотеков и МЭ отсрочили постановку правильного диагноза на 6 лет. Для постановки диагноза использовались лабораторная диагностика и генетическое исследование. Было выявлено снижение концентрации и активности C1-ингибитора комплемента, миссенс-мутация в 7-м экзоне гена *SERPING1* (*C1NH*). Кроме того, было установлено, что мама пациентки страдает подобными отеками с молодости. Назначенное лечение антагонистом В2-рецепторов брадикинина (икатибант) способствовало быстрому разрешению ангиоотеков и МЭ. Тщательно собранный анамнез, в том числе семейный, аллергологический, фармакологический, детальный осмотр, использование всех возможностей лабораторной диагностики, включая генетические исследования, помогают в постановке диагноза НАО.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, маргинальная эритема, продромальные симптомы, диагностика, генетические исследования, лечение, икатибант.

Для цитирования: Лазаренко Л.Л., Миличкина А.М., Сайтгалина М.А. и др. Маргинальная эритема как предвестник наследственного ангиоотека. РМЖ. 2022;8:39–42.

ABSTRACT

Erythema marginatum as a precursor of hereditary angioedema

L.L. Lazarenko^{1,2}, A.M. Milichkina¹, M.A. Saitgalina¹, Yu.V. Ostankova¹, T.P. Sess², I.V. Khamitova¹, A.A. Totolyan^{1,2}

¹Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg

²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg

The presented clinical case is intended to familiarize with the clinical manifestations of hereditary angioedema, including prodromal symptoms, such as erythema marginatum. The disease pattern is the estrogen-dependent nature of edema (debut during pregnancy, condition deterioration during the use of oral contraceptives) and the presence of erythema marginatum. The female patient with a diagnosis of "allergy of unclear etiology" participated in a follow-up for a long period of time. Difficulties in the differential diagnosis of angioedema and erythema marginatum delayed the correct diagnosis for 6 years. Laboratory diagnostics and genetic study were used to establish the diagnosis. A decrease in the concentration and activity of the C1 complement inhibitor, a missense mutation in exon 7 of the *SERPING1* (*C1NH*) gene was revealed. Besides, it was found that the patient's mother suffered from similar edema from her youth. Prescribed treatment with a bradykinin B2 receptor antagonist (icatibant) contributed to the rapid resolution of angioedema and erythema marginatum. A carefully collected medical history, including family, allergological, pharmacological, detailed examination, the use of all kinds of laboratory diagnostics, including genetic studies, helped in the diagnosis of hereditary angioedema.

Keywords: hereditary angioedema, erythema marginatum, prodromal symptoms, diagnosis, genetic studies, treatment, icatibant.

For citation: Lazarenko L.L., Milichkina A.M., Saitgalina M.A. et al. Erythema marginatum as a precursor of hereditary angioedema. RMJ. 2022;8:39–42.

ВВЕДЕНИЕ

Маргинальная эритема (erythema marginatum, erythema Lehdorf — Leiner) (МЭ) — характерная кольцевидная кратковременно существующая эритема, являющаяся одним из проявлений острой ревматической лихорадки и, реже, пситтакоза, или дефицита C1-ингибитора (код по МКБ-10: L53.1) [1]. МЭ может быть самостоятельным проявлением заболевания или являться предвестником наследственного ангиоотека (НАО). НАО — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся повторными эпизодами отека кожи и/или слизистых оболочек, длящимися от 2

до 5 дней, вовлекающими преимущественно конечности, лицо, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [2]. НАО относят к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома (код по МКБ-10: D84.1) [3]. Это редкое наследственное заболевание, вызываемое мутациями в гене *SERPING1*, которое опосредуется дефицитом (I тип НАО, 80% случаев) или дисфункцией (II тип НАО, 15% случаев) C1-ингибитора эстеразы, ведущими к гиперпродукции брадикинина. Существуют случаи с нормальным уровнем C1-ингибитора (около 5% случаев НАО, ранее описываемые как III тип НАО):

- НАО с мутацией в гене XII фактора (HAE-FXII), наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью, составляет 30% среди пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора. Симптомы заболевания возникают только у 10% мужчин, имеющих мутации в гене, и у 60% женщин [4]. У женщин проявления характеризуются кожными симптомами (преимущественно на лице), отеком языка, часто обострения провоцируются приемом контрацептивов, гормональной перестройкой во время беременности и родов, подтверждая важную роль эстрогенов в развитии заболевания. В противоположность НАО с дефицитом С1-ингибитора, клинические симптомы дебютируют во взрослом возрасте. Мужчины подвержены HAE-FXII реже, за исключением присутствия кофакторов, таких как прием ингибиторов АПФ. Как и в случае с НАО с дефицитом С1-ингибитора, активация контактной системы и гиперпродукция брадикинина вовлечены в патофизиологию НАО с мутацией в факторе Хагемана.
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (HAE-ANGPT1). Ангиопоэтин 1 регулирует сосудистую проницаемость, защищая сосуды от протекания плазмы, вызываемого брадикинином. Мутация в гене ангиопоэтина 1 ассоциирована с увеличением проницаемости сосудов и ангиоотеком [5].
- НАО с мутацией в гене плазминогена (HAE-PLG) является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризуется высокой частотой отека языка, что ведет к асфиксии. Отек при этом типе НАО также опосредован брадикинином, но гиперпродукция брадикинина вызвана активацией фибринолитической системы [6].
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-HAE) — функциональные мутации гена пока не установлены.

Диагноз НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора устанавливается при нормальном значении С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом.

Безусловно, ангиоотек является главным симптомом НАО, но он может ассоциироваться с другими проявлениями, такими как абдоминальные атаки и продромальные симптомы: беспокойство, усталость, раздражение, МЭ и др. Среди предвестников НАО главный специфический признак — МЭ. Она впервые была описана E. Dinckelecker в 1882 г. [7]. МЭ представляет собой ретикулярную или кольцеобразную незудящую эритему, преимущественно локализирующуюся

на верхней половине туловища, которая может предшествовать или сопутствовать ангиоотеку, но может появляться самостоятельно [8]. Этот тип сыпи также может быть ассоциирован с ревматическими заболеваниями [9]. МЭ отличается от крапивницы, которая, как правило, сопровождается зудом, носит преходящий распространенный характер, состоит из уртикарных волдырей, возвышающихся над кожей. Точный механизм МЭ неизвестен, однако предполагается, что он опосредован брадикинином, что подтверждалось обнаружением гранул брадикинина в кожных биоптатах [10]. Традиционная антиаллергическая терапия (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, эпинефрин) неэффективна при МЭ, сочетанной с НАО. Имеются единичные сообщения об успешном лечении МЭ антагонистом В2-брадикининовых рецепторов икатибантом [11].

Представляем клиническое наблюдение пациентки с НАО и редким продромальным симптомом, МЭ, у которой постановка правильного диагноза была отсрочена на 6 лет.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 34 года, наблюдается нами с 2018 г.

Жалобы: отеки верхних и нижних конечностей, возникающие без видимой причины; появление на коже в разных частях тела кольцевидных высыпаний без волдырей; периодически острые боли в животе.

Анамнез болезни. Страдает ангиоотеками с 26 лет (с 2012 г.). В I триместре беременности, закончившейся замершим плодом, впервые возникли отеки мягких тканей верхних и нижних конечностей (рис. 1). Характер отеков — плотные, медленно проходящие (в течение 2–5 сут), не сопровождаются покраснением и зудом, а вызывают чувство распирания и боли, резистентные к глюкокортикоидам и антигистаминным препаратам. Первоначально отеки возникали 2–3 раза в год. Ставили диагноз «Аллергия неясной этиологии». Ухудшение состояния с 32 лет (июнь 2018 г.), после назначения гинекологом пероральных контрацептивов, когда отеки стали возникать без видимой причины еженедельно, проходили самостоятельно в течение 2–5 сут, антигистаминные препараты были неэффективны, незначительный положительный эффект от глюкокортикоидов.

С 2018 г. на фоне регулярного применения контрацептивов стала отмечать появление не зудящих, без возвышений над кожей, кольцевидных высыпаний («разводов», по словам пациентки), которые возникали спонтанно или предшествовали развитию отеков (см. рис. 1). Обращалась к нескольким дерматологам, которые расценивали состояние как крапив-



Рис. 1. Клинические проявления НАО: отек кисти (А), области колена (В), МЭ (С)

ницу либо как аллергический дерматит. Проводимая терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами была малоэффективной. В 2018 г. перенесла 3 эпизода интенсивных абдоминальных болей, сопровождаемых рвотой. С последним приступом была госпитализирована в хирургическое отделение стационара, но была впоследствии выписана, так как при тщательном обследовании (анализ крови, УЗИ брюшной полости, гастроскопия) данных за острый живот не получено, симптомы регрессировали самостоятельно. Была рекомендована консультация аллерголога.

Семейный анамнез: мама пациентки страдает подобными отеками с молодости. Попытки обращения к врачам не принесли желаемого эффекта. Далее к врачам не обращалась, дожидаясь самостоятельного разрешения отеков.

Результаты обследования: общий IgE 19 МЕ/мл (норма <100 МЕ/мл), С3 компонент комплемента 1,08 г/л (норма 0,83–1,93 г/л), С4 компонент комплемента 0,08 г/л (норма 0,15–0,57 г/л), активность С1-ингибитора комплемента 28,43% (норма 70–130%), концентрация С1-ингибитора комплемента 5,4 мг/дл (норма 23–41 мг/дл).

Генетическое исследование. У пациентки, ее мамы и ее сына обнаружена миссенс-мутация в 7-м экзоне гена *SERPING1* (*C1NH*) (рис. 2). Нуклеотидная замена g. 15379C>T является патогенной и приводит к замене аминокислоты пролин на лейцин в 399-м положении (Pro399Leu) в последовательности белка согласно ресурсу HAEdb (<http://hae.enzim.hu/>). Все три члена семьи являются гетерозиготными носителями данного полиморфизма. Видно, что патогенный вариант присутствует в гетерозиготном состоянии. Справа приведена та же последовательность, полученная в результате секвенирования генетического материала мужа пациентки. Из рисунка видно, что у мужа данный полиморфизм отсутствует.

На рисунке 3 изображено генеалогическое древо данной семьи, где стрелкой отмечен пробанд (мама пациентки), а закрашенные наполовину фигуры соответствуют носителям мутации в гетерозиготном состоянии.

Диагноз: D 84.1 Наследственный ангиоотек I типа (первичный иммунодефицит).

С начала заболевания прошло 6 лет, прежде чем был поставлен корректный диагноз.

Динамическое наблюдение. Даны рекомендации по отказу от приема оральных контрацептивов. Пациентка была внесена в Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями [12]. В феврале 2019 г. с целью купирования острого ангиоотека в стационаре вводился плазменный С1-ингибитор в дозе 1000 мг внутривенно капельно, с последующим регрессом ангиоотека в течение 3 ч. С учетом отдаленного проживания пациентки в области с целью долговременной профилактики был рекомендован прием транексамовой кислоты по 1 г 3 р/сут (от приема препарата пациентка воздержалась). В 2019 г. ангиоотек возникал 5 раз (дважды отек рук и трижды отек живота). Отекам предшествовала МЭ. В 2020 г.: в январе — отек живота и спины, прошел самостоятельно; в феврале — массивный отек рук, ног и живота. Для купирования эпизода самостоятельно использовала икатибант в дозе 30 мг подкожно, отек был купирован в течение 3 ч. Отмечала местную реакцию в виде выраженной болезненности в месте инъекции. В мае 2020 г. возникла распространенная МЭ и появились боли внизу живота. Был самостоятельно введен икатибант 30 мг подкожно. Через 30 мин МЭ регрессировала. Введение было менее болезненным, ангиоотек не последовало.

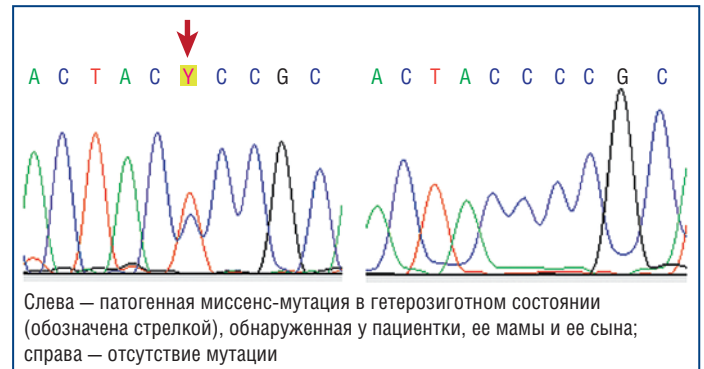


Рис. 2. Результаты секвенирования 7-го экзона гена *SERPING1*, проведенного для членов семьи пациентки

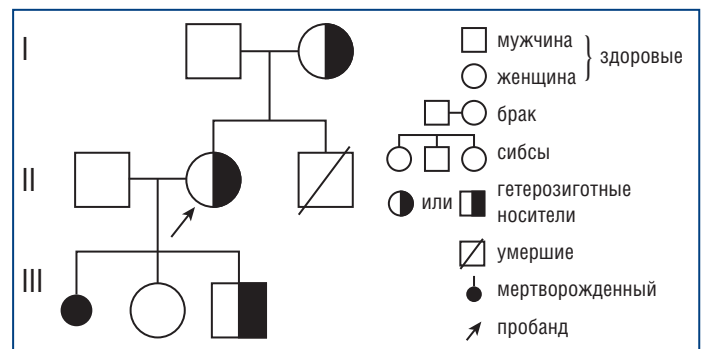


Рис. 3. Генеалогическое древо описываемой семьи

Обсуждение

У пациентки представлены все диагностические критерии, позволяющие сформулировать диагноз НАО I типа:

- ♦ **большие клинические критерии:** наличие рецидивирующих невоспалительных отеков, без крапивницы, сохраняющихся более 12 ч, разрешающаяся самостоятельно абдоминальная боль и/или рецидивирующие отеки гортани;
- ♦ **малые критерии:** наличие у кровных родственников (матери пробанда), рецидивирующих отеков или абдоминальных болей и/или отеков гортани;
- ♦ **лабораторные критерии:** низкие уровни С4 компонента комплемента, С1-ингибитора (количественное снижение и нарушение функции), мутация в гене *SERPING1*.

Особенностью наблюдения является эстроген-зависимый характер отеков (дебют во время беременности, прием пероральных контрацептивов) и наличие МЭ. Вероятно, трудности в дифференциальной диагностике кожного синдрома, неосведомленность практикующих врачей в отношении клинических проявлений МЭ отсрочили правильную постановку диагноза. Этот факт подтверждают зарубежные исследователи: в Дании в случае сочетания НАО и МЭ диагноз запаздывает на 2 года [13].

Лечение НАО направлено на предотвращение фатального исхода и улучшение качества жизни. Методы терапии ориентированы на купирование острых симптомов и предотвращение развития атак, предусматривая долгосрочную и краткосрочную профилактику [14]. В представленном клиническом наблюдении назначению аттенуированных андрогенов молодой женщине неприемлемо, а от приема антифибринолитиков или самостоятельной внутривенной инфузии С1-ингибитора пациентка отказалась. Введение антагониста В2-рецепторов брадикинина (икатибанта) способствовало быстрому разрешению МЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности в дифференциальной диагностике ангиоотек и МЭ, как правило, не позволяют правильно и своевременно поставить диагноз. В нашем наблюдении отсрочка правильного диагноза составила 6 лет. По данным зарубежных авторов, в датской популяции правильный диагноз ставился спустя 2–11 лет от дебюта [13]. Для постановки правильного диагноза необходимо тщательно собирать анамнез, в том числе аллергологический и фармакологический, проводить детальный клинический осмотр, использовать все возможности лабораторной диагностики и генетических исследований.

Практикующие врачи должны быть осведомлены обо всех клинических проявлениях НАО, включая продромальные симптомы, такие как МЭ, а также о возможностях современной диагностики и эффективной терапии.

Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Volnukhin V.A. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. М.: Business Express; 2016 (in Russ.).]
2. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. Lancet. 2012;379(9814):474–481.

3. Федеральные клинические рекомендации. Наследственный ангиоотек (НАО). М.; 2019. [Federal clinical guidelines. Hereditary angioedema (HAE). М.; 2019 (in Russ.).]
4. Bork K., Wulff K., Hardt J. et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(1):129–134. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.038.
5. Bafunno V., Firinu D., D'Apollito M. et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):1009–1017. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.020.
6. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy. 2018;73(2):442–450. DOI: 10.1111/all.13270.
7. Dinkelacker E. Ueber acutes Oedem: dissertation. Kiel; 1882.
8. Farkas H., Harmat G., Fáy A. et al. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. Acta Derm Venereol. 2001;81(5):376–377. DOI: 10.1080/000155501317140188.
9. White J.W. Jr. Gyrate erythema. Dermatol Clin. 1985;3(1):129–139. PMID: 3912086.
10. Starr J.C., Brasher G.W., Rao A., Posey D. Erythema marginatum and hereditary angioedema. South Med J. 2004;97(10):948–950. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000140850.22535.FA.
11. Bygum A., Broesby-Olsen S. Rapid resolution of erythema marginatum after icatibant in acquired angioedema. Acta Derm Venereol. 2011;91(2):185–186. DOI: 10.2340/00015555-1055.
12. Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (РПИДС) (Электронный ресурс.) URL: <http://naepid-reg.ru/> (дата обращения: 25.01.2022). [Register of patients with primary immunodeficiency conditions. (Electronic resource.) URL: <http://naepid-reg.ru/> (access date: 01.25.2022) (in Russ.).]
13. Rasmussen E.R., de Freitas P.V., Bygum A. Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. Acta Derm Venereol. 2016;96(3):373–376. DOI: 10.2340/00015555-2233.
14. Longhurst H.J., Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80(7):391–398. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.7.391.



ФГБНУ НИИВС
им. И.И. Мечникова

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

COVID-19

14–15
МАРТА
2023

ЭКСПЕРТНЫЙ ОПЫТ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ.
ВСЕ О ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ,
РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ
ВЕСЕННЯЯ СЕССИЯ



Место проведения:
Москва, Новый Арбат, 36

Гидраденит супаратива / акне инверса. Критерии диагностики, современная терапия

Д.м.н. Ю.А. Галлямова, А.С. Кравченко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященной тяжелому заболеванию — гидрадениту супаратива / акне инверса (ГС/АИ). Подробно рассмотрены вопросы его современной диагностики, классификации и терапии. Несмотря на многолетнее изучение проблемы, на сегодняшний день не выработан единый подход к лечению ГС/АИ, характеризующегося длительным торпидным течением с труднодостижимыми ремиссиями. Данная статья адресована практикующим врачам с целью помочь в дифференциальной диагностике и определении степени тяжести этого заболевания. Описаны основные клинические дифференциально-диагностические критерии ГС/АИ, так как диагноз по-прежнему ставится на основании клинической картины, а не гистологической картины — ввиду отсутствия специфических изменений в последней. На основании данных современной литературы проанализированы различные подходы к лечению, предусматривающему использование различных групп препаратов: антибиотиков, ретиноидов, кортикостероидов, цитостатиков и биологических препаратов в зависимости от тяжести ГС/АИ и ответа на проводимое лечение. Отмечены противоречия в оценке эффективности ряда препаратов и недостаточная убедительность данных в пользу использования различных типов лазеров. Обозначены основные направления современных исследований патогенеза заболевания, которые могут открыть новые возможности его терапии.

Ключевые слова: гидраденит супаратива, инверсные акне, конглобатные акне, синдром фолликулярной окклюзии, пилонидальная киста.

Для цитирования: Галлямова Ю.А., Кравченко А.С. Гидраденит супаратива / акне инверса. Критерии диагностики, современная терапия. РМЖ. 2022;8:43–47.

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (acne inversa). Diagnostic criteria, modern therapy
Yu.A. Gallyamova, A.S. Kravchenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article presents a literature review devoted to a serious disease — hidradenitis suppurativa (acne inversa) (HS/AI), which modern diagnosis, classification and therapy are considered in detail. Despite the long-term study of the problem, there is no integrated approach to the treatment of HS/AI, characterized by a long-lasting torpid course with difficult achievement of remissions. This article is addressed to medical practitioners in order to help in the differential diagnosis and determination of the disease severity. The article also describes the main clinical differential diagnostic criteria of HS/AI, since the diagnosis is still made on the basis of the clinical picture (not the histological), due to the absence of specific changes in the latter. Based on the modern literature data, various treatment approaches concerning the use of various drug groups (antibiotics, retinoids, corticosteroids, cytostatics and biological drugs) are analyzed, depending on the severity of HS/AI and the response to treatment. Contradictions in the efficacy evaluation of a number of drugs and insufficient evidence in favor of using different laser types are also noted. The article outlines the main directions of modern research on the disease pathogenesis, which can open up new therapy possibilities.

Keywords: hidradenitis suppurativa, acne inversa, acne conglobate, follicular occlusion syndrome, pilonidal cyst.

For citation: Gallyamova Yu.A., Kravchenko A.S. Hidradenitis suppurativa (acne inversa). Diagnostic criteria, modern therapy. RMJ. 2022;8:43–47.

ВВЕДЕНИЕ

Гидраденит супаратива / акне инверса (ГС/АИ) — заболевание, известное ранее как синдром фолликулярной окклюзии. Этот термин был введен D.M. Pillsbury, W.B. Shelley и A.M. Kligman в 1956 г. [1]. Нынешнее название применяется с 2006 г., когда оно (после долгого периода путаницы в терминологии) было утверждено на 1-й Международной конференции по ГС/АИ в Дессау (Германия).

По разным данным, распространенность заболевания в мире колеблется от 1% до 4%. Женщины подвержены ГС/АИ в 3 раза чаще, чем мужчины [2, 3].

Долгое время процесс описывался в виде триады: конглобатные акне и инверсные акне, гидраденит и подрываю-

щий фолликулит или перифолликулит головы [4]. И только в 1975 г. был описан четвертый компонент — пилонидальная киста [1]. Все проявления на коже, несмотря на разную локализацию, характеризуются общим патогенезом и сходными гистопатологическими изменениями, в основе которых лежит фолликулярная гиперкератинизация.

Этиология и патогенез ГС/АИ на сегодняшний день до конца не изучены, поэтому современная медицина не способна представить универсальный протокол лечения таких пациентов.

В основе патогенеза заболевания лежит окклюзия волосяных фолликулов, которая в 30–40% случаев обусловлена генетической предрасположенностью к акне

[5], гиперкератинизацией и образованием лимфогистиоцитарного воспаления с гранулематозной реакцией. Только в небольшой части случаев (в 4 из 12) наблюдалось воспаление в апокриновых железах, сопровождавшееся воспалением вокруг эккринных желез, волосяных фолликулов и структур, выстланных эпителием. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что структуры, выстланные плоским эпителием, вероятно, представляют собой аномальные расширенные волосяные фолликулы, являются более постоянной диагностической особенностью при гнойном гидрадените, чем при воспалении апокриновых желез, которое, по-видимому, является вторичным явлением [6]. Фолликулярная окклюзия приводит к растяжению и разрыву фолликулов с выходом содержимого в окружающую дерму, что способствует миграции нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления [7–9], формируя воспалительный инфильтрат с последующим образованием рубцовой ткани [10].

Общепризнанным является тот факт, что бактерии не влияют на развитие заболевания, но вторичная бактериальная инфекция поддерживает воспалительный процесс и способствует рецидивированию [11].

Гистологическая картина при ГС/АИ не имеет специфических критериев. Поэтому в современной дерматологии до сих пор диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания. При патоморфологическом исследовании на ранних стадиях обнаруживают фолликулярную окклюзию с наличием или отсутствием воспаления, фолликулярные кисты, уменьшение объема сальной железы, гиперплазию, нейтрофильные абсцессы [6]. В тяжелых случаях обнаруживают В-клетки и плазматические клетки в псевдофолликулах, абсцессах и пазухах, окруженные хроническим воспалительным инфильтратом, с наличием гистиоцитов и гигантских клеток, а также большое количество грануляционной ткани [12].

Локализации процесса, путаница в терминологии и отсутствие специфических гистологических изменений часто являются причинами неправильной диагностики — дерматологи ориентируются в описании клинической картины только на проявление воспалительного процесса, упуская из виду распространенность высыпаний и формирование абсцессов. Результатом этого являются ошибочные диагнозы: гидраденит или вульгарные акне, что влечет за собой отсутствие терапевтического успеха.

Дебютирует ГС/АИ, как правило, после полового созревания с небольших красных плотных папул или, реже, пустул, которые, постепенно увеличиваясь в размерах, сливаются с окружающими тканями. Постепенно дерматоз трансформируется в хронический воспалительный рецидивирующий процесс с наличием псевдокомедонов, болезненных папул, расположенных в глубоких слоях кожи, с тенденцией к формированию абсцессов, сливающихся в синусы, и с разрешением процесса в рубцы [2–5]. Несомненно, внешне процесс может напоминать вульгарные акне или гидраденит (в зависимости от локализации высыпаний), особенно в самом начале развития, а с учетом возраста пациентов в большинстве случаев такие высыпания определяются как юношеские акне.

Однако высыпания при ГС/АИ связаны с апокриновыми потовыми железами и кроме лица имеют другие типичные места локализации — это преимущественно подмышечная, паховая и аногенитальная области. Также отмечены случаи ГС/АИ в области живота. У женщин заболевание ча-



Рис. 1. Высыпания в подмышечной области и на спине у пациента с диагнозом «гидраденит суппуратива / акне инверса»

сто развивается в грудной складке, в области промежности, у мужчин — в анальной зоне [8, 13]. Внимание дерматолога может привлечь также то, что содержимое элементов не эвакуируется, а остается внутридермально в виде округлых подкожных образований [14, 15] (рис. 1, 2).

По мере нарастания кожной симптоматики присоединяются общие симптомы. Пациенты жалуются на боль, жжение, обильное потоотделение, слабость, в тяжелых случаях — на невозможность ходить или сидеть, а также на неприятный запах. Такое состояние может продолжаться в течение длительного времени, и, что важно отметить, отсутствует положительная реакция на терапию антибиотиками [5, 16, 17].

Диагностика ГС/АИ

Критерии диагностики заболевания утверждены на 2-м Международном симпозиуме по ГС/АИ (Second International Hidradenitis suppurativa research symposium, 2009). Для постановки диагноза необходимо наличие трех обязательных критериев [18]:

1. Поражения: в начальных стадиях заболевания — глубокие болезненные узлы, абсцессы, дренирующие синусы, рубцы. Вторичные поражения — открытые комедоны по типу «надгробий».
2. Локализация: подмышечная, паховая, анальная области, область промежности, область живота.
3. Хроническое течение с наличием рецидивов.

Проводя дифференциальную диагностику, в первую очередь следует обратить внимание на нетипичные для вульгарных акне места локализации (см. диагностические критерии). Подкрепляет диагноз ГС/АИ отсутствие положительной динамики в ответ на антибиотикотерапию.

При отсутствии высыпаний на лице и дифференциальной диагностике с гидраденитом внимание дерматолога привлечет наличие дренирующих синусов, рубцов, открытых комедонов по типу «надгробий» и локализация не только в подмышечных областях. Немаловажным также является наличие постоянных рецидивов при ГС/АИ.

При дифференциальной диагностике с фурункулом, карбункулом, фолликулярной пиодермией необходимо учитывать характер высыпаний. При ГС/АИ кроме воспалительных элементов, которые, как правило, без хирургического вмешательства самостоятельно не вскрываются, еще



Рис. 2. Формирование абсцессов и рубцов на волосистой части головы, в паху и подмышечных областях у пациента с диагнозом «гидраденит супаратива / акне инверса»

присутствуют и макрокомедоны. Дополнительным ориентиром является симметричность высыпаний, характерная для ГС/АИ.

Лечение ГС/АИ

Лечение ГС/АИ требует комплексного подхода, который должен включать немедикаментозные и медикаментозные пути решения проблемы. Необходимо обращать внимание на образ жизни пациента и вредные привычки. Очень большую роль в достижении успеха терапии играют контроль массы тела и отказ от курения.

В.С. Melnik, С.С. Zouboulis опубликовали результаты наблюдения, свидетельствующие о том, что у женщин, страдающих ГС/АИ, отмечается высокая чувствительность к андрогенам [19], поэтому препараты, содержащие андрогены, необходимо исключать из терапии [20]. Внимание пациентов необходимо акцентировать на трех важных фактах. Во-первых, доказано, что на образование фолликулярной окклюзии влияет никотин, вследствие этого у курильщиков заболевание протекает в более тяжелой форме [21]. Во-вторых, ухудшению процесса способствует механическая травматизация высыпаний самими пациентами с последующим более глубоким инфицированием [22]. В-третьих, установлена прямая корреляция между метаболическим синдромом и тяжестью течения ГС/АИ, поэтому всем больным с лишним весом рекомендуется его снижать [21]. Согласно систематическому обзору научной группы альянса ГС/АИ снижение веса (у пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м²) с высоким уровнем доказательности способствует уменьшению тяжести заболевания в долгосрочной перспективе [22]. В когортном исследовании, проведенном в Дании, установлено, что возвращение к нормальному весу до полового созревания снижает риск возникновения заболевания до уровня заболеваемости у детей без избыточного веса [22].

Из-за частого сочетания ГС/АИ с болезнью Крона и/или локализации в перинальной области пациента необходимо обследовать у гастроэнтеролога и проктолога [14].

При выборе тактики лечения ГС/АИ практикующим врачам рекомендуется ориентироваться на классификацию этого заболевания, разработанную Н.И. Hurley в 1989 г.

[9, 19]. Существуют и другие классификации (Sartorius score, the Hidradenitis Suppurativa Severity Index, Physician Global Assessment), но они в основном применяются в клинических научных исследованиях [9].

Согласно классификации Hurley выделяют три стадии заболевания:

I — наличие одного или нескольких изолированных абсцессов без рубцов или пазух.

II — наличие рецидивирующих абсцессов, локализуемых более чем в одной анатомической области. Формирование синусовых ходов.

III — наличие обширных абсцессов с множеством взаимосвязанных пазух, приводящих к формированию рубцов.

Тактика терапии зависит от стадии патологического процесса. При I–II стадиях вполне возможно обойтись наружными средствами, в то время как III стадия заболевания рассматривается как показание к биологической терапии [23–25].

Согласно данным современной литературы препаратами первой линии являются антибиотики и стероидные средства на фоне хирургического дренирования гнойных полостей. Согласно рекомендациям European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inverse, клиндамицин — единственный антибиотик, рекомендуемый для местного применения [9]. У пациентов с I–II стадией ГС/АИ по Херли возможно местное применение клиндамицина 1%, особенно при отсутствии абсцессов [9]. При наличии нескольких поражений и частых обострений может быть рассмотрена терапевтическая группа системных тетрациклинов [26]. Альтернативным вариантом может быть тройной режим приема рифампицина (10 мг/кг 1 р/сут), моксифлоксацина (400 мг 1 р/сут) и метронидазола (500 мг 3 р/сут) в течение 12 нед. с прекращением приема метронидазола через 6 нед. Пациентам со II–III стадией ГС/АИ, у которых имеется несколько активных поражений, следует сразу назначать системный клиндамицин и рифампицин (300 мг 2 р/сут) [27–29]. Антибактериальные препараты оказывают противовоспалительное действие и подавляют рост вторичной бактериальной флоры. Большое значение в терапии имеют высокая дозировка и продолжительная длительность приема препаратов. Схемы лечения системными тетрациклинами

и клиндамицином, рекомендуемые при гнойничковых заболеваниях кожи, не дают результата при ГС/АИ, что служит дополнительным дифференциально-диагностическим признаком.

Хорошие результаты наблюдаются при применении в качестве эксфолианта резорцинола 15% 2 р/сут. Его используют как в качестве монотерапии, так и совместно с другими средствами, в зависимости от степени и глубины поражения. Резорцинол обладает кератолитическим, анти-септическим действием, а также подавляет зуд [30].

Отдельные авторы предлагают совместное использование метронидазола 400 мг 2 р/сут и клиндамицина 600 мг 3 р/сут внутривенно в течение 2 нед. [31].

Кортикостероидные препараты также являются неотъемлемой частью лечения этого сложного заболевания. Препараты данной группы назначают с целью уменьшения выраженности воспаления. Для системной терапии используется введение триамценолона ацетонида непосредственно в образования [32] или прием внутрь гидрокортизона, дексаметазона, преднизолона. Длительность терапии составляет 7–14 дней [33].

Поскольку имеются наблюдения, подтверждающие взаимосвязь ГС/АИ и повышенной чувствительности к андрогенам [19], оправдано назначение антиандрогенов (ципротерон ацетат, эстрогены, финастерид) [34, 35].

В отношении других препаратов, в частности цитостатиков, имеется меньше публикаций, но в ряде случаев отмечена успешная терапия циклоспорином [36–38].

В современной литературе нет единого взгляда на применение метотрексата в терапии ГС/АИ. В раннем исследовании, проведенном в 2002 г. G.V. Jemec [39], метотрексат использовался в качестве монотерапии на период от 6 нед. до 6 мес., автор отметил ограниченную эффективность препарата при данной патологии. Однако, несмотря на отсутствие эффекта от метотрексата, некоторые исследователи утверждают, что его добавление в низких дозах к терапии биологическими препаратами необходимо с целью предотвращения нейтрализации аутоантител, что предупреждает развитие вторичной резистентности к биологической терапии [9, 40]. Оправдано назначение метотрексата также и при наличии у пациентов с ГС/АИ сопутствующих ревматологических заболеваний [9]. Более поздние исследования, проведенные P. Kozub et al. [41], продемонстрировали, что метотрексат неэффективен ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с инфликсимабом. Авторы доказали, что метотрексат не увеличивает клиническую эффективность инфликсимаба [41].

Противоречивость данных об эффективности терапии метотрексатом обсуждается до сих пор. Патогенетически механизм развития заболевания связан с дисфункцией Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17-го типа, что приводит к повышению уровня ИЛ-17А и ИЛ-6, запуская тем самым каскад воспалительных реакций. В данном случае терапевтическое действие метотрексата связано с подавлением Т-хелперов 17-го типа за счет изменения уровней активности и скорости созревания дендритных клеток и Т-лимфоцитов [42]. Однако в литературе нет достаточного количества примеров, когда терапия метотрексатом улучшала течение ГС/АИ [43].

Изотретиноин при данном заболевании может быть неэффективен, поскольку в основе патогенеза заболевания лежит окклюзия волосяных фолликулов с гиперкератинизацией и последующее иммунное воспаление с вовлечени-

ем в процесс CD3/CD8 и естественных киллеров (NK-клеток). Была обнаружена отрицательная корреляция между длительностью течения заболевания и процентом NK-клеток, также отмечено увеличение содержания фактора некроза опухоли α и ИЛ-6 [7]. Современные исследования также подтверждают низкую эффективность изотретиноина: около 60% пациентов не реагировали на лечение, а у 13% наблюдались рецидивы [44, 45].

Однако более современный препарат из класса ретиноидов — алитретиноин в дозе 10 мг/сут в течение 2 мес. с последующей поддерживающей дозой 20 мг, согласно данным [46], вызвал стойкую ремиссию у большинства больных. Данное противоречие можно объяснить тем, что алитретиноин (9-цис-агонист ретиноевой и пан-ретиноевой кислот) — новый системный препарат из группы ретиноидов, обладающий противоопухолевой активностью.

Несмотря на многочисленные работы, представленные в мировой литературе, лечение ГС/АИ является очень сложной задачей, ремиссия непродолжительная, составляет менее 1 года или полностью отсутствует, последующие рецидивы приводят к инвалидизации пациента.

Хирургическое вмешательство (либо простое иссечение поврежденных тканей, либо полное местное иссечение с последующей пересадкой кожи) является важной частью ведения таких пациентов и применяется при II–III стадиях заболевания. Важно не только вскрытие воспалительных элементов, но и их дренирование и иссечение дивертикул, как правило, располагающихся глубже основного воспалительного очага [9, 47]. Пациенты с ГС/АИ I–II стадии не нуждаются в хирургических вмешательствах [9].

Встречаются практические рекомендации по применению лазеров при ГС/АИ: carbon dioxide laser [48], NG:Yag laser [49], IPL [50], но наблюдений еще недостаточно, чтобы делать окончательные выводы.

Что касается биологической терапии, то анти-TNF α моноклональные антитела — инфликсимаб и адалимумаб показаны пациентам с III стадией ГС/АИ [9].

Впервые применили адалимумаб у 3 пациентов A.A. Navarini, R.M. Trueb в 2010 г. Все пациенты ранее получали изотретиноин в комбинации с антибиотиком, без эффекта. Применение адалимумаба позволило устранить клинические симптомы и субъективные ощущения. Однако после отмены биологической терапии клинические проявления начали возвращаться, и пациентам назначили повторный курс биологической терапии [51].

В противовес этому исследованию, эффективность адалимумаба доказана в проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 800 больных, что позволило в дальнейшем включить ГС/АИ в перечень показаний для терапии адалимумабом [52, 53].

Адалимумаб следует рассматривать в качестве биологического агента первого выбора при ГС средней/тяжелой степени после неуспешного применения традиционных методов лечения, за которыми следуют инфликсимаб, устекинумаб и анакинра в качестве препаратов второй и третьей линии терапии соответственно [54].

В литературе имеются доказательства эффективности инфликсимаба у 30-летнего пациента с предшествующим неэффективным курсом терапии рифампицином 300 мг/сут, преднизолоном 50 мг/сут и изотретиноином 30 мг/сут. У данного пациента уже после первого введения инфликсимаба наблюдалось значительное уменьшение выраженности воспалительного процесса и снижение болевых ощущений [23].

Положительные результаты также продемонстрированы при лечении другими биологическими препаратами — этанерцептом и устекинумабом [24, 25]. Таким образом, можно сделать выводы, что биологические препараты демонстрируют эффективность у пациентов с ГС/АИ, и поиски оптимальной биологической терапии продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидраденит суппуратива / акне инверса до сих пор является загадкой дерматологии. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, остаются неясными многие вопросы. Среди них — важный вопрос тактики терапии пациентов с уже сформированной резистентностью к антибиотикам и противопоказаниями к адалимумабу или другим биологическим методам лечения.

Появляются новые теории, которые принципиально меняют концепцию патогенеза, о котором шла речь выше. Два исследования продемонстрировали наличие биопленки в очагах, в основном при тяжелых формах, что объясняет постоянные рецидивы в предыдущих рубцах. Эти данные свидетельствуют о патогенной роли изолированной флоры, вводя новую концепцию болезни — «хозяин — микробиом». Вместо аутовоспалительного процесса с неясным механизмом ГС/АИ можно рассматривать как аутоинфекционный из-за кожной иммунной дисрегуляции. Эта дисрегуляция позволяет аномальной бактериальной инфекции пролиферировать на фоне неадекватной гипервоспалительной реакции вместо эвакуации бактерий из дермы [51].

Эта теория может открыть возможности для разработки новых методов лечения ГС/АИ. Остается еще много вопросов, на которые нужно ответить. В частности, способствует ли ранний микробный сдвиг окклюзии фолликулов? Может ли потеря «микробного щита» быть частично восстановлена посредством иммуномодуляции или трансплантации микробиоты, как это исследовалось при воспалительных заболеваниях кишечника? Экспериментальные исследования в этом направлении уже ведутся, что позволит в скором времени получить более определенные ответы.

Литература

1. McMichael A., Sanchez D.G., Kelly P. Folliculitis and the follicular occlusion tetrad. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., eds. *Dermatology*. 2nd ed. New York: Mosby; 2008:517–530.
2. Zouboulis C.C., Tsatsou F. Disorders of the apocrine sweat glands. In: Goldsmith L.A., Katz S.I., Cilchrest B.A., et al., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2012:947–959.
3. Parks R.W., Parks T.G. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl*. 1997;79(2):83–89. PMID: 9135232.
4. Vasanth V., Chandrashekar B.S. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):491–493. DOI: 10.4103/2229-5178.142517.
5. Von der Werth J.M., Williams H.C. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):389–392. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x.
6. Yu C.C., Cook M.G. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):763–769. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06264.x.
7. Giamarellos-Bourboulis E.J., Antonopoulou A., Petropoulou C. et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):51–56. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07556.x.
8. Kurzen H., Kurokawa I., Jemec G.B. et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2008;17(5):455–456; discussion 457–472. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00712_1.x.
9. Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L. et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–644. DOI: 10.1111/jdv.12966.
10. Gniadecki R., Jemec G.B. Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2004;13(6):361–363. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2004.00166.x.

11. Slade D.E., Powell B.W., Mortimer P.S. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg*. 2003;56(5):451–461. DOI: 10.1016/s0007-1226(03)00177-2.
12. Von Laffert M., Stadie V., Wohlrab J., Marsch W.C. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367–371. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10034.x.
13. Fimmel S., Zouboulis C.C. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010;2(1):9–16. DOI: 10.4161/derm.2.1.12490.
14. Van der Zee H.H., van der Woude C.J., Florencia E.F., Prens E.P. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):195–197. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09430.x.
15. Wolkenstein P., Loundou A., Barrau K. et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):621–623. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.08.061.
16. Jemec G.B., Heidenheim M., Nielsen N.H. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):191–194. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90321-7.
17. Onderdijk A.J., van der Zee H.H., Esmann S. et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):473–478. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x.
18. Diagnostic Criteria. Second International HS Research Symposium 2009. San Francisco: Hidradenitis Suppurativa Foundation, Inc.; 2009.
19. Melnik B.C., Zouboulis C.C. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol*. 2013;22(5):311–315. DOI: 10.1111/exd.121.
20. Danby F.W. Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol*. 2013;22(7):505–506. DOI: 10.1111/exd.12180.
21. Sartorius K., Emtestam L., Jemec G.B., Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831–839. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x.
22. De Winter K., van der Zee H.H., Prens E.P. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2012;21(3):176–177. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01443.x.
23. Wollina U., Gemmeke A., Koch A. Dissecting Cellulitis of the Scalp Responding to Intravenous Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(4):36–39. PMID: 22708007.
24. Gulliver W.P., Jemec G.B., Baker K.A. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):911–914. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04123.x.
25. Adams D.R., Yankura J.A., Fogelberg A.C., Anderson B.E. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):501–504. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.72.
26. Jemec G.B., Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):971–974. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70272-5.
27. Gener G., Canoui-Poitrine F., Revuz J.E. et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009;219(2):148–154. DOI: 10.1159/000228334.
28. Hassan G.A.A., Mesned R.K.A., Ajlan A.M.A. Dissecting cellulitis of the scalp treated with Rifampicin and Clindamycin: Case report. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016(Suppl):7:7. DOI: 10.4172/2155-9554.C1.045.
29. Garelli V., Didona D., Paolino G. et al. Dissecting cellulitis: responding to topical steroid and oral clindamycin. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(3):324–325. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05296-2.
30. Boer J., Jemec G.B. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36–40. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03377.x.
31. Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiotics (metronidazole plus clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):318–320. DOI: 10.4103/0019-5154.82492.
32. Nybæk H., Jemec G.B.E. Immunosuppressive Therapy in Hidradenitis Suppurativa. In: Jemec G.B.E., Revuz J., Leyden J., eds. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 138–140.
33. Danto J.L. Preliminary studies of the effect of hydrocortisone on hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 1958;31(6):299–300. DOI: 10.1038/jid.1958.124.
34. Sawers R.S., Randall V.A., Ebling F.J. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):269–274. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05741.x.
35. Joseph M.A., Jayaseelan E., Ganapathi B., Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(2):75–78. DOI: 10.1080/09546630510031403.
36. Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J. et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990;126(3):339–350. PMID: 2178558.
37. Rose R.F., Goodfield M.J., Clark S.M. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral cyclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):154–155. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01983.x.
38. Anderson M.D., Zauli S., Bettoli V. et al. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa-A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):247–250. DOI: 10.3109/09546634.2015.1088128.
39. Jemec G.B. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):528–529. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.11125.x.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи

Профессор Н.Н. Потехаев^{1,2}, к.м.н. О.Б. Борзых³, д.м.н. Е.И. Карпова¹, профессор М.М. Петрова³, профессор Н.А. Шнайдер^{3,4}, к.м.н. О.М. Демина¹, д.м.н. М.А. Затолокина⁵

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

³ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

⁴ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵Курский государственный медицинский университет, Курск

РЕЗЮМЕ

С увеличением общей продолжительности жизни повышается необходимость длительного поддержания физиологических функций органов, в том числе и кожи. Кожа является не только защитным барьером для внутренних органов, но и источником информации о здоровье и возрасте человека для окружающих, таким образом проявляется ее социальная функция. В связи с этим неудивительно, что число эстетических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений кожи, неуклонно растет во всем мире. Появляются все новые и новые методики, обещающие грандиозные результаты. Разные методики эстетической медицины реализуют свои омолаживающие эффекты через различные механизмы. Для реальной оценки результативности процедур недостаточно лишь «шкалы удовлетворенности пациента» (GAIS). Необходимо понимать изменения, которые происходят на тканевом, клеточном и даже молекулярном уровне. Для назначения комплексного лечения инволюционных изменений кожи косметологу и дерматологу необходимо понимать патогенетические аспекты старения кожи в сочетании с теми патогенетическими изменениями, которые происходят при применении тех или иных методов эстетической коррекции. Целью настоящего обзора стало объединение доступной информации относительно патогенетических изменений, происходящих при старении кожи с имеющейся информацией об эффектах основных методик, применяющихся в косметологии. Особое внимание уделено гистологическим, клеточным и молекулярным изменениям при применении биоревитализации и коллагеностимуляторов.

Ключевые слова: старение кожи, эстетическая медицина, омоложение, косметология, биоревитализация, коллагеностимуляторы, гиалуроновая кислота, коллаген.

Для цитирования: Потехаев Н.Н., Борзых О.Б., Карпова Е.И. и др. Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи. РМЖ. 2022;8:48–54.

ABSTRACT

Pathogenetic aspects concerning the usage of the main methods in aesthetic medicine for involutinal skin changes
N.N. Potekhaev^{1,2}, O.B. Borzykh³, E.I. Karpova¹, M.M. Petrova³, N.A. Schneider^{3,4}, O.M. Demina¹, M.A. Zatolokina⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Moscow Research and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow

³Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

⁵Kursk State Medical University, Kursk

With an increase in the total life expectancy, the need for long-term maintenance of the organ physiological functions, including the skin, increases too. The skin is not only a protective barrier for internal organs but also a source of information about a person's health and age for others. Thus, its social function is manifested. In this regard, it is not surprising that the number of aesthetic procedures aimed at correcting age-related skin changes is steadily growing worldwide. There are more and more new methods that promise grandiose results. Different methods of aesthetic medicine realize their rejuvenating effects through various mechanisms. Only the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) is not enough for a real evaluation of the procedure efficacy. It is necessary to understand the changes occurring at the tissue, cellular and even molecular level. In order to prescribe a comprehensive treatment of involutinal skin changes, a cosmetologist and a dermatologist need to understand the pathogenetic aspects of skin aging in combination with those pathogenetic changes that occur during using certain methods of aesthetic correction. The aim of this review was to combine the available information on pathogenetic changes during skin aging with the available information on the effects of the main techniques used in cosmetology. Special attention is paid to histological, cellular and molecular changes in the use of biorevitalization and collagen stimulators.

Keywords: skin aging, aesthetic medicine, rejuvenation, cosmetology, biorevitalization, collagen stimulators, hyaluronic acid, collagen.

For citation: Potekhaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I. et al. Pathogenetic aspects concerning the usage of the main methods in aesthetic medicine for involutinal skin changes. RMJ. 2022;8:48–54.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье кожи и ее красота считаются одними из основных факторов, отражающих общее благополучие и восприятие здоровья у людей [1]. Качество кожи при этом

влияет на эмоциональное здоровье, качество жизни, самовосприятие и взаимодействие с другими людьми [2]. Именно поэтому вопросы старения кожи и стратегии по борьбе со старением всегда остаются актуальными. Старение

кожи — это многофакторный процесс, характеризующийся нарушением тканевого и клеточного гомеостаза, потерей протеостаза, повышенным окислением белка, снижением иммунных возможностей для устранения старения, нарушением репарации ДНК и др. [3]. Механизмы старения кожи запускаются с момента рождения, при этом одновременно реализуются два процесса старения: внутреннее и внешнее. В результате внутреннего старения кожа становится тонкой, сухой, с мелкими морщинами, отмечается ее постепенная атрофия. Результат внешнего старения — грубые морщины, пигментация, телеангиоэктазии, потеря эластичности кожи, дряблость и грубость, что придает коже текстурированный внешний вид [4].

В эстетической косметологии существует множество методов коррекции инволюционных изменений кожи лица, но все ли методы основаны на патогенетических принципах противостояния старению кожи? Цель обзора: осветить основные методы коррекции возрастных изменений кожи с точки зрения патогенетических механизмов, с акцентом на наиболее популярные инъекционные методики, направленные на омоложение кожи.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

При старении происходят фенотипические изменения в клетках кожи, а также структурные и функциональные изменения в компонентах внеклеточного матрикса, таких как коллагены, фибриллины, эластин и протеогликаны, необходимые для обеспечения прочности на растяжение, эластичности и увлажнения кожи. В дерме снижается количество фибробластов, тучных клеток, происходит разрежение коллагеновых и эластических волокон. При биологическом старении уменьшается выработка проколлагена I типа, в результате происходит относительное повышение количества волокон коллагена III типа. При этом в молодой коже волокна коллагена плотно упакованы и упорядочены, а в состарившейся коже — фрагментированы и неравномерно распределены [5]. Также нарушается функционирование микроциркуляторного русла (эндотелиальная дисфункция как следствие снижения способности к ангиогенезу, аномальной экспрессии молекул адгезии и нарушения сосудорасширяющей функции).

При фотостарении уменьшение содержания коллагена I типа связано в первую очередь с повышением его деградации различными протеазами, которое так же, как и при биологическом старении, сопровождается увеличением относительного количества коллагена III типа [3]. Появление первых морщин связано с ослаблением связи между дермой и эпидермисом вследствие уменьшения выработки коллагена VII типа в дермо-эпидермальном соединении под действием УФ. Также характерным явлением является солнечный эластоз — накопление аномальной эластической ткани в дерме. УФ-облучение повышает экспрессию эластина и увеличение эластолиза, в результате происходит усиленное отложение укороченных эластических волокон [6].

Повышение ригидности (плотности) кожи отчасти может быть связано с тем, что сначала разрушаются самые тонкие коллагеновые волокна с сохранением толстых коллагеновых волокон в глубокой дерме, что обуславливает снижение сопротивления кожи на поверхности [3]. Возрастное изменение коллагеновой сети приводит к тому, что для фибробластов уменьшается количество участков адгезии,

в результате снижаются механотрансдукция и преднатяженность фибробластов, все это ведет к снижению синтетической активности фибробластов и повышению выработки матриксных металлопротеаз (ММП-1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 17, 26, 27) [7]. Также не стоит забывать, что с возрастом происходит качественное изменение гликозаминогликанов (ГАГ) в коже, в результате чего нарушается связка коллагеновые волокна — ГАГ, волокнистый и клеточный компоненты кожи теряют свою опору, нарушается скольжение коллагеновых волокон относительно друг друга и снижается способность удерживать связанную влагу [5].

Возрастное уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) еще больше способствует образованию морщин и провисанию стареющей кожи. Связано это с нарушением механических взаимоотношений эпидермис — дерма — ПЖК [8]. Механическое натяжение слоя эпидермиса и слоя ПЖК ослабевает с возрастом, а ригидность (жесткость) сетчатого слоя дермы повышается при неизменной жесткости или ослабевании сосочкового слоя кожи, также происходит нарушение контактов эпидермис — дерма и дерма — ПЖК, в результате этих процессов происходит провисание кожи и формирование морщин. Уменьшение толщины ПЖК наблюдается и при биологическом старении, и при фотостарении [9].

Резюмируя, можно отметить основные патогенетические моменты старения кожи:

- ♦ качественное и количественное изменение коллагеновых волокон (снижение общего количества, относительное увеличение коллагена III типа, относительное увеличение толстых и ригидных волокон коллагена I типа, нарушение пространственной ориентации волокон);
- ♦ изменение качества и количества эластических волокон (уменьшение при биологическом старении, накопление измененных волокон при фотостарении);
- ♦ качественное изменение ГАГ (с нарушением свойств внеклеточного матрикса (ВКМ) кожи и движения коллагеновых волокон);
- ♦ изменение формы фибробластов — нарушение преднатяженности и уменьшение участков адгезии (что ведет к снижению синтетической активности фибробластов);
- ♦ повышение общей ригидности (жесткости) сетчатой дермы (с нарушением механического взаимоотношения эпидермис — дерма — ПЖК);
- ♦ уменьшение толщины ПЖК (в результате происходит нарушение механического взаимоотношения слоев эпидермис — дерма — ПЖК, а также истощение запасов мезенхимальных стволовых клеток).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Основной механизм действия всех методов коррекции инволюционных изменений кожи — стимуляция регенерационной способности кожи. Это проводится не только с целью непосредственно омоложения кожи, но и с целью подготовки кожи перед хирургическими и агрессивными манипуляциями [10]. В настоящее время существует огромное количество методов, препаратов, подходов, которые используются при коррекции возрастных изменений кожи, некоторые из методов и препаратов представлены в таблице.

Все методики, существующие в настоящее время на рынке, направлены на прямую или косвенную стимуляцию синтетической способности фибробластов, а зна-

Таблица. Основные методы и препараты, используемые в косметологии для коррекции возрастных изменений кожи [11–23]

Методы	Механизм действия	Клинические результаты
Нутрицевтические		
Витамины, минералы	Являются биологическими катализаторами, строительным материалом для большинства ферментов	Улучшение качества кожи
Белки, коллаген	Обеспечивают «строительные блоки» для образования коллагена, эластина	Повышение тонуса, тургора и эластичности кожи
Антиоксиданты	Нейтрализация активных форм кислорода (АФК)	Улучшение качества кожи
Местные препараты		
Ретиноевая кислота	Повышает уровень коллагенов I и III типов, снижает экспрессию ММП, нормализует депонирование ГАГ	Улучшение эластичности и упругости кожи
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Антиоксидантное действие, повышает синтез коллагена фибробластами	Улучшение качества кожи
Гликолевая кислота	Стимулирует продукцию ГАГ и коллагена в коже	Увеличение толщины кожи
Пептиды	Регулируют активность фибробластов и контролируют синтез ВКМ кожи	Улучшение качества кожи
Жирные кислоты	Участвуют в формировании водно-липидного барьера кожи	Гидратация кожи, защита от внешних факторов
Полифенолы	Ингибируют активность коллагеназ, эластазы и гиалуронидазы	Улучшение качества кожи, микроциркуляции
Аппаратные методики		
Фракционные лазеры	Прогревают дерму и стимулируют ремоделирование ВКМ	Улучшение качества и текстуры кожи
Радиоволновой лифтинг	Создает сжатие волокон коллагена и укрепление кожи сразу после процедуры	Улучшение текстуры и эластичности кожи
Высокоинтенсивный, сфокусированный УЗ	Создает микрораны, индуцирует неокollaгеноз в глубокой дерме	Улучшение эластичности кожи
Инъекционные препараты (внутридермальные)		
Гиалуроновая кислота	Активирует фибробласты для продукции коллагена I типа	Повышение гидратации, улучшение текстуры кожи
Ретикулированная гиалуроновая кислота	Стимуляция синтеза коллагена I и III типов за счет изменения формы фибробластов	Улучшение качества кожи, уменьшение мелких морщин
Коллаген		
Плазма; плазма, обогащенная тромбоцитами	Факторы роста из тромбоцитов повышают пролиферацию и активность фибробластов	Восстановление регенераторной способности кожи
Коллагеностимуляторы: PLLA, гидроксиапатит кальция, капролактон	Увеличивают активность фибробластов, запускают воспалительную реакцию, которая стимулирует синтез коллагена	Повышение прочности кожи

чит, и на улучшение качества кожи, ее омоложение. Так, витамины, минералы, гидролизаты белков (в том числе коллагена) повышают доступность субстратов для синтеза новых волокон, антиоксиданты предотвращают разрушение тканей свободными радикалами [11, 12]. Применение антиоксидантов при старении уменьшает его признаки за счет нейтрализации АФК (активизирующих путь MAPK и увеличивающих выработку ММП) [13, 14]. Однако важно редуцировать исключительно избыток оксидантной активности, так как окислители в организме выполняют физиологическую функцию. Поэтому антиоксидантная терапия, в том числе при старении, должна снижать уровень АФК только до уровня здоровых клеток [15]. Другие компоненты влияют на сигнальные пути, стимулируя синтез коллагена и других компонентов ВКМ кожи или подавляя

экспрессию ММП. Так, местное применение ретиноидов (третионина) ингибирует AP-1, подавляя экспрессию ММП, предотвращая деградацию коллагена. В дерме при применении третионина происходит увеличение экспрессии проколлагена I и III типов, ретикулярных волокон, тропоэластина, фибриллина 1 и ГАГ [16].

После воздействия УФ-облучения возможно применение противовоспалительных компонентов, в некоторых исследованиях оно приводило к восстановлению уровня проколлагена. В качестве противовоспалительных компонентов могут быть использованы витамины А, С, D и E, зеленый чай и др. [17, 18]. Пептиды, матрикины, являясь фрагментами матриксных белков, имеют широкий спектр биологической активности, связанной с модуляцией внеклеточного матрикса [10]. Аппаратные методики оказы-

вают физическое воздействие на дерму с целью стимуляции коллагенообразования. Ботулинический токсин типа А, препараты для контурной пластики, нити чаще используются с целью коррекции отдельных эстетических дефектов (морщины, потеря объема), но в некоторых случаях имеют и косвенное влияние на омоложение кожи [19].

В последние годы набирает популярность метод внутривоженных инъекций плазмы или плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) [20]. Метод основан на том, что при дегрануляции тромбоцитов высвобождаются факторы роста и цитокины (тромбоцитарный фактор роста, TGF- β , фактор роста фибробластов и др.), вследствие этого активируются фибробласты, повышается уровень проколлагена [21]. В результате применения плазмы происходит уменьшение выраженности признаков старения: выравнивание цвета кожи, ее увлажнение, смягчение текстуры, уменьшение выраженности мелких морщин [22]. После применения плазмы повышается регенераторный потенциал кожи, что может быть использовано при некоторых дерматологических заболеваниях, а также для восстановления после агрессивных процедур.

Кроме использования стандартных методов с целью омоложения кожи и улучшения ее качества могут также применяться диетотерапия (с целью ограничения поступления излишних углеводов) и гормонозаместительная терапия в пред- и менопаузе. В настоящее время, кроме классических методов, появляются новые методы омоложения, включающие механическое репрограммирование и редиференцировку фибробластов, эпигенетическое регулирование омоложения кожи, модификация теломер [23, 24].

Резюмируя, можно выделить основные патогенетические аспекты применения современных методик омоложения кожи:

- ♦ стимуляция синтетической активности фибробластов (через рецепторы и сигнальные пути или физическим воздействием);
- ♦ ингибирование действия или экспрессии MMP;
- ♦ нейтрализация АФК (с целью уменьшения разрушения внеклеточного матрикса кожи);
- ♦ доставка субстратов, необходимых для синтеза компонентов ВКМ кожи (аминокислоты, витамины, минералы).

Среди разнообразных подходов и методик, направленных на омоложение и улучшение качества кожи, важное место занимают процедуры инъекционного введения гиалуроновой кислоты и коллагена, а также применение коллагеностимуляторов на основе полуперманентных наполнителей. На этих двух методах мы остановимся чуть подробнее.

Гиалуроновая кислота и коллаген

Целью биоревитализации является увеличение биосинтетической способности фибробластов путем восстановления оптимальной физиологической среды, повышение активности клеток, увлажнение и синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты (ГК). Изначально в препаратах для биоревитализации использовалась только нативная (неретикулированная) ГК, но современные препараты наряду с нативной ГК могут дополнительно содержать различные биосовместимые биологически активные компоненты (витамины, минералы, питательные вещества, гормоны, факторы роста, аминокислоты, аутологичные культивируемые фибробласты, гомеопатические препараты и др.). Чуть позже препаратов с нативной ГК

появились биоревитализанты на основе сшитой или частично сшитой ГК и на основе коллагена.

Гиалуроновая кислота за счет рецепторного воздействия участвует в качестве регулятора клеточной пролиферации и передвижения, обеспечивает гидратацию кожи и активацию фибробластов, а высокомолекулярная ГК имеет также антиоксидантные и противовоспалительные свойства [25]. Внутривоженное применение ГК может стимулировать фибробласты к экспрессии коллагена I типа, ингибитора MMP, снижение MMP-1, участвовать в заживлении ран, модуляции воспалительных клеток, во взаимодействии с протеогликанами ВКМ и удалении свободных радикалов. Именно поэтому ГК является «золотым стандартом» омоложения [1]. При исследовании *in vitro* на культуре фибробластов инкубация с препаратом ГК вызывала повышение жизнеспособности фибробластов, увеличение экспрессии генов коллагена I типа и эластина [26]. В результате применения ГК повышается упругость и эластичность кожи, улучшается ее цвет [27]. Добавление биологически активных компонентов в состав биоревитализантов повышает эффективность препаратов за счет описанных ранее свойств: повышения доступности субстратов для синтеза компонентов ВКМ, активации сигнальных путей и других действий.

При использовании препаратов с ретикулированной ГК фибробласты приобретали более вытянутую форму и более активный фенотип. При этом стимулируется выработка коллагенов I и III типов, увеличивается уровень проколлагенов, ингибиторов MMP. Уровни проколлагенов оставались повышенными через 3 и 6 мес. после инъекций [28]. Кроме повышения уровня коллагена I и III типов в одном из исследований было показано увеличение экспрессии коллагена IV типа, эластина и интегринов в ответ на инкубацию фибробластов с ГК (ретикулированной и неретикулированной) [29]. Кроме того, в исследовании *in vivo* отмечено повышение гидратации кожи, уровня ГК, а также экспрессии генов, отвечающих за синтез ГК [30].

Отдельной категорией препаратов для омоложения являются препараты на основе коллагена. У коллагена есть уникальное свойство — способность к самоорганизации в волокна, что создает естественную опору клеткам и остальному ВКМ [25]. В такой среде повышается количество возможных мест для прикрепления фибробластов. В результате фибробласты приобретают более вытянутую форму (более молодой фенотип). Так, в работе [31] было показано, что суспензия микронизированного коллагена I типа оказывает стимулирующее влияние на нормальную клеточную линию фибробластов, в частности индуцировалось повышение уровней коллагена I и III типов, параллельно со сверхэкспрессией важнейших белков, участвующих в биосинтезе, созревании, секреции коллагена: пролил-4-гидроксилазы и белка теплового шока. Последний способствует стабильности трехмерной спирали проколлагена, ускоряя образование его тройной спирали и способствуя секреции коллагена [31]. Также происходит увеличение экспрессии α -гладкомышечного актина (α -SMA), дополнительно было отмечено растяжение плазматической мембраны фибробластов и образование внеклеточных пузырьков — свидетельство способности индуцировать миофибробластическую дифференцировку фибробластов [32]. При взаимодействии миофибробластов с коллагеновым матриксом развивается изометрическое напряжение, достигающее высокого уровня, и в миофибробластах стимулируются отдельные актиновые стресс-волокна, чему способствует межклеточный контакт [33].

Коллаген, введенный в культуру фибробластов, способен образовывать волокна, к которым могут прилипать фибробласты, создавая натяжение [34]. Взаимодействие между фибробластами и коллагеном может быть опосредовано рецепторами интегринового и/или дискоидного домена, которые служат механолинками, что приводит к активации сигнальных путей, участвующих в активации клеток, пролиферации, индукции MMP-1, -2, -3, -13, -14 и неосинтезу коллагена [35]. Таким образом, коллагеновые комплексы стимулируют пролиферацию и синтетическую активность фибробластов и ингибируют гибель клеток [36].

Ярким примером коллагеновых препаратов является линия препаратов COLLOST®. Препарат произведен на основе бычьего коллагена и имеет несколько вариантов исполнения. Классический препарат — гель КОЛЛОСТ® 7% и 15% представляет собой гидрогель на основе фибрилл коллагена. Дисперсия волокнистых биомиметических частиц коллагена, полученных по технологии MICRONONIC®, в препаратах COLLOST® micro и COLLOST® intense воспроизводит структуру внеклеточного матрикса, механически и биофизически активирует фибробласты. Микронизированный препарат COLLOST® micro (представляющий собой микронизированный порошок) приобретает свою структуру коллагеновой сети после восстановления физиологическим раствором. COLLOST® filler представляет собой плотную дисперсию переплетающихся волокнистых частиц коллагена, стабилизированных по технологии CarboSafeCross®. При гиподермальном введении COLLOST® filler наряду с укреплением кожи дает эффект наполнения, а по мере медленного рассасывания частицы филлера замещаются аутологичным коллагеном. Так, при гистологическом исследовании после имплантации COLLOST® filler на сроке 1 мес. была отмечена новообразованная соединительная ткань, проникающая в периферические участки введенного препарата и оплетающая его волокна. Процесс образования соединительной ткани также наблюдался в динамике исследования (3, 6 и 12 мес.), он сопровождался сокращением количества микрочастиц материала [37]. Это свидетельствует о биодеградации материала с замещением микрочастиц новообразованной соединительной тканью.

Резюмируя, можно отметить следующие патогенетические эффекты применения препаратов на основе ГК и коллагена:

- ♦ создание оптимальной физиологической среды и доставка необходимых для синтеза ВКМ кожи компонентов;
- ♦ ингибирование действия или экспрессии MMP-1, -2, -3, -13, -14;
- ♦ повышение синтеза разных компонентов ВКМ кожи, включая коллаген I, III, IV типов, эластин, интегрин, пролил-4-гидроксилазу и белок теплового шока;
- ♦ снижение воспалительной реакции, оксидантной активности;
- ♦ возврат фибробластов к синтетически и пролиферативно активной форме (ретикулированная ГК и коллаген).

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ, ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

В качестве коллагеностимуляторов используются полуперманентные наполнители, которые инъецируются субдермально. Наиболее популярными коллагеностимуляторами в настоящее время являются гидроксиапатит кальция, поликапролактон, полимолочная кислота (PLLA). Поликапролактон и гидроксиапатит кальция имеют схожий меха-

низм действия: эффект наполнения тканей и формирования неоколлагенеза вокруг частиц. При гистологическом исследовании вокруг частиц обнаруживаются множественные фагоциты, макрофаги, моноциты и эозинофилы, новообразованные капилляры, новообразованные коллагеновые и эластические волокна. В результате происходит утолщение дермы, улучшение текстуры кожи [38–40]. Гистологические данные показывают, что после инъецирования разведенного физиологическим раствором гидроксиапатита кальция через 1 мес. определяется большое количество коллагеновых волокон III типа [41]. Частицы кальция являются каркасом для формирования коллагеновых волокон, в результате чего происходит утолщение дермы.

Применение PLLA также увеличивает коллагенообразование (за счет коллагена I и III типов), что клинически проявляется в виде снижения дряблости (уплотнения) кожи [42]. В работе [43] было показано прямое стимулирующее влияние на выработку коллагена, повышение экспрессии коллагена I типа было опосредовано активацией сигнальных белков p38, Akt и JNK [43]. В тканях после имплантации препаратов на основе PLLA наблюдалась слабая воспалительная реакция, инфильтрация гигантских клеток инородного тела и удлинённых фибробластов. Другими исследователями было показано, что захват макрофагами частичек PLLA вызывал повышенную секрецию ими мощного цитокина TGF- β , который в свою очередь отвечает за стимуляцию синтеза коллагена фибробластами [44].

Резюмируя, можно отметить следующие патогенетические эффекты применения коллагеностимуляторов:

- ♦ стимуляция синтетической активности фибробластов;
- ♦ повышение синтеза коллагена I и III типов;
- ♦ запуск слабой хронической воспалительной реакции;
- ♦ увеличение толщины дермы.

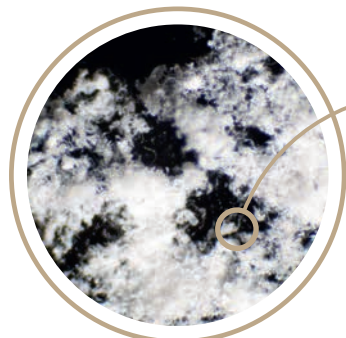
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение кожи затрагивает разные структурные и функциональные компоненты кожи: изменяется эпидермис, дерма, ПЖК, меняются морфофункциональные характеристики клеток и компонентов ВКМ кожи. При разработке комплексных программ по омоложению кожи важно проводить лечебные мероприятия в отношении максимального количества элементов, участвующих в старении. В настоящее время доказанных методов «омоложения» эластических волокон не существует, поэтому основной концепцией остается максимальная защита эластических волокон от повреждения [45]. Основные методики направлены на изменение морфотипа фибробластов, увеличение выработки коллагеновых волокон и ГАГ. Эффект омоложения кожи достигается посредством использования методик, основанных на двух принципах: восстановление механической активности фибробластов (их возврат в удлинённую форму) и биохимические сигналы к синтетической активности фибробластов [46].

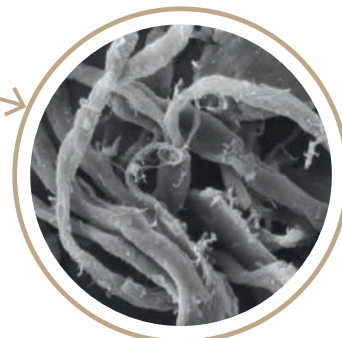
В настоящее время наиболее часто применяемым инъециционным методом омоложения кожи является внутридермальное введение ГК (нативной или ретикулированной), а также в сочетании с аминокислотами, витаминами и другими активными ингредиентами) и коллагена. Также все большую популярность набирают методы, включающие субдермальное введение таких наполнителей, как PLLA, гидроксиапатит кальция, капролактон и др.

COLLOST® micro первый инъекционный имплантат на основе волокнистых микрочастиц дезамидированного коллагена

collost

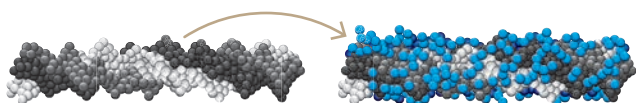


Стереомикроскопическое изображение
волокнистого материала COLLOST® micro



Сканирующая электронная микрофотография
микрочастиц коллагена в материале COLLOST® micro

Благодаря инновационному технологическому процессу PoliONICol® увеличивается число отрицательно заряженных функциональных групп в молекулах коллагена



Связывание молекул воды (окрашены голубым) дезамидированным коллагеном



Связывание молекул воды (окрашены голубым) нативным коллагеном

Технология PoliONICol®:

- Дезамидирование боковых групп аминокислотных остатков глутамина и аспарагина
- Создание дополнительных отрицательных зарядов на поверхности молекулы белка
- Повышение способности волокон, образованных коллагеном, удерживать воду

Показания к применению:

- Возрастные и эстетические инволюционные изменения кожи лица, тела, рук, ног различной этиологии
- Снижение эластичности, истончение и дряблость кожи
- Гипотрофические и атрофические рубцовые деформации, стрии

Почему COLLOST® micro?

- Волокнистая структура материала выступает естественным индуктором биосигналинга – запуска организмом процессов биорепарации и ремоделирования
- Микроволокна COLLOST® micro создают благоприятное окружение для фибробластов
- Увеличенное число отрицательных зарядов на поверхности молекулы белка способствует гидратации тканей, но не вызывает отечности, даже в периорбитальной области
- COLLOST® micro активизирует микроциркуляцию лимфы, усиливает трофику тканей и тургор кожи, улучшает тактильные свойства кожного покрова и микрорельеф



www.collost.ru

sale@collost.ru

[collost_ru](https://vk.com/collost_ru)

Регистрационное удостоверение: РЗН 2021/15044 от 10.08.2021



Эффект внутридермального введения ГК, аминокислот и коллагена реализуется за счет восстановления пролиферативной и синтетической активности фибробластов, а при использовании PLLA, капролактона, гидроксиапатита кальция и других полуперманентных наполнителей — за счет возникновения воспалительного процесса вследствие «реакции хозяина» на это введение [47]. В литературе встречается множество публикаций об эффективности коллагеностимуляторов в укреплении дермы: увеличение количества коллагеновых волокон I и III типов, увеличение толщины дермы, ее уплотнение. При этом существует гораздо меньшее количество публикаций, показывающих «обратную сторону», — так, в частности, в одном исследовании авторы оценивали не только гистологическое действие ГК и PLLA на ткани, но и воздействие данных препаратов на культуру фибробластов [47]. Авторы показали, что культивирование фибробластов с ГК способствует пролиферации и обеспечивает жизнеспособность фибробластов, а также увеличивает количество коллагена I типа и других компонентов ВКМ кожи, не вызывая остро воспаления. В то время как PLLA, добавленная при культивации фибробластов, вызывала снижение пролиферации и жизнеспособности клеток, местную тканевую реакцию с интенсивным воспалительным процессом и формированием фиброзной капсулы вокруг наполнителя («неоколлагенез»). В проведенном нами поиске доступных источников данных об исследованиях *in vitro* инкубирования фибробластов с препаратами гидроксиапатита кальция не обнаружено. Подобные исследования проводились лишь для костной ткани, и показана роль данного препарата в ее регенерации [48]. Однако в другом исследовании оценивалась инфильтрация тканей гигантскими клетками инородных тел (как показатель интенсивности хронического воспалительного ответа) после субдермального введения гидроксиапатита кальция и стабилизированного коллагена. По результатам исследования, на сроке 1 мес. средняя инфильтрация гигантскими клетками инородных тел после введения стабилизированного коллагена COLLOST® filler была в 4 раза ниже, чем после введения гидроксиапатита кальция [37].

В настоящее время данных долгосрочных исследований по изучению влияния разных методов омоложения в аспекте старения кожи недостаточно, и это требует дальнейших исследований. Поэтому при выборе методик по омоложению кожи врачам-косметологам необходимо не только крайне внимательно относиться к стандартным характеристикам, предполагающим увеличение волокнистого компонента межклеточного вещества, но и обращать внимание на сопутствующие тканевые и клеточные процессы (интенсивность хронического воспалительного ответа, пролиферативная и жизненная способность фибробластов и пр.). ▲

Литература

1. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308–319. DOI: 10.4161/derm.22804.
2. Humphrey S., Manson Brown S., Cross S.J. et al. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment. *Dermatol Surg.* 2021;47(7):974–981. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003079.
3. Low E., Alimohammadiha G., Smith L.A. et al. How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? *Ageing Res Rev.* 2021;71:101456. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101456.
4. Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729–738. DOI: 10.1177/0963689717725755.
5. Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y. et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126. DOI: 10.3390/ijms20092126.

6. Aldag C., Nogueira Teixeira D., Leventhal P.S. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:411–419. DOI: 10.2147/CCID.S116158.
7. Blair M.J., Jones J.D., Woessner A.E. et al. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(3):127–143. DOI: 10.1089/wound.2019.1021.
8. Kruglikov I.L., Scherer P.E. Skin aging as a mechanical phenomenon: The main weak links. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4(4):291–307. DOI: 10.3233/NHA-170037.
9. Kruglikov I.L., Scherer P.E. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging (Albany NY).* 2016;8(7):1457–1469. DOI: 10.18632/aging.100999.
10. Widgerow A.D., Cohen S.R., Fagien S. Preoperative Skin Conditioning: Extracellular Matrix Clearance and Skin Bed Preparation, A New Paradigm. *Aesthet Surg J.* 2019;39(Suppl_3):S103–S111. DOI: 10.1093/asj/sjz022.
11. Aguirre-Cruz G., León-López A., Cruz-Gómez V. et al. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):181. DOI: 10.3390/antiox9020181.
12. Mehta-Ambalal S.R. Neocollagenesis and Neolastinogenesis: From the Laboratory to the Clinic. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(3):145–151. DOI: 10.4103/0974-2077.191645.
13. Chen J., Li Y., Zhu Q. et al. Anti-skin-aging effect of epigallocatechin gallate by regulating epidermal growth factor receptor pathway on aging mouse model induced by d-Galactose. *Mech Ageing Dev.* 2017;164:1–7. DOI: 10.1016/j.mad.2017.03.007.
14. Geissler S., Textor M., Schmidt-Bleek K. et al. In serum veritas-in serum sanitas? Cell non-autonomous aging compromises differentiation and survival of mesenchymal stromal cells via the oxidative stress pathway. *Cell Death Dis.* 2013;4(12):e970. DOI: 10.1038/cddis.2013.501.
15. Marosz A., Chlubek D. The risk of abuse of vitamin supplements. *Ann Acad Med Stetin.* 2014;60(1):60–64. PMID: 25518094.
16. Khunger N. Optimising Wound Healing in Aesthetic Surgery: From the Laboratory to the Clinic. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(3):137–138. DOI: 10.4103/0974-2077.191643.
17. Suggs A., Oyetaquin-White P., Baron E.D. Effect of botanicals on inflammation and skin aging: analyzing the evidence. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):168–176. DOI: 10.2174/1871528113666140526163052.
18. Gonçalves de Carvalho C.M., Ribeiro S.M. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):434–440. DOI: 10.1038/ejcn.2016.177.
19. Le Louarn C. Vieillesse musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136(4):67–72. [Muscular aging and its involvement in facial aging: the Face Recurve concept. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136(4):67–72 (in French)]. DOI: 10.1016/S0151-9638(09)74530-2.
20. Abuaf O.K., Yildiz H., Baloglu H. et al. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol.* 2016;28(6):718–724. DOI: 10.5021/ad.2016.28.6.718.
21. Chaudhary M., Khan A., Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):22–30. DOI: 10.2174/1567205016666190809161115.
22. Alam M., Hughart R., Champlain A. et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1447–1452. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.3977.
23. Roy B., Yuan L., Lee Y. et al. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(19):10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117.
24. Chiavellini P., Canatelli-Mallat M., Lehmann M. et al. Aging and rejuvenation — a modular epigenome model. *Aging (Albany NY).* 2021;13(4):4734–4746. DOI: 10.18632/aging.202712.
25. Bonferoni M.C., Caramella C., Catenacci L. et al. Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1341. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091341.
26. Deglesne P.A., Arroyo R., Ranneva E. et al. In vitro study of RRS HA injectable mesotherapy/biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:41–53. DOI: 10.2147/CCID.S95108.
27. Baspeyras M., Rouvrais C., Liégard L. et al. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(8):673–682. DOI: 10.1007/s00403-013-1360-7.
28. Turlier V., Delalleau A., Casas C. et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci.* 2013;69(3):187–194. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.12.006.
29. La Gatta A., Aschettino M., Stellavato A. et al. Hyaluronan Hydrogels for Injection in Superficial Dermal Layers: An In Vitro Characterization to Compare Performance and Unravel the Scientific Basis of Their Indication. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6005. DOI: 10.3390/ijms22116005.
30. Wang S.T., Neo B.H., Betts R.J. Glycosaminoglycans: Sweet as Sugar Targets for Topical Skin Anti-Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1227–1246. DOI: 10.2147/CCID.S328671.
31. Ito S., Nagata K. Biology of Hsp47 (Serpine H1), a collagen-specific molecular chaperone. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;62:142–151. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.11.005.
32. Lombardi F., Palumbo P., Augello F.R. et al. Type I Collagen Suspension Induces Neocollagenesis and Myodifferentiation in Fibroblasts In Vitro. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6093974. DOI: 10.1155/2020/6093974.
33. Bagalad B.S., Mohan Kumar K.P., Puneeth H.K. Myofibroblasts: Master of disguise. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(3):462–463. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_146_15.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью

С.В. Лопухов, Д.М.Н. Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить ассоциации между преждевременной овариальной недостаточностью (ПОН) идиопатического и ятрогенного происхождения и рядом генных полиморфизмов (*Met235Thr*, *C807T*, *C786T*, *455G-A*, *Leu59Pro*, *5G(-675)AG*, *G(-572)C*, *Lys198Asn*) неинфекционных заболеваний и их неблагоприятных исходов.

Материал и методы: для исследования было отобрано 399 женщин, сгруппированных в три группы по 133 человека: пациентки с первичной ПОН, со вторичной ПОН и здоровые женщины. Материалом для исследования служила свежесобранная венозная кровь. Метод исследования — полимеразная цепная реакция (ПЦР). Детекцию продуктов ПЦР проводили стандартизированным электрофоретическим методом в агарозном геле.

Результаты исследования: выявлено существенное различие в относительном риске, а также степени ассоциации между первичной (идиопатической) ПОН и генными полиморфизмами: ген *AGT* полиморфизм (*Met235Thr*) — относительный риск (*RR*) 2,2, отношение шансов (*OR*) 7,7; ген *ITGA2* полиморфизм (*C807T*) — *RR*=2,0, *OR*=4,5; ген *NOS3* полиморфизм (*C786T*) — *RR*=2,1, *OR*=4,4; ген *FGB* полиморфизм (*455G-A*) — *RR*=2,8, *OR*=4,4; ген *ITGB3* полиморфизм (*Leu59Pro*) — *RR*=3,6, *OR*=6; ген *SERPINE* (*PAI*) 1 полиморфизм (*5G(-675)AG*) — *RR*=1,7, *OR*=8,6; ген *IL6* полиморфизм (*G(-572)C*) — *RR*=3,9, *OR*=4,3; ген *EDN1* полиморфизм (*Lys198Asn*) — *RR*=3,8, *OR*=13,9. У больных со вторичной (ятрогенной) ПОН хотя и было получено превышение референсного значения в 1, но оно варьировало от < 0,1 до 0,8, что в силу ограниченности выборки не может служить достоверным критерием наличия ассоциации между этими явлениями и, как следствие, повышения риска их наступления. При этом при исследовании генных полиморфизмов в контрольной группе не было выявлено существенных популяционных отличий от среднестатистической их распространенности среди белых европейцев.

Заключение: пациентки с первичной (идиопатической) ПОН характеризовались достоверно ($p < 0,05$) более высокой частотой встречаемости исследуемых генных полиморфизмов, ассоциированных с различными заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистой системы, а также повышением относительного риска наличия генных полиморфизмов и степени их ассоциации.

Ключевые слова: преждевременная овариальная недостаточность, гипоестрогенизм, генные полиморфизмы, мутации, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Лопухов С.В., Филиппов Е.В. Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. *PMЖ*. 2022;8:56–60.

ABSTRACT

Association of combinations of single-nucleotide polymorphisms in noncommunicable diseases and adverse outcomes in women with premature ovarian insufficiency

S.V. Lopukhov, E.V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan

Aim: to identify associations between premature ovarian insufficiency (POI) of idiopathic and iatrogenic origin and a number of gene polymorphisms (*Met235Thr*, *C807T*, *C786T*, *455G-A*, *Leu59Pro*, *5G(-675)AG*, *G(-572)C*, *Lys198Asn*) of noncommunicable diseases and their adverse outcomes, in women versus the control group.

Patients and Methods: 399 women were selected for the study, who were divided into three groups of 133 subjects: patients with primary POI, with secondary POI and healthy patients. The material for the study was the freshly collected venous blood. The study method was polymerase chain reaction (PCR) and agarose gel electrophoresis (EF) of PCR products.

Results: a significant difference in the relative risk and the association degree between primary (idiopathic) POI and gene polymorphisms was revealed: the *AGT* gene polymorphism (*Met235Thr*) *RR*=2.2, *OR*=7.7; the *ITGA2* gene polymorphism (*C807T*) *RR*=2.0, *OR*=4.5; the *NOS3* gene polymorphism (*C786T*) *RR*=2.1, *OR*=4.4; *FGB* gene polymorphism (*455G-A*) *RR*=2.8, *OR*=4.4; *ITGB3* gene polymorphism (*Leu59Pro*) *RR*=3.6, *OR*=6; *SERPINE* (*PAI*) 1 gene polymorphism (*5G(-675)AG*) *RR*=1.7, *OR*=8.6; *IL6* gene polymorphism (*G(-572)C*) *RR*=3.9, *OR*=4.3; *EDN1* gene polymorphism (*Lys198Asn*) *RR*=3.8, *OR*=13.9. Despite that in patients with secondary (iatrogenic) POI the reference value was exceeded by 1, it ranged from <0.1 to 0.8, which, due to the limited sample, could not serve as a reliable criterion for the presence of an association between these phenomena and, as a result of an increase in the risk of their occurrence. At the same time, the study of gene polymorphisms in the control group revealed no significant population differences from their average prevalence among white Europeans.

Conclusion: female patients with primary (idiopathic) POI had a significantly ($p < 0.05$) higher percentage in occurrence of the studied gene polymorphisms, as well as an increase in the relative risk of gene polymorphism occurrence, and the degree of their association.

Keywords: premature ovarian insufficiency, hypoestrogenism, gene polymorphisms, mutations, cardiovascular diseases.

For citation: Lopukhov S.V., Filippov E.V. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in noncommunicable diseases and adverse outcomes in women with premature ovarian insufficiency. *RMJ*. 2022;8:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) определяется как недостаточность яичников в возрасте до 40 лет [1]. Она характеризуется прекращением менструации не менее чем на 4 мес., что связано с повышением концентрации в крови сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >40 МЕ/л [2]. Частота возникновения первичной (идиопатической) ПОН составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% среди женщин в возрасте до 30 лет [3, 4]. Вторичная же (хирургически индуцированная) ПОН встречается значительно чаще и напрямую коррелирует с частотой заболеваний, требующих хирургического удаления обоих яичников. ПОН доказанно влияет на рост заболеваемости и смертности у страдающих ею женщин [5]. Данная патология сопровождается гипострогенизмом, который оказывает негативное воздействие на различные органы и системы женского организма [1]. ПОН может иметь как спонтанный (идиопатический), так и индуцированный характер. Спонтанная ПОН имеет генетические, аутоиммунные, воспалительные, ферментные, метаболические или идиопатические причины [6, 7]. Ятрогенная ПОН в основном вызвана результатами лечения онкологических заболеваний, такими хирургическими вмешательствами, как билатеральная оофорэктомия, химиотерапия, радиотерапия и др. [6].

У больных, страдающих ПОН, развиваются две группы осложнений: краткосрочные, связанные с быстро наступающим дефицитом эстрогенов, и куда более опасные долгосрочные, обуславливающие дисфункцию и повреждение множества органов и даже систем. У женщин, страдающих ПОН, выявлен повышенный риск развития смерти от всех причин. В крупном скандинавском исследовании [8], в котором участвовала 19 731 женщина, было обнаружено, что менопауза, возникающая у женщин моложе 40 лет, повышает риск смертности на 1,06 (95% доверительный интервал (CI) 0,99–1,14) по сравнению с женщинами с физиологической менопаузой. Также было обнаружено, что раннее наступление менопаузы сокращает общую ожидаемую продолжительность жизни. По данным, полученным из проспективного когортного исследования с участием 68 154 взрослых женщин в США, было выявлено, что смертность от всех причин выше среди женщин, сообщивших о наступлении менопаузы в возрасте 40–44 лет, по сравнению с женщинами с физиологической менопаузой (относительный риск (RR) 1,04, 95% CI 1,00–1,08) [9]. Риск смерти у женщин, страдающих ПОН, в основном связан с увеличением риска смерти от таких причин, как ишемическая болезнь сердца (RR 1,09, 95% CI 1,00–1,18), патология дыхательных путей (RR 1,19, 95% CI 1,02–1,39), заболевания почек и мочевыводящих путей (RR 1,39, 95% CI 1,07–1,82), а также от различных внешних причин (RR 1,56, 95% CI 1,21–2,02) [10].

Из всего вышесказанного следует, что как можно более раннее выявление ПОН будет способствовать значительному улучшению прогноза этих пациенток. Однако своевременная постановка диагноза крайне затруднена,

так как на раннем этапе развития заболевания жалобы либо отсутствуют, либо не специфичны, что не позволяет на протяжении продолжительного времени поставить верный диагноз. Поэтому пациентки часто обращаются к врачу уже при развитии у них одного или нескольких осложнений ПОН. Именно в этом вопросе и пытаются помочь исследование генных полиморфизмов. Благодаря своевременному и быстрому скрининговому выявлению таких больных можно помочь им до развития у них тяжелых проявлений ПОН.

Ген *AGT* (OMIM: +106150) локализован в хромосоме 1q42.2. Он кодирует белок ангиотензиноген — сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Участок ДНК гена *AGT*, в котором тимин (Т) заменяется на цитозин (С) в позиции 704, называется генетическим маркером *T704C*. В результате этой мутации происходит замена в белке ангиотензиногене в позиции 235, триптофан замещает метионин, что и нарушает нормальную работу гена, — данная мутация носит название *Met235Thr* [11]. Встречаемость С-аллеля в популяции белых европейцев составляет 41% [12]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как хроническая почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, а также эклампсия и преэклампсия.

Ген *ITGA2* (OMIM: +192974) локализован в хромосоме 5q11.2. Он кодирует белок интегрин альфа-2 — мембранный гликопротеин, который экспрессируется на мембранах различных клеток: лейкоцитах, фибробластах, мегакариocyтах и тромбоцитах. Участок последовательности ДНК гена *ITGA2*, в которой происходит замена нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807, обозначается как генетический маркер *C807T* [13]. Частота встречаемости Т-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 40% [14]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как тромбоз эмболия, инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Ген *NOS3* (OMIM: +163729) локализован в хромосоме 7q36.1. Он кодирует белок эндотелиальную синтазу азота 3-го типа. Участок ДНК гена *NOS3*, в котором происходит замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 786, называется генетической аномалией Т(-786)С [15]. Частота встречаемости С-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 35% [16]. Данная мутация ассоциирована с заболеваниями, протекающими со спазмом коронарных артерий.

Ген *FGB* (OMIM: *134830) локализован в хромосоме 4q31.3. Он кодирует β -полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор I свертывания крови). Участок ДНК гена *FGB*, в котором происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 455, обозначается как генетическая аномалия G(-455)A. Патологическая замена гуанина на аденин отрицательно влияет на интенсивность синтеза фибриногена [17]. Частота встречаемости А-аллеля в по-

пуляции белых европейцев составляет примерно 20% [18]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как ИБС, ишемический инсульт, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), а также с патологией беременности: привычным невынашиванием, фетоплацентарной недостаточностью и т. д. Ген *ITGB3* (OMIM: *173470) локализован в хромосоме 17q21.32. Он кодирует белок интегрин бета-3 (*ITGB3*) — мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb (альфа-субъединица, кодирующаяся геном *ITGA2B*), представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Участок ДНК гена *ITGB3*, где происходит замена нуклеотида тимин (Т) на цитозин (С) в позиции 1565, обозначается как генетическая аномалия *T1565C*. В результате данной мутации биохимические свойства белка GPIIIa значительно изменяются, что крайне негативно влияет на выполняемую им функцию [19]. Частота встречаемости С-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 13% [20]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, ИБС, ТЭЛА, тромбоцитопения у новорожденных, посттранспуриционная пурпура, раннее прерывание беременности.

Ген *SERPINE1* (OMIM: *173360) локализован в хромосоме 7q22.1. Данный ген кодирует белок — эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1), принадлежащий семейству серпинов. Белок ИАП-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин в тромбах. Таким образом, данная аномалия негативно влияет на фибринолиз, препятствуя растворению тромбов, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также различных тромбоэмболий.

Полиморфизм гена *SERPINE1* заключается в изменении количества последовательностей гуанина (G) в промоторной области гена. Существует два вида данной патологии, что связано с разным количеством повторов гуанина в позиции 675:

- ♦ 5G обозначает наличие последовательности из пяти оснований гуанина;
- ♦ 4G обозначает наличие последовательности из четырех оснований гуанина.

При аномалии 4G происходит мутация, приводящая к ослаблению фибринолитической активности крови [21]. Частота встречаемости 4G-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 53–61% [22]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как ИБС, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, ишемический инсульт, гипертоническая болезнь, преэклампсия, атеросклероз, тромбоэмболические осложнения беременности, повышенная инсулинорезистентность и ожирение.

Ген *IL6* (OMIM: *147620) локализован в хромосоме 7p15.3. Он кодирует белок интерлейкин 6, который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления. Участок ДНК гена *IL6*, в котором происходит замена гуанина (G) на цитозин (C) в позиции 572, называется генетической аномалией *G(-572)C* [23]. Частота встречаемости С-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 5% [23]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, остеопороз и хронический периодонтит.

Ген *EDN1* (OMIM: *131240) локализован в хромосоме бр24.1. Ген эндотелина-1 (*EDN1*) кодирует белок, играющий ключевую роль в гомеостазе эндотелия сосудов, данный белок обладает сосудосуживающим действием наподобие ангиотензина. Эндотелин также индуцирует накопление коллагена и стимулирует митогенез миофибробластов и фибробластов — подобная активность играет значительную роль при регенерации тканей и формировании рубца.

В 5-м экзоне гена была обнаружена *Lys198Asn*, представляющая собой трансверсию G>T в 5665-м нуклеotide, приводящую к замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в 198-м положении аминокислотной последовательности. Частота встречаемости С-аллеля в популяции белых европейцев составляет примерно 23% [24]. Данная мутация ассоциирована с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемический инсульт, гипертрофия левого желудочка.

Цель исследования: выявить ассоциации между ПОН идиопатического и ятрогенного происхождения и рядом генных полиморфизмов неинфекционных заболеваний и их неблагоприятных исходов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Женщины с диагнозом ПОН были отобраны из различных лечебных учреждений Рязани и Рязанской области. ПОН определялась как возникновение вторичной аменореи ≥ 4 мес. в возрасте до 45 лет при уровне ФСГ выше 40 МЕ/л. Контрольная группа была сформирована, исходя из критериев сопоставимости по полу и возрасту, и состояла из женщин без признаков ПОН, таким образом, мы ставили целью выявить различие в генных полиморфизмах в этих группах женщин.

Вся информация до пациенток была донесена в доступной и понятной для них форме, все они подписали информированное добровольное согласие на проведение медицинских манипуляций.

Материалом для исследования служила свежесобранная венозная кровь. Метод исследования — полимеразная цепная реакция (ПЦР). Детекцию продуктов ПЦР осуществляли стандартизированным электрофоретическим методом в агарозном геле. Использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС».

Аналізу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2. Изучены следующие гены и их полиморфизмы: ген *AGT* полиморфизм (*Met235Thr*), ген *ITGA2* полиморфизм (*C807T*), ген *NOS3* полиморфизм (*C786T*), ген *FGF* полиморфизм (*455G-A*), ген *ITGB3* полиморфизм (*Leu59Pro*), ген *SERPINE (PAI) 1* полиморфизм (*5G(-675)4G*), ген *IL6* полиморфизм (*G(-572)C*), ген *EDN1* полиморфизм (*Lys198Asn*).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 14.0. Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критериев Шапиро — Уил-

ка и Колмогорова — Смирнова. Описательная статистика представлена средними значениями и стандартными отклонениями средних ($M \pm m$) при нормальном распределении и медианой (Me) с межквартильным интервалом Me (Q25; Q75) при ненормальном распределении. Несколько групп сравнивали с помощью многомерного критерия Краскела — Уоллиса. Для сравнения двух групп в случае распределений значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна — Уитни. С целью выявления взаимосвязей изучаемых признаков рассчитывали отношение шансов (OR) и RR. Значения RR оценивали следующим образом: RR=1 — нет разницы в риске между двумя сравниваемыми группами, RR<1 — в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной; RR>1 — в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной группе. Значение OR, превышающее 1, свидетельствует о том, что наличие признака А ассоциируется с признаком Б в том смысле, что наличие признака Б повышает (по отношению к отсутствию признака Б) шансы наличия признака А. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования было сформировано три группы пациенток по 133 человека: пациентки с первичной ПОН идиопатического генеза, пациентки со вторичной ПОН ятрогенного генеза и здоровые женщины. Такое количество женщин в каждой группе было обусловлено материально-техническим аспектом исследования.

Как видно из таблицы, группа пациенток с первичной ПОН достоверно отличалась от группы здоровых женщин по частоте выявления всех генных полиморфизмов.

Выявлено существенное различие в относительном риске, а также степени ассоциации, между первичной (идиопатической) ПОН и генными полиморфизмами: ген *AGT* полиморфизм (*Met235Thr*) — RR=2,2, OR=7,7; ген *ITGA2* полиморфизм (*C807T*) — RR=2,0, OR=4,5; ген *NOS3* полиморфизм (*C786T*) — RR=2,1, OR=4,4; ген *FGB* полиморфизм (*455G-A*) — RR=2,8, OR=4,4; ген *ITGB3* полиморфизм (*Leu59Pro*) — RR=3,6, OR=6,0; ген *SERPINE (PAI) 1* полиморфизм (*5G(-675)4G*) — RR=1,7, OR=8,6; ген *IL6* полиморфизм (*G(-572)C*) — RR=3,9, OR=4,3; ген *EDN1* полиморфизм (*Lys198Asn*) — RR=3,8, OR=13,9.

Установлено незначительное повышение относительно риска, а также степени ассоциации у пациенток со вторичной (ятрогенной) ПОН и генными полиморфизмами: ген *AGT* полиморфизм (*Met235Thr*) — RR=1,1, OR=1,1; ген *ITGA2* полиморфизм (*C807T*) — RR=1,1, OR=1,1; ген *NOS3* полиморфизм (*C786T*) — RR=1,1, OR=1,1; ген *FGB* поли-

морфизм (*455G-A*) — RR=1,2, OR=1,2; ген *ITGB3* полиморфизм (*Leu59Pro*) — RR=1,2, OR=1,4; ген *SERPINE (PAI) 1* полиморфизм (*5G(-675)4G*) — RR=1,2, OR=1,4; ген *IL6* полиморфизм (*G(-572)C*) — RR=1,6, OR=1,8; ген *EDN1* полиморфизм (*Lys198Asn*) — RR=1,1, OR=1,4.

Из вышеизложенного видно, что риск возникновения генных полиморфизмов выше в группе пациентов с первичной ПОН. Благодаря расчету OR было обнаружено наличие ассоциации между идиопатической ПОН и рядом генных полиморфизмов, пусть и в разной степени выраженности, но всегда превышающей референсное значение в 1.

Что же касается вторичной (ятрогенной) ПОН, то тут хотя и получено превышение референсного значения в 1, но оно составило от <0,1 до 0,8 в обоих исследуемых статистических параметрах, что в силу ограниченности выборки не может служить достоверным критерием наличия ассоциации между этими явлениями и, как следствие, повышение риска их наступления.

При этом при исследовании генных полиморфизмов в контрольной группе не было выявлено существенных популяционных отличий от среднестатистической их распространенности среди белых европейцев.

Резюмируя вышеизложенное, можно говорить о наличии ассоциации первичной (идиопатической) ПОН с рядом весьма распространенных генных полиморфизмов, которые в свою очередь ассоциированы с патологией внутренних органов. Исходя из этого, мы можем уверенно говорить о значительно более высоком риске развития хронических неинфекционных заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистых) у пациенток с первичной ПОН как по сравнению со здоровыми женщинами, так и по сравнению с больными со вторичной формой ПОН. А учитывая тот факт, что более поздними проявлениями патогенеза ПОН и так является патология внутренних органов с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, мы можем столкнуться с очень высоким риском развития как заболеваний внутренних органов, так и неблагоприятных исходов у женщин с первичной ПОН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, согласно полученным нами данным мы можем уверенно говорить о более высоком риске развития патологии внутренних органов (в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний) именно у женщин с ПОН первичного генеза, что, в свою очередь, соответствует результатам большинства проводимых по этой теме исследований и согласуется с другими исследованиями, ранее уже обнаружившими полиморфизм-зависимый риск повреждения сосудов у больных ПОН [25].

Таблица. Частота генных полиморфизмов в исследуемых группах

Группа	Ген (полиморфизм)							
	<i>AGT</i> (<i>Met235Thr</i>)	<i>ITGA2</i> (<i>C807T</i>)	<i>NOS3</i> (<i>C786T</i>)	<i>FGB</i> (<i>455G-A</i>)	<i>ITGB3</i> (<i>Leu59Pro</i>)	<i>SERPINE (PAI) 1</i> (<i>5G(-675)4G</i>)	<i>IL6</i> (<i>G(-572)C</i>)	<i>EDN1</i> (<i>Lys198Asn</i>)
Первичная ПОН	110 (83%)*	96 (72%)*	92 (69%)*	65 (49%)*	63 (47%)*	120 (90%)*	26 (27%)*	105 (79%)
Вторичная ПОН	55 (41%)	53 (40%)	47 (35%)	28 (21%)	20 (15%)	80 (60%)*	11 (8%)	31 (23%)
Здоровые женщины	51 (38%)	49 (37%)	44 (33%)	24 (18%)	17 (13%)	69 (52%)	7 (5%)	28 (21%)

Примечание. * — статистически значимые различия при сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,05$).

Однако в исследованиях очень часто наблюдается один весьма спорный и противоречивый факт, а именно существенное колебание риска развития патологии внутренних органов в рамках одной исследуемой группы. Мы предположили, что данное колебание связано с разнородностью исследуемой группы, поэтому мы разделили ее на две независимые группы — с ПОН первичного (идиопатического) и с ПОН вторичного (ятрогенного) генеза. В результате такого разделения мы смогли получить более однородные данные, что подтверждает нашу гипотезу о существенно разном риске в этих исследуемых группах. Это, в свою очередь, может объяснить, почему в одних исследованиях у таких больных определялся высокий, а у других — средний или даже низкий риск развития заболеваний.

Что же касается пациенток со вторичной (ятрогенной) ПОН, то тут, хотя и получено превышение референсного значения в 1, но оно варьировало в пределах от <0,1 до 0,8 для обоих исследуемых статистических параметров, что в силу ограниченности выборки не может служить достоверным критерием наличия ассоциации между этими явлениями, и, как следствие, повышения риска их наступления. При этом при исследовании генных полиморфизмов в контрольной группе не было выявлено существенных популяционных отличий от среднестатистической их распространенности среди белых европейцев.

Наше исследование также затрагивает существенный вопрос изучения групп генных полиморфизмов, ассоциированных с ПОН. В исследовании [26] уже была выдвинута гипотеза о том, что частой причиной ПОН идиопатического генеза являются мутации в генах, сцепленных с X-хромосомой, которые часто сопровождаются множественными полиморфизмами и в других генах. Это также согласуется с нашими данными о множественном характере сопутствующих генных полиморфизмов именно у больных первичной ПОН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с первичной (идиопатической) ПОН характеризовались достоверно ($p < 0,05$) более высокой частотой встречаемости исследуемых генных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития неинфекционных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Также благодаря расчету отношения шансов и относительного риска было выявлено повышение относительного риска наличия генных полиморфизмов, а также степени их ассоциации. Исследование групп генных полиморфизмов способно в дальнейшем существенно помочь науке в вопросе оказания качественной медицинской помощи пациенткам с идиопатической ПОН.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90017.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Coulam C., Adamson S., Annegers J. Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstet Gynecol Surv.* 1987;42(3):182–183. DOI: 10.1097/00006254-198703000-00020.
- Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010;67(1):91–93. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.04.011.
- Marchenko L.A. Генетическая гетерогенность преждевременного истощения яичников и наследственные факторы ранней менопаузы. *Проблемы репродук-*

- Marchenko L.A. Genetic heterogeneity of premature ovarian failure and hereditary factors of early menopause. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2007;1:6–12 (in Russ.).
- Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(1):129–140. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008.
- Shuster L.T., Rhodes D.J., Gostout B.S. et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65(2):161–166. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003.
- Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614. DOI: 10.1056/nejmpc0808697.
- Nuovo S., Passeri M., Di Benedetto E. et al. Characterization of endocrine features and genotype–phenotypes correlations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type 1. *J Endocrinol Invest.* 2015;39(2):227–233. DOI: 10.1007/s40618-015-0334-3.
- Jacobsen B.K. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(10):923–929. DOI: 10.1093/aje/kwg066.
- Mondul A.M., Rodriguez C., Jacobs E.J. et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1089–1097. DOI: 10.1093/aje/kwi324.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–171. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61682-2.
- Brand E., Chatelain N., Paillard F. et al. Detection of putative functional angiotensinogen (AGT) gene variants controlling plasma AGT levels by combined segregation-linkage analysis. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(11):715–723. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200874.
- Bloem L.J., Manatunga A.K., Tewksbury D.A. et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest.* 1995;95(3):948–953. DOI: 10.1172/jci117803.
- Jacquelin B., Rozenshteyn D., Kanaji S. et al. Characterization of inherited differences in transcription of the human integrin alpha-2 gene. *J Biol Chem.* 2001;276(26):23518–23524. DOI: 10.1074/jbc.m102019200.
- Kiefel V., Santos S., Katzmann B. et al. A new platelet-specific alloantigen Br(a): report of 4 cases with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988;54(2):101–106. DOI: 10.1159/000461776.
- Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)-C mutation in the 5-prime-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999;99(22):2864–2870. DOI: 10.1161/01.cir.99.22.2864.
- Tanus-Santos J.E., Desai M., Flockhart D.A. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics.* 2001;11(8):719–725. DOI: 10.1097/00008571-200111000-00011.
- Vu D., Di Sanza C., Caille D. et al. Quality control of fibrinogen secretion in the molecular pathogenesis of congenital afibrinogenemia. *Hum Molec Genet.* 2005;14(21):3271–3280. DOI: 10.1093/hmg/ddi360.
- Wassel C.L., Lange L.A., Keating B.J. et al. Association of genomic loci from a cardiovascular gene SNP array with fibrinogen levels in European Americans and African-Americans from six cohort studies: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *Blood.* 2011;117(1):268–275. DOI: 10.1182/blood-2010-06-289546.
- Lanza F., Kieffer N., Phillips D.R. et al. Characterization of the human platelet glycoprotein IIIa gene: comparison with the fibronectin receptor beta-subunit gene. *J Biol Chem.* 1990;265(30):18098–18103. DOI: 10.1016/s0021-9258(17)44722-3.
- Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human platelet alloantigens, Pl(A1) and Pl(A2), are associated with a leucine(33)/proline(33) amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1778–1781. DOI: 10.1172/jci114082.
- Loskutoff D.J., Linders M., Keijer J. et al. Structure of the human plasminogen activator inhibitor 1 gene: nonrandom distribution of introns. *Biochemistry.* 1987;26(13):3763–3768. DOI: 10.1021/bi00387a004.
- Klinger K.W., Winqvist R., Andreassen P.A. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(23):8548–8552. DOI: 10.1073/pnas.84.23.8548.
- Ferrari S.L., Ahn-Luong L., Garnerio P. et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab.* 2003;88(1):255–259. DOI: 10.1210/jc.2002-020092.
- Rankinen T. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension.* 2007;50(6):1120–1125. DOI: 10.1161/hypertensionaha.107.093609.
- Игнатъева П.Е., Густоварова Т.А., Иवानян А.Н. и др. Влияние полиморфизмов T-786C и G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота на развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной недостаточности яичников. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2017;16(2):83–87. [Ignatieva R.E., Gustovarov T.A., Ivanyan A.N. et al. Effect of the T-786C and G894T polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in the development of endothelial dysfunction with underlying premature ovarian failure. *Vestnik of the SSMA.* 2017;16(2):83–87 (in Russ.).]
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции.* 2021;27(1):6–12. [Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Shcherina A.V. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(1):6-12 (in Russ.).] DOI: 10.17116/repro2021270116.

Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии

Профессор Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, д.м.н. К.Р. Бондаренко

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это нарушение микрофлоры влагалища, возникающее в результате замены нормальной микробиоты высокими концентрациями анаэробных бактерий. С учетом частоты рецидивов БВ лечение и предотвращение рецидивов заболевания на данный момент являются важной проблемой фармакотерапии. Неэффективность антимикробных препаратов возникает из-за отсутствия полного представления о патогенезе БВ, а также причинах его рецидивов, что оказывает влияние на эффективность лечения. В данном обзоре рассмотрены последние данные о патогенезе БВ, методы лечения, а также возможные стратегии снижения рецидивов заболевания. На данный момент новые стратегии повышения эффективности лечения заболевания включают изменение дозы препарата, продолжительности лечения, долгосрочные профилактические режимы и использование агентов, разрушающих биопленку. В ряде исследований установлен положительный эффект применения высоких доз суппозиторий, содержащих метронидазол, в сочетании с противогрибковым средством, обычно миконазолом, что также полезно при смешанных бактериально-грибковых инфекциях влагалища. Вполне вероятно, что в будущем терапия будет включать одновременное применение нескольких компонентов, включая комбинации антибиотиков, антибиопленочных агентов и пробиотиков.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микрофлора влагалища, биопленки, лечение, рецидив, метронидазол, миконазол, суппозитории.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Бондаренко К.Р. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии. РМЖ. 2022;8:61–65.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics

Yu.E. Dobrokhotova, V.D. Kazantseva, K.R. Bondarenko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bacterial vaginosis (BV) is a disorder of the vaginal microflora resulting from the replacement of normal microbiota with high concentrations of anaerobic bacteria. Taking into account the frequency of bacterial vaginosis relapses, treatment and prevention are considered an important problem of pharmacotherapy. The inefficacy of antimicrobial drugs arises from the lack of a complete understanding of the bacterial vaginosis pathogenesis, as well as the causes of its relapses, which affects the treatment efficacy. This review examines the latest data on the bacterial vaginosis pathogenesis, treatment methods, as well as possible treatment tactics to reduce disease relapses. At the moment, new tactics to improve the treatment efficacy include changing the drug dose, the duration of treatment, long-term preventive regimens and the use of agents destructing the biofilm. A number of studies have established the positive effect of using high doses of suppositories containing metronidazole in combination with an antifungal agent, commonly miconazole, which is also useful for mixed, bacterial and fungal vaginal infections. It is likely that in the future, for the purpose of treatment efficacy, therapy will include the simultaneous use of several components, including combinations of antibiotics, antibiotic agents and probiotics.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal microflora, biofilms, treatment, relapse, metronidazole, miconazole, suppositories.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Kazantseva V.D., Bondarenko K.R. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics. RMJ. 2022;8:61–65.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это нарушение микрофлоры влагалища, возникающее в результате замены нормальной микробиоты высокими концентрациями анаэробных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae*, *Dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Sneathia amnii*, *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* и др. [1].

В настоящее время рецидивирующий БВ является глобальной проблемой. Непосредственно само заболевание не опасно для жизни женщины, но рассматривается как фактор риска развития осложнений беременности, например преждевременных родов, а также может быть причиной эндометрита, сепсиса в гинекологической практике, в том числе после гинекологических операций

и аборт, абсцесса органов малого таза при введении внутриматочных спиралей [2, 3]. Согласно недавно проведенному метаанализу БВ диагностируется у 23–29% женщин репродуктивного возраста в общей популяции во всем мире. Существуют значительные различия между распространенностью заболевания в зависимости от региона и этнической принадлежности, при этом самая высокая распространенность наблюдается у женщин из Южной Азии (28,7%), а самая низкая — у женщин из Европы и Центральной Азии (22,8%) [4].

Факторы риска БВ включают большое количество партнеров мужского и женского пола, раннее начало половой жизни, отсутствие барьерной контрацепции, наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), курение, употребление алкоголя и частые спринцевания влагалища.

Однако нет никаких доказательств того, что отказ от курения и прекращение спринцеваний снижают заболеваемость БВ. При постоянном использовании презервативов заболеваемость БВ снижается на 50%, комбинированных оральных контрацептивов — на 16% [5–7].

В представленном обзоре рассмотрены последние данные о патогенезе БВ, методы лечения, а также возможные стратегии снижения рецидивов заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ БВ

Несмотря на то, что БВ является наиболее распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста, его этиология до конца не изучена, и уже на протяжении многих лет исследователи выдвигают различные противоречивые гипотезы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БВ имеет полимикробную этиологию, однако «первичным колонизатором» влагалища и инициатором образования биопленок считают *G. vaginalis* [8].

Во время развития БВ *Gardnerella spp.*, продуцируя аминокислоты, обеспечивает во влагалище благоприятную среду для роста других бактерий, ассоциированных с БВ (например, *Prevotella bivia* (*P. bivia*) [9]. С. Muzny et al. [10] выявили, что численность 4 «ключевых бактерий» (т. е. *P. bivia*, *Gardnerella spp.*, *A. vaginae* и *Megasphaera* типа I) значительно увеличивается за 4 дня до начала заболевания, что указывает на их роль во время инициации БВ.

Очевидная корреляция между развитием БВ и *Gardnerella spp.* иногда рассматривается как прямое доказательство причинно-следственной связи заболевания. Тем не менее не всегда наличие данного микроорганизма приводит к развитию БВ. Фактически *Gardnerella spp.* являются частью микробиоты влагалища здоровых женщин любого возраста.

Этот тип микроорганизмов характеризуется фенотипическим и генетическим разнообразием [11]. Вероятно, только определенные виды *Gardnerella* являются патогенными, а другие — естественными комменсалами. Не исключено, что некоторые виды бактерий вирулентны только при возникновении определенных условий. А. Swidsinsky et al. [12], используя метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), специфичный для *Gardnerella spp.*, первыми обнаружили, что эти виды способны образовывать биопленки на эпителии влагалища у женщин с БВ. Тем самым авторы объяснили природу ключевых клеток, т. е. клеток, покрытых биопленкой, преимущественно образованной *Gardnerella spp.* Также при исследовании выявлено, что биопленки *G. vaginalis* могут передаваться между половыми партнерами. Известно, что вторичные колонизаторы, такие как *A. vaginae* и *Sneathia spp.*, могут присоединяться к полимикробной биопленке и вызывать продукцию провоспалительных цитокинов.

В 2019 г. M. Vaneechoutte et al. [13] с помощью метода цифровой ДНК-гибридизации провели анализ последовательности 81 секвенированного генома рода *Gardnerella* и выявили существование по крайней мере 13 групп, которые можно классифицировать как отдельные виды в рамках таксона, ранее известного как *G. vaginalis*. Это важный прорыв в области изучения рода *G. vaginalis*, который привел к измененному описанию вышеуказанного микроорганизма и, впервые, к включению большего количества видов *Gardnerella*, а именно *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*.

E. Turner et al. [14] обнаружили, что рост *G. swidsinsky / G. leopoldii* выше среди пациенток с рецидивирующим БВ, чем среди пациенток в ремиссии, в связи с чем наличие данных видов может быть рассмотрено как маркер прогнозирования возможных рецидивов БВ в будущем. Кроме того, авторы предполагают, что более высокое содержание *G. swidsinskii / G. leopoldii* прямо или косвенно влияет на способность видов *Lactobacillus* восстанавливать и поддерживать нормальную микрофлору влагалища после проведения терапии метронидазолом. Также в ходе исследования выявлено, что применение борной кислоты может влиять на снижение содержания *G. swidsinsky / G. leopoldii* и, следовательно, на возникновение рецидивов заболевания.

J. Janda et al. [15] описали различия *G. vaginalis* в зависимости от активности β-галактозидазы, сиалидазы и содержания G + C ДНК. Различают от 8 до 17 метаболических биотипов *G. vaginalis* на основании присутствия или отсутствия вышеуказанных ферментов, таких как β-галактозидаза, липаза, и способности гидролизовать гипурат натрия, ферментировать сахара (ксилозу, арабинозу и галактозу) [16].

С помощью такого молекулярного метода, как рестрикционный анализ амплифицированной рибосомальной ДНК (ARDRA), продемонстрировано генотипическое разнообразие *G. vaginalis*. Зарегистрировано три различных генотипа *G. vaginalis*, два из которых продуцировали сиалидазу — гидролитический фермент, разрушающий защитные барьеры слизи. Сиалидаза используется некоторыми бактериями, ассоциированными с БВ, включая *G. vaginalis*, для разрушения и истощения защитных слизистых барьеров хозяина [17–19].

L. Hardy et al. [20] выявили ген сиалидазы А в 75% случаев обнаружения *G. vaginalis*, а также показали взаимосвязь между большим количеством гена сиалидазы А *G. vaginalis*, присутствием биопленки *G. vaginalis* и развитием БВ.

РОЛЬ *LACTOBACILLUS SPP.* В ПОДДЕРЖАНИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ВАГЛИЩА

Обсуждая микробиоту влагалища, важно рассмотреть различные виды *Lactobacillus*. В 2011 г. J. Ravel et al. [21] обследовали 396 женщин репродуктивного возраста, относящихся к различным этническим группам (европеоидная, негроидная и монголоидная расы), с нормальным биотопом влагалища, оценив состав микробиома с помощью молекулярного метода секвенирования ДНК (РНК). Полученные бактериальные сообщества классифицировали на 5 типов: в 4 из них преобладали *L. iners* (34,1%), *L. crispatus* (26,2%), *L. gasseri* (6,2%) и *L. jensenii* (5,3%). В 5-м типе бактериального сообщества лидировали облигатные анаэробы, которые способствуют продуцированию молочной кислоты (27%), такие как *A. vaginae*, *Prevotella spp.*, *Atopobium spp.*, *Gardnerella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Aerococcus spp.*, *Fingoldia spp.*, *Mobiluncus spp.* и др., в связи с чем у пациенток данной группы сохранялось нормальное состояние влагалища, без повышения влагалищного pH.

Наличие *Lactobacillus* традиционно связано со здоровым микробиомом, но вид *L. iners* рассматривается, скорее, как патоген и может быть предложен в качестве причины развития заболевания и его диагностики. R. Pramanick et al. [22] выявили, что при нормальной микробиоте влагалища доминирует вид *L. crispatus*, тогда как *L. iners* (62,1%) чаще встречался при нарушениях микробиоты. В недавнем двойном слепом плацебо-кон-

тролируемом исследовании выявили, что применение *L. crispatus* в течение 11 нед. после курса лечения метронидазолом приводит к значительному снижению частоты рецидивов БВ по сравнению с плацебо (30% против 45%, $p=0,01$). Обилие *Lactobacillus* и видовое разнообразие, в том числе *L. crispatus*, снижены при бессимптомном БВ. *L. iners* обнаруживается лишь в совокупности с другими видами лактобактерий, что указывает на их неспособность самостоятельно поддерживать нормальную вагинальную микрофлору.

Клинические проявления и диагностика БВ

Несмотря на то, что патогенез и этиология БВ до сих пор не ясны, считается, что нарушение микрофлоры влагалища является основным фактором изменения его среды и возникновения клинических симптомов, таких как неприятный запах, выделения, зуд, жжение, а также повышение pH влагалища, выявляемое при гинекологическом осмотре, и наличие ключевых клеток, определяемое лабораторно [23]. Однако в 50–75% случаев БВ протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику заболевания и вызывает еще больше вопросов относительно его этиологии. Кроме того, диагностика БВ осложнена тем фактом, что влагалище представляет собой динамическую экосистему, изменяющуюся естественным образом на протяжении всей жизни женщины, — например, во время различных фаз менструального цикла, колебаний уровня прогестерона и эстрадиола, содержания гликогена во влагалище, pH влагалища и иммунного статуса [23–25].

При БВ выявлено присутствие ферментов, снижающих способность лейкоцитов хозяина бороться с инфекцией, а также повышение синтеза эндотоксинов, которые стимулируют выработку цитокинов и простагландинов во влагалище [26].

Кроме того, не ясно, вызван БВ образованием полимикробных биопленок *de novo* или передачей полимикробных биопленок при сексуальной активности.

Из-за отсутствия понимания механизмов, участвующих в развитии БВ, текущее лечение направлено на облегчение симптомов за счет уменьшения общего количества бактерий, связанных с БВ, и восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Подходы к лечению БВ

В 2018 г. Международный союз борьбы с инфекциями, передающимися половым путем (IUSTI), и Всемирная организация здравоохранения опубликовали рекомендации по лечению патологических выделений из влагалища. В руководствах рекомендуется применение метронидазола в дозе 400–500 мг 2 р/сут в течение 5–7 дней перорально, метронидазола в виде геля (0,75%) 1 р/сут в течение 5 дней или крема с клиндамицином (2%) 1 р/сут в течение 7 дней интравагинально в качестве первой линии терапии при неосложненном БВ. Альтернативные схемы включают применение 2 г метронидазола или тинидазола перорально однократно, 1 г тинидазола перорально в течение 5 дней, 300 мг клиндамицина перорально 2 р/сут в течение 7 дней или 10 мг деквалиния хлорида интравагинально 1 р/сут в течение 6 дней. Для лечения рецидивирующего БВ рекомендовано применение метронидазола интравагинально [27].

Примерно у 58–88% пациенток положительный эффект отмечается в течение 5 дней лечения метронидазолом или клиндамицином. Однако при 7-дневном применении метронидазола отмечена более высокая эффективность лечения, чем при 5-дневном, хотя далее, через 21 день (комбинированный относительный риск (ОР) 1,01, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,46) или 1 мес. (комбинированный ОР 0,91, 95% ДИ 0,70–1,18) после терапии разницы не наблюдается [27].

В плацебо-контролируемом исследовании с использованием геля метронидазола интравагинально 2 р/нед. в течение 16 нед. сообщалось о значительном снижении частоты рецидивов БВ по сравнению с таковым при применении плацебо. ОР через 16 и 28 нед. составил 0,43 (95% ДИ 0,25–0,73) и 0,68 (95% ДИ 0,49–0,93), при этом у 70 и 39, 34 и 18% женщин не наблюдалось БВ через 16 нед. и 28 нед. соответственно [28].

К сожалению, какими бы эффективными ни были эти методы лечения, существует вероятность развития устойчивости к антибиотикам. Кроме того, симптомы БВ часто рецидивируют у 58–76% женщин в течение 12 мес. после окончания лечения, при этом нередко пациентки отмечают отсутствие эффекта после лечения и нежелание применять антибиотики [29–31].

Первые исследования эффективности применения противомикробных препаратов при остром БВ были сосредоточены на оценке состояния пациенток непосредственно после окончания лечения, редко оценивая его через 30–35 дней. Вскоре стало очевидно, что частота рецидивов БВ, определяемая как ≥ 3 эпизодов в год, одинаково высока при применении как метронидазола, так и клиндамицина интравагинально [32].

A.S. Rosca et al. [33] продемонстрировали, что в полимикробных биопленках действительно происходят синергетические взаимодействия, которые приводят к повышенной устойчивости к противомикробным препаратам, что объясняет увеличение эпизодов рецидивов. Современные знания об этиологии БВ не позволяют нам однозначно определить, является ли наличие биопленки причиной БВ, но лучшее понимание процесса биопленкообразования и, что еще более важно, роли полимикробной биопленки в устойчивости к противомикробным препаратам будут, скорее всего, иметь решающее значение для разработки терапевтических стратегий, при которых частота рецидивов будет снижена.

В последнее время во многих исследованиях рассматриваются потенциальные альтернативные варианты терапии, в том числе антисептические средства, пробиотики и пребиотики, соединения растительного происхождения, противомикробные препараты, разрушающие биопленку. Однако, несмотря на многообещающие результаты, большинство средств еще не прошли клинические испытания.

Альтернативой антибиотикотерапии может являться применение 5 мл молочной кислоты интравагинально в течение 3 дней после окончания менструации на протяжении 6 мес. Так, например, в плацебо-контролируемом исследовании у 88% женщин, использовавших молочную кислоту, не наблюдалось рецидивов БВ в течение 1 года по сравнению с 10% женщин, принимавших плацебо [34, 35].

Пробиотики широко используются и рекомендуются врачами во всем мире с целью восстановления естественного баланса в микрофлоре влагалища [36]. Но, к сожалению,

нию, современные пробиотики часто не содержат в своем составе необходимых видов *Lactobacillus* и не проходят валидацию безопасности, качества или эффективности [37]. Предыдущий Кокрейновский систематический обзор не показал достаточных доказательств за или против их использования при лечении БВ [38].

S. Surapaneni et al. [39] рассмотрели схему приема нитроимидазола перорально в течение 7 дней с одновременным приемом борной кислоты в течение 30 дней и последующим применением метронидазола в форме геля интравагинально 2 р/нед. в течение 5 мес. и выявили снижение частоты рецидивов у 20 из 29 женщин.

При оценке использования борной кислоты при БВ важно отметить ее дополнительное действие, включая бактериостатическую и противогрибковую активность. Однако использование «разрушителей биопленки», вероятно, даст оптимальные результаты при использовании в сочетании с антибиотиками и продемонстрирует антимикробный синергизм. Антимикробная активность борной кислоты не влияет на содержание *Lactobacillus spp.*, что важно для поддержания баланса нормальной микробиоты влагалища, а также хорошо переносится интравагинально, в том числе длительно [39].

Большой интерес для лечения БВ в настоящее время представляет астодример натрия (не зарегистрирован для медицинского применения, проводятся клинические исследования), механизм действия которого заключается в ингибировании роста бактерий, связанных с БВ, блокировании их прикрепления к клеткам, а также подавлении образования и разрушения биопленки. Он выпускается в виде мукоадгезивного геля и не всасывается системно. Астодример натрия обеспечивает быстрое облегчение таких симптомов, как неприятный запах и патологические выделения из влагалища, а его использование для лечения и профилактики БВ подтверждено данными высококачественных клинических исследований, демонстрирующими более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо.

Исследования препарата проведены в США и Европе, где астодример натрия применяли в виде геля интравагинально 1 р/сут через день в течение 16 нед. с последующим перерывом в лечении еще на 12 нед. Показатели клинического улучшения на 9–12-й день при применении астодримера натрия были выше, чем при применении плацебо: 62,5, 74,1, 55,2 и 22,2% при дозах 0,5, 1 и 3% астодримера и плацебо соответственно. Также и на 21–30-й день после окончания лечения клиническая эффективность составила 28,0, 46,2, 23,3% и 11,5% при дозах 0,5, 1 и 3% астодримера и плацебо соответственно ($p=0,006$ для 1% геля по сравнению с плацебо) [40].

В течение 8 нед. после окончания терапии уровень рецидива БВ был значительно ниже в группе применения астодримера по сравнению с плацебо (24-я неделя, 36,1% против 45,5%, $p=0,027$) [40].

Вышеуказанной схемы применения препарата также возможно придерживаться в качестве поддерживающей терапии после лечения БВ метронидазолом местно. Немаловажно, что препарат безопасен, хорошо переносится пациентами, а также не может вызвать резистентность к антибиотикам и не всасывается системно.

Деквалиния хлорид (ДКВ) — противомикробный антисептик с широкой антибактериальной и противогрибковой активностью, широко применяемый в Европе. В клинических исследованиях выявлено, что ДКВ облада-

ет такой же клинической эффективностью, что и клиндамицин, при лечении БВ. ДКВ рекомендовано применять по 10 мг ежедневно в течение 6 дней. Однако нет данных об эффективности применения препарата в качестве противорецидивного [27].

С учетом отсутствия новых противомикробных препаратов и схем лечения внимание ученых было сконцентрировано на изучении увеличения продолжительности терапии с 1 нед. до 2 нед., однако преимуществ не выявлено. Далее исследования были сосредоточены на увеличении дозы и концентрации тех средств, которые оказались эффективными для краткосрочного лечения БВ, а затем на использовании нескольких препаратов в комбинации и применении длительных профилактических схем.

В ряде исследований установлен положительный эффект применения высоких доз суппозитория, содержащих 500–750 мг метронидазола, в сочетании с противогрибковым средством, обычно миконазолом, что также эффективно при смешанных бактериально-грибковых инфекциях влагалища [41–43]. Показано, что при использовании вышеуказанной схемы положительный эффект лечения БВ составляет 93,4%, а лечения вульвовагинального кандидоза — 84,4% [41].

В открытом нерандомизированном исследовании было выполнено сравнение эффективности различных доз метронидазола (750 мг и 500 мг) в комбинации с миконазолом в течение 7 дней, а по достижении клинического эффекта пациенткам рекомендовано применение комбинации препарата 2 р/нед. в течение 3 мес., на протяжении которых рецидив отмечен значительно реже в группе с применением 750 мг метронидазола [44]. В последующем рандомизированном исследовании лечения высокими дозами метронидазола с миконазолом в течение 5 дней в месяц на протяжении 12 мес. отмечено снижение частоты рецидивов БВ при применении вышеуказанной схемы по сравнению с плацебо (21,2% против 32,5%, ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,87) [45].

На российском рынке комбинация метронидазол + миконазол в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» представлена препаратом Лименда, который применяется по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней при первичном эпизоде БВ и в течение 14 дней при рецидивирующем. Вагинальные суппозитории Лименда представляют собой новую и эффективную лекарственную форму для лечения как первичного эпизода БВ, так и рецидивирующего, а пациентки отмечают удобство применения препарата и хорошую переносимость. На базе Пятигорского медико-фармацевтического института (филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) было проведено оригинальное исследование сопоставления кинетики высвобождения основного действующего вещества — метронидазола из вагинальных суппозиториях различного производства с использованием модели статического растворения. Сравнительная оценка количества метронидазола, высвобождаемого из вагинальных суппозиториях, содержащих метронидазол + миконазол в дозах 750 мг + 200 мг (Лименда) и препарат с теми же МНН действующих веществ и в той же лекарственной форме) и 500 мг + 100 мг (суппозитории), показала, что наибольшее количество метронидазола за оцениваемый период (6 ч) высвобождалось из препаратов с большей дозировкой метронидазола: ~15% (Лименда) и 11,36% от дозы сходного препарата против 2,16% для препарата с меньшей дозировкой [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так как причина и механизм рецидива БВ до сих пор не ясны, выявление у женщин в микрофлоре влагалища биопленки рассматривается на данный момент как единственная причина рецидивирующего БВ. Именно поэтому лечение должно быть комбинированным, включающим как компоненты, разрушающие биопленки, так и средства, направленные на восстановление нарушенного баланса в микрофлоре влагалища. Однако оптимальные дозы и комбинации действующих веществ, продолжительность применения препаратов еще недостаточно изучены. В настоящее время применение комбинированных препаратов, содержащих противомикробные компоненты, при лечении смешанных инфекций может быть рекомендовано акушером-гинекологом амбулаторного звена. Учитывая частые рецидивы БВ и вульвовагинального кандидоза, возможно рекомендовать вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол + миконазол в дозах 750 мг + 200 мг (препарат Лименда). ▲

Литература

1. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
2. Tabatabaei N., Eren A.M., Barreiro L.B. et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG.* 2019;126(3):349-358. DOI: 10.1111/1471-0528.15299.
3. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. и др. Результаты исследования цервико-вагинальной микрофлоры методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:50-59. [Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Gushchin A.Ye. et al. Results of a study of cervicovaginal microbiota by real-time PCR in pregnant women with threatened preterm labor. *Obstetrics and gynecology.* 2018;11:50-59 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.

4. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304-311. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
5. Guédou F.A., Van Damme L., Deese J. et al. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:208. DOI: 10.1186/1471-2334-13-208.
6. Ranjit E., Raghubanshi B.R., Maskey S., Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601. DOI: 10.1155/2018/8349601.
7. Forcey D.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S. et al. Factors Associated with Bacterial Vaginosis among Women Who Have Sex with Women: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(12):e0141905. DOI: 10.1371/journal.pone.0141905.
8. Березовская Е.С., Макаров О.И., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013;7(2):34-36. [Berezovskaya E.S., Makarov O.I., Gomberg M.A. et al. Biofilm formation at the bacterial vaginosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013;7(2):34-36 (in Russ.)].
9. Pybus V., Onderdonk A.B. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 1997;175(2):406-413. DOI: 10.1093/infdis/175.2.406.
10. Muzny C.A., Schwabke J.R. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601-606. DOI: 10.1093/cid/civ353.
11. Крысанова А.А., Гушин А.Е., Савичева А.М. Значение определения генотипов *Gardnerella vaginalis* в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза. *Медицинский алфавит.* 2021;1(30):48-52. [Krysanova A.A., Gushchin A.E., Savicheva A.M. Significance of *Gardnerella vaginalis* genotyping in diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. *Medical alphabet.* 2021;1(30):48-52 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
12. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):605-609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
13. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L. et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(3):679-687. DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЛИМЕНДА

Метронидазол 750 мг +
Миконазол 200 мг

7 суппозиториев
вагинальных

Высокоактивный комбинированный противомикробный и противопрозоидный препарат для местного лечения бактериального вагиноза и инфекций влагалища полимикробной этиологии

- **Комплексная терапия смешанных вагинитов**
- **Доказанная высокая эффективность**
- **100% эффективность** при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом
- **Возможно применение у беременных (II-III триместра)**



реклама



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

ЛП-006207

Нарушения нервно-психического развития детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью: клинические наблюдения

Профессор Д.Д. Гайнетдинова¹, профессор А.П. Скоромец², профессор Е.Ю. Крюков^{3,4}

¹ФГОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Распространенность синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) в России достигает 16%, что делает проблему СДВГ социально значимой. У 50% пациентов, страдавших СДВГ в детстве, симптомы, претерпевая определенную трансформацию, сохраняются во взрослом возрасте. СДВГ обусловлен задержанным развитием связанных между собой церебральных структур, регулирующих процессы поведенческого торможения и самоконтроля. В РФ для терапии СДВГ традиционно используются ноотропные и нейрометаболические препараты. На данный момент не до конца решены вопросы, касающиеся эффективности и переносимости препаратов этих групп. С учетом недостатков существующих препаратов в терапии СДВГ у детей необходимы новые эффективные и хорошо переносимые варианты лечения. Препарат Проспекта относится к новому поколению ноотропных препаратов. Он модифицирует функциональную активность мозгоспецифического белка S-100, регулирует взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), благодаря чему реализуется ноотропный эффект препарата. В статье представлены клинические наблюдения успешного лечения СДВГ, демонстрирующие эффективность и безопасность применения препарата Проспекта у детей. Во всех описанных клинических наблюдениях отмечено, что уже к первому месяцу терапии значительно улучшилась память, повысилась концентрация внимания, что позитивно отразилось на успеваемости детей, снизилась неусидчивость, отвлекаемость, гиперактивность.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дети, нервно-психическое развитие, мозгоспецифический белок S-100, ГАМК, ноотроп.

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Скоромец А.П., Крюков Е.Ю. Нарушения нервно-психического развития детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью: клинические наблюдения. РМЖ. 2022;8:66–71.

ABSTRACT

Neuropsychiatric developmental disorders in children with attention deficit hyperactivity syndrome: clinical cases

D.D. Guynetdinova¹, A.P. Skoromets², E.Yu. Kryukov^{3,4}

¹Kazan State Medical University, Kazan

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

⁴Children's City Hospital No.1, St. Petersburg

The prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Russia is as high as 16% and therefore it is considered a major social problem. In 50% of patients with ADHD occurring in childhood, the condition continues in adulthood, though its symptoms change over time as a person ages. ADHD is linked to the delayed maturation of functionally connected brain structures regulating the process of behavioral management and self-control. Nootropics and neurometabolic drugs have been traditionally used in the RF for ADHD treatment. So far, the issues relating to the efficacy and tolerability of these groups of drugs remain disputable. Taking into considerations the disadvantages of the available drugs used for the treatment of childhood ADHD, it is necessary to propose novel effective and well-tolerable treatment options. The drug Prospekta is one of the next-generation nootropics. It modifies the functional activity of brain-specific S-100 protein and regulates the interaction of ligands with serotonin, dopamine, and γ -aminobutyric acid (GABA) receptors, ensuring the realization of nootropic action of the drug. The article presents clinical cases of successful ADHD treatment, demonstrating the efficacy and safety of using the drug Prospekta in children. Even during the first month of therapy, a significant improvement of memory and attention concentration were reported in all the described clinical cases. The drug had a beneficial impact on the children's school performance, while their restlessness, distraction and hyperactivity decreased.

Keywords: attention-deficit hyperactivity disorder, children, neuropsychiatric development, brain-specific S-100 protein, GABA, nootropic.

For citation: Guynetdinova D.D., Skoromets A.P., Kryukov E.Yu. Neuropsychiatric developmental disorders in children with attention deficit hyperactivity syndrome: clinical cases. RMJ. 2022;8:66–71.

ВВЕДЕНИЕ

Дети с нарушениями нервно-психического развития составляют около 10% среди пациентов детского невролога [1]. Отставание по сравнению с нормативными пока-

зателями в двигательной, когнитивной, коммуникативной и адаптивно-поведенческой сферах называется задержкой нервно-психического развития. Двигательное развитие детей включает становление моторных навыков, последо-

вательность выполнения движений, координацию работы разных мышечных групп и мышечной силы. Познавательное развитие подразумевает формирование высших психических функций, интеллектуальных способностей и навыков, необходимых для дальнейшего обучения, умение в нужные моменты применять усвоенную информацию и принимать решения. Коммуникативное развитие включает становление экспрессивных и рецептивных навыков общения. Адаптивное поведение подразумевает способность приспосабливаться к окружающим условиям и проявлять при этом самостоятельность, включая навыки самообслуживания (прием пищи, одевание и т. д.), выполнение дел и заданий, заботу о себе и окружающих [1, 2].

Нарушения нервно-психического развития включают целую группу состояний с началом в детском возрасте, среди которых: коммуникативные расстройства (в том числе расстройства развития речи); синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); трудности освоения школьных навыков (чтения, письма, счета); расстройства развития двигательной сферы (двигательное расстройство со стереотипиями, тикозные расстройства); общая интеллектуальная недостаточность (расстройство развития интеллекта).

Распространенность СДВГ в России высока и достигает 16%, что делает проблему СДВГ социально значимой [3–6]. У 50% пациентов с СДВГ симптомы, отмечавшиеся в детстве, претерпевая определенную трансформацию, сохраняются и во взрослом возрасте. СДВГ обусловлен задержанным развитием связанных между собой церебральных структур, регулирующих процессы поведенческого торможения и самоконтроля. В основе данных нарушений при СДВГ лежит дисфункция нейромедиаторных систем: γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), серотониновой, дофаминовой, глутаматергической и т. д. Наличие СДВГ у детей имеет тесную связь с неблагоприятными событиями в жизни: пациенты с СДВГ чаще отказываются от занятий в школе и остаются на второй год [7], раньше и чаще начинают употреблять табак, наркотики [8, 9], раньше вступают в половую жизнь [10], у них выше частота наступления беременности в подростковом возрасте [11, 12].

Подходы к терапии СДВГ

Метаанализы, опубликованные за последние годы, оценили эффективность фармакологического, нефармакологического и комбинированного лечения СДВГ [13–15]. Данные подтверждают краткосрочную эффективность фармакологического лечения. Нефармакологические вмешательства являются менее эффективными, необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть роль поведенческой терапии в лечении СДВГ.

Хотя многочисленные стимулирующие (различные формы метилфенидата, амфетамина) и нестимулирующие (атомоксетин, гуанфацин, клонидин) препараты продемонстрировали эффективность в лечении СДВГ [16, 17], по оценкам, примерно у 40% пациентов с симптомами невнимательности и гиперактивности/импульсивности ответ на терапию не достигается или наступает симптоматическая ремиссия [18–20].

Кроме того, многие из этих препаратов противопоказаны или должны использоваться с осторожностью в определенных группах пациентов; например, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, воз-

буждением, синдромом Туретта, тиками, нарушениями сна, биполярным расстройством, сонливостью. В лечении СДВГ в США, Канаде, западноевропейских странах применяются стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС), однако данная группа препаратов не зарегистрирована Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, в связи с чем на территории страны эти лекарственные средства не используются. В России для терапии СДВГ традиционно используются ноотропные и нейрометаболические препараты [21].

На данный момент не до конца решены вопросы, касающиеся эффективности и переносимости препаратов данной группы. Проблемы, связанные с лечением нестимуляторами, включают, помимо нарушений сна и снижения веса, суицидальную идеацию [22], седативный эффект, усталость, гипотонию и брадикардию, а также развитие лекарственной зависимости и синдрома отмены [23].

С учетом недостатков существующих препаратов в терапии СДВГ у детей необходимы новые эффективные и хорошо переносимые варианты лечения.

Препарат Проспекта (ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ») относится к новому поколению ноотропных препаратов. В отличие от других препаратов своего класса, он модифицирует функциональную активность мозгоспецифического белка S-100, регулирует взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина и ГАМК, благодаря чему реализуется эффект препарата Проспекта [24, 25]. В клинических исследованиях доказано ноотропное действие Проспекта, проявляющееся в уменьшении всех симптомов СДВГ у детей: гиперактивности/импульсивности и невнимательности, продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, совместимость с лекарственными препаратами, применяемыми в педиатрической практике, без возбуждающего действия, синдрома отмены, привыкания [26, 27]. Таблетки препарата Проспекта имеют сладковатый вкус и нравятся детям.

Далее приводим клинические наблюдения успешного лечения СДВГ, демонстрирующие эффективность и безопасность применения препарата Проспекта у детей.

Клиническое наблюдение 1

Родители мальчика 9 лет обратились с жалобами на невнимание к своим вещам и отвлекаемость, нежелание слушать уроки в классе, делать домашнее задание, плохую успеваемость по школьной программе, нетерпение и неусидчивость. Из анамнеза удалось выяснить, что подобные проявления в поведении стали особенно выраженными с 7-летнего возраста, когда началась учеба в 1-м классе общеобразовательной школы. Появились жалобы учителя на плохую успеваемость ребенка по школьной программе, неусидчивость, отвлекаемость, гиперактивность. В детстве ребенок с трудом адаптировался к детскому саду, был неусидчивым, активным, обидчивым, раздражительным. Со слов родителей воспитатели детского сада находили «подход к ребенку и претензий к поведению не предъявляли».

Ребенок из полной благополучной семьи, матери 32 года, отцу 39 лет. Средний ребенок из троих. Рожден от второй, физиологически протекавшей, беременности. Роды на 38-й неделе, самостоятельные, масса тела 3400 г, рост 55 см. Выписан из родильного дома в срок.

Нервно-психическое развитие соответствует норме: стал держать голову в 1 мес., сидит с полугода, стоит с 11 мес., пошел в 1 год и 2 мес., первые слова к 1 году, фразовая речь с 3 лет 3 мес. Черепно-мозговых травм, обмороков, эпилептических приступов, носовых кровотечений не было. Привит по возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 5 лет, острые респираторные вирусные инфекции.

Анамнез болезни (со слов матери, частично из медицинской документации): первое обращение к неврологу в возрасте 2 лет 8 мес. с жалобами на нарушения сна (частые пробуждения). При неврологическом осмотре отклонений не обнаружено, даны рекомендации по нормализации режима дня. Повторное обращение к неврологу в 4 года 4 мес. с жалобами на неусидчивость, чрезмерную активность, нарушения засыпания, снижение концентрации внимания и трудности с выполнением инструкций взрослых дома и в детском саду. Выставлен диагноз «Минимальная церебральная дисфункция», назначена терапия (препараты гопантевой кислоты, магния). СДВГ установлен в 7 лет, и с этого возраста периодически назначается терапия (препараты на основе нейропептидов, препараты аминокислот, препараты витамина В) с незначительным эффектом. Отмена терапии связана с негативным влиянием на сон ребенка.

Неврологический статус: внешне опрятен, выглядит по возрасту. Вовремя научился читать и писать, оживленный и разговорчивый ребенок. Фон настроения ровный, иногда бывает конфликтным. Обращенную речь понимает в полном объеме. На вопросы отвечает в пределах заданного. Речь ускоренная, достаточно громкая. Словарный запас достаточный. Не всегда соблюдает дистанцию в беседе. С удовольствием рассказывает о любимом увлечении — «дзюдо». Сведения о себе сообщает в полном объеме, полностью без ошибок назвал фамилию, имя и отчество свои и родителей, место проживания, адрес, школу. Можно сделать вывод, что общая осведомленность об окружающем мире достаточная. Цветовой, геометрический и пространственно-временной гнозис сформирован в полном объеме. Верно называет времена года и их характеристики, по порядку называет месяцы, дни недели. Понятиями «больше — меньше» владеет. В тесте «четвертый лишний» ориентируется верно, обобщает по групповому признаку, исключает правильно. С тестом на парные аналогии справился в полном объеме. Механический счет выполнен в прямом и обратном порядке. Арифметические навыки сформированы, простые счетные операции в уме в пределах ста, освоил сложение, вычитание в пределах ста. Читает словами, словосочетаниями, смысл прочитанного понимает, однако не смог пересказать текст. Мышление логичное, последовательное. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Память достаточная. Обращает на себя внимание высокая отвлекаемость. Ребенок во время беседы с врачом постоянно двигает руками, не может спокойно сидеть на стуле, ерзает, рассматривает предметы в кабинете и за окном. ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Очаговой патологической и эпилептиформной активности не выявлено. ЭхоЭГ: срединные структуры не смещены. Пульсация эхо-сигналов не увеличена. Без дополнительных эхо-сигналов.

Заполнена шкала ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 29. Оценка по субшкале «невнимательность» — 17 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 12 баллов.

Диагноз: «F 90.0. СДВГ, недостаточность внимания».

Назначен препарат Проспекта внутрь по 1 таблетке 2 р/сут в течение 8 нед. Через 4 нед. приема препарата оценена динамика по шкале ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 24. Оценка по субшкале «невнимательность» — 15 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 9 баллов.

Контрольный осмотр по завершении курса терапии Проспектой (через 8 нед. от начала терапии): отмечается положительная динамика, стал усидчивее и внимательнее во время выполнения домашних заданий, на уроках в школе не вскакивает, реже отвлекает одноклассников от работы, улучшился сон. Итоговая оценка по шкале ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 19. Оценка по субшкале «невнимательность» — 12 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 7 баллов. Нежелательные явления зарегистрированы не были.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Мальчик 8 лет, ученик 2-го класса общеобразовательной школы, осмотрен в связи с наличием жалоб родственников на непоседливость, чрезмерную двигательную активность ребенка. При сборе жалоб выяснили, что в школе ребенок мешает работе в классе: говорит с места, встает и подходит к одноклассникам во время урока, кривляется, а также проявляет нетерпеливость, невнимательность, сниженную работоспособность, отставание в освоении программы по математике.

Неполная семья: проживает с мамой, старшей сестрой, бабушкой и дедушкой. Матери 28 лет, по характеру необщительная, замкнутая. Образование: незаконченное среднетехническое, работает в магазине кассиром, спиртные напитки употребляет «по праздникам». Отец ребенка неизвестен. В настоящее время взаимоотношения в семье можно охарактеризовать как благоприятные, мальчику уделяют достаточно внимания, но воспитанием в полной мере занимается старшая сестра и редко бабушка.

Ребенок родился от 2-й беременности, протекавшей на фоне астмы и анемии, угроза прерывания на 21-й неделе. Со слов матери, по этому поводу «лежала на сохранении». Соответствующая медицинская документация отсутствует. Во время беременности «сильно и много нервничала». Роды вторые на сроке 39 нед. (масса тела 3230 г, рост 53 см), в головном предлежании. Выписан из родильного дома на 8-й день в связи с кефалогематомой височной области головы слева. Проводилась пункция с удалением крови. До 3 лет мальчик находился под наблюдением невролога (по месту жительства) по поводу синдрома диффузной мышечной гипотонии. Искусственное вскармливание. До полутора лет рос спокойным, с 2 мес. выявлен диатез. В 3 мес. аллергологом установлен диагноз «Атопический дерматит. Аллергия». Ребенок рос капризным, раздражительным (беспокоил кожный зуд), плохо спал ночью. Часто болеет острыми респираторными заболеваниями, в 5 лет перенес ветряную оспу, коклюш. С раннего детства энурез, до 7 лет практически ежедневно просыпался мокрым. В настоящее время энуреза нет. Отмечаются страх темноты, трудности засыпания, беспокойный сон со сноворением.

Анамнез заболевания: в детский сад пошел в 4 года, адаптировался медленно, так как были проблемы в поведении. Ребенок проявлял агрессивность к другим детям,

раздражительность, много капризничал, плакал при любых неудачах. Мог на замечание воспитателей начать кричать, отмечались эпизоды падения на пол и истерика. В речи нарушенное звукопроизношение. В связи с особенностями развития наблюдается у невролога по месту жительства с диагнозом: «Минимальная мозговая дисфункция. Дизартрия. Энурез». Получает курсы комплексного лечения, положительная динамика после лечения не выраженная (ноотропные, сосудистые препараты, аминокислоты, массаж, физиолечение, психолого-педагогическая коррекция). Фармакотерапия отменена в связи с усилением симптомов раздражительности и возбуждения.

В 7 лет с трудом зачислен в 1-й класс. Сразу стали проявляться сложности на уроках: работа в паре, группе не удавалась, так как всегда считал себя правым, на уроках чтения не «получалось» следить за читающим, не мог пересказать прочитанный текст, по русскому языку допускал много ошибок, с трудом давалась математика. Затруднения при усвоении учебного материала связаны с рассеянностью внимания, низкой работоспособностью и неумением контролировать свое поведение. Во время занятий мог закричать, застучать, соскочить с места, на замечания реагировал аффектом. Желания учиться не было. Контакты и общение со сверстниками затруднялись, так как понимание ситуации и реагирование на нее не всегда или не совсем были адекватны. Стремился быть лидером, но его не воспринимали одноклассники из-за неорганизованного поведения. На переменах часто дрался с малышами и старшеклассниками, проявлял конфликтность, агрессивность, упрямство, обидчивость. С первых дней учебного года во 2-м классе поведение в школе ухудшилось. Отношения с одноклассниками не складывались, так как в своих высказываниях оскорблял их, устраивал драки. На переменах приставал к старшеклассникам, задибался. Нравилось, когда его хвалят, но, если чувствовал внимание, тут же начинал кричать. Во время занятий мог громко хлопать в ладоши, кричать, в деятельность класса не включался, отвлекая всех своим неправильным поведением. Во время урока старался перекричать ответы детей, не дожидаясь своей очереди. Был поставлен вопрос о выводе из класса и индивидуальном обучении на дому.

Соматический статус: нарушение осанки, череп долихоцефалгической формы, гипермобильность суставов. Пониженного питания. Психоневрологический статус: со взрослыми в контакт вступает легко. На обследование пошел охотно. В кабинете врача шумит, кричит, кривляется. Не стесняется задавать много вопросов. Двигательно расторможен, уронил папки со стола врача. На вопросы, касающиеся поведения, не отвечает, умышленно делает вид, что не слышит. Медицинской сестре корчит рожицы, вокализует. Не сидит спокойно на стуле, раскачивается, изучает стены и игрушки на полках. Не слушает маму, когда она просит его «сидеть спокойно». В беседе многоречив, словоохотлив, темп речи ускоренный. С предложенными методиками работает с интересом, но малейшее затруднение вызывает аффект и нежелание продолжать задание. Словарный запас бедный. Общая осведомленность: сформированы временные, счетные и пространственные представления. Доступны причинно-следственные связи, оперирует обобщающими понятиями, выделяет четвертое лишнее. Смысл сюжетных картинок понимает правильно, сходства между понятиями устанавливает на конкретном уровне. К ошибкам критичен, помощь использует хоро-

шо. Во время работы отвлекается, истощается, испытывает трудности самоконтроля. Страдает память. С трудом пересказывает прочитанный текст, в письменной речи наблюдаются дисграфические ошибки в виде недописывания и замены букв.

ЭЭГ: амплитудно-частотный спектр ЭЭГ, зональное распределение биотоков соответствует возрасту. Данных за эпилептическую активность не выявлено. Эхо-ЭГ: смещения срединных структур головного мозга нет.

Заполнена шкала ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 34. Оценка по субшкале «невнимательность» — 12 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 22 балла.

Диагноз: «F 90.0 СДВГ, комбинированный тип».

Назначен препарат Проспекта внутрь, на 1 прием 1 таблетка (держат в рту до полного растворения). Принимать по 1 таблетке 2 р/сут в течение 8 нед. Через 4 нед. приема препарата оценена динамика по шкале ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 29. Оценка по субшкале «невнимательность» — 10 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 19 баллов.

Контрольный осмотр по завершении курса терапии Проспектой (через 8 нед. от начала терапии) показал, что отмечается положительная динамика: стал усидчивее и внимательнее во время выполнения домашних заданий, легче справляется с чтением и пересказом прочитанного, стали появляться хорошие оценки по русскому языку, улучшился сон. Контрольный осмотр по завершении приема (через 8 нед. от начала терапии). Динамика по шкале ADHD Rating Scale V, суммарный балл — 24. Оценка по субшкале «невнимательность» — 8 баллов. Оценка по субшкале «гиперактивность/импульсивность» — 15 баллов. Побочные эффекты отсутствуют.

Клиническое наблюдение 3

Девочка 9 лет, наблюдается с рождения. Пациентка от третьей беременности дихориальной диамниотической двойней, внутренние пороки развития обоих плодов, антенатальная гибель второго плода. Роды третьи на сроке 37–38 нед., масса тела 3250 г. С рождения состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, интубирована.

Уточнены пороки развития: врожденный порок сердца: частичный аномальный дренаж легочной вены слева, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый аортальный проток (ОАП). Дважды оперирована в первые месяцы жизни. Двусторонняя дисплазия паренхимы почек с тубулопатией, функция почек сохранена. Врожденный гипотиреоз, терапия до 2 лет, в настоящее время диффузный нетоксический зоб. Гастроэзофагеальный рефлюкс, в 4 мес. операция Ниссена. Атопический дерматит (белок коровьего молока, глютен, облигатные аллергены), детская ограниченная форма.

Патология нервной системы: во время первой кардиохирургической операции (возраст 1 мес.) возникло внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) с последующей прогрессирующей гидроцефалией. В 4 мес. операция постановки постоянного вентрикулоперитонеального шунта. Во время повторной операции клипирования ОАП (в 5 мес.) возник парез возвратного нерва слева с тяжелыми бульбарными проявлениями: дисфония, дисфагия с последующим поздним стартом речи (после 5 лет) и сохраняющейся диз-

артрией. Получает постоянные курсы лечения нейропротекторами и ноотропными препаратами, физиотерапию, игло-рефлексотерапию, логопедическую коррекцию.

В возрасте 2 лет усилилось альтернирующее сходящееся косоглазие, диагностирована частичная атрофия зрительного нерва с ухудшением зрительных функций и снижением скорости проведения при зрительных вызванных потенциалах. После активного лечения зрение стабилизировалось, показатели приближаются к норме. Хороший эффект отметили на фоне терапии полипептидами сетчатки глаза скота и метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином.

Крупная моторика значительно не страдала, двигательные функции в пределах возрастных сроков. Отмечали рефлекторный центральный парез справа, легкую координаторную недостаточность, выявляемую при сенсibilизированных пробах. Мелкая моторика в пределах нормы.

Интеллект сохранен. В общеобразовательную школу пошла с 8 лет, в класс малой комплектности. С программой справляется. Девочка контактная, общительная, хорошо адаптировалась в школе.

ЭЭГ-мониторинг, в том числе сна, проводился многократно и регулярно. Не выявлено эпилептической активности. Клинически судороги диагностированы во время ВЖК и прогрессирования постгеморрагической гидроцефалии в младенческом возрасте.

В марте 2021 г. (7,5 года) появились головные боли, на МР-томограмме головного мозга диагностирована гиперфункция шунта с 2-сторонними подбололочными скоплениями жидкости. В мае того же года была проведена нейрохирургическая операция замены помпы на клапан магниторегулируемого давления Sophusa. Операцию перенесла хорошо, выход после наркоза легкий.

Во время обследования, госпитализации и после выписки у девочки появились и усилились невротические проявления в виде постоянных вопросов о ее состоянии здоровья, навязчивые действия (закручивание волос, одежды, наклоны туловища и головы), отмечались трудности засыпания, плаксивость. Также мама заметила трудности и утомляемость на занятиях при подготовке к школе, которых ранее не отмечала, в том числе быструю отвлекаемость, двигательную активность руками и ногами на занятиях и т. п.

Назначен инъекционный курс препаратов с нейропротективными свойствами, через несколько дней терапии отмечено обострение атопического дерматита с зудом, расчесами, после чего терапию отменили. Попытка через 1 нед. вернуться к препаратам вызвала повторную волну обострения атопического дерматита. Для купирования поведенческих, невротических нарушений, улучшения когнитивных функций, в том числе внимания, уменьшения навязчивых двигательных проявлений был назначен препарат Проспекта. С учетом проведения нейрохирургической операции и предшествующей дисфункции шунта, гипоксии была большая вероятность дестабилизации мембран нейронов и выброса мозгоспецифического белка S-100. В данном случае транслингвального введение и низкая концентрация действующего вещества в препарате Проспекта (аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100, модифицированные) были преимуществом у ребенка с высокой вероятностью аллергических реакций.

Проспекта была назначена по 1 таблетке 2 р/сут в течение 2 мес.

Улучшение когнитивных функций, прежде всего внимания, мать и педагоги заметили через 1 мес. терапии, чуть позже вернулась работоспособность, и с 15-минутных занятий ребенок вернулся к 45-минутным.

Обсуждение

Отечественный опыт терапии СДВГ отличается от опыта зарубежных коллег. Основным направлением лечения детей с СДВГ в России является ноотропная терапия [21]. По данным российских исследований, применение ноотропных лекарственных препаратов в терапии СДВГ у детей в 60% случаев дает положительный эффект. В остальных случаях неэффективность лечения ноотропными препаратами может быть связана с избирательным влиянием на определенные рецепторные системы головного мозга (преимущественно ГАМК-рецепторы) при отсутствии действия на остальные рецепторы, заинтересованные в патогенезе СДВГ.

Препарат Проспекта благодаря выраженному нормализующему действию уменьшает симптомы СДВГ (невнимательность, гиперактивность/импульсивность) у детей с 7 лет даже в тех случаях, когда остальные препараты с ноотропным эффектом были недостаточно эффективными или имели побочные эффекты. Препарат целенаправленно влияет на большинство нейрорецепторных систем, улучшая интегративную деятельность мозга. Результаты, продемонстрированные в реальной клинической практике, полностью согласуются с данными, полученными в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании препарата Проспекта в терапии СДВГ у детей [26].

Заключение

Во всех описанных клинических наблюдениях детей с СДВГ отметили, что уже к первому месяцу терапии значительно улучшилась память, повысилась концентрация внимания, что позитивно отразилось на успеваемости детей, снизилась неусидчивость, отвлекаемость, гиперактивность. По оценке родителей, лечение препаратом Проспекта является безопасным, нежелательных явлений не отмечено. Препарат Проспекта может использоваться в терапии проявлений невнимательности, гиперактивности/импульсивности, а также при реабилитации сложных пациентов с повторными операциями и декомпенсацией церебральных функций в виде поведенческих, невротических, когнитивных сбоев.

Литература

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(4):64–71. [Zavadenko N.N. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy: intellectual disability and autism spectrum disorders. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(4):64–71 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.
3. Polanczyk G., De Lima M.S., Horta B.L. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–948. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.6.942.
4. Кучма В.Р., Платонова А.Г. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России. Распространенность, факторы риска, профилактика. М.: РАРОГ; 1997. [Kuchma V.R., Platonova A.G. Attention deficit hyperactivity disorder in Russian children. Prevalence, risk factors, prevention. М.: RAROG; 1997 (in Russ.)].
5. Barkley R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2005.

6. Gillberg C. ADHD and Its Many Associated Problems. Oxford University Press; 2014.
7. Galéra C., Melchior M., Chastang J.F. et al. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychol Med.* 2009;39(11):1895–1906. DOI: 10.1017/S0033291709005510.
8. Harstad E., Levy S., Committee on Substance Abuse. Attention- deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Pediatrics.* 2014;134:e293–301. DOI: 10.1542/peds.2014-0992.
9. Molina B.S.G., Howard A.L., Swanson J.M. et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(6):692–702. DOI: 10.1111/jcpp.12855.
10. Galéra C., Messiah A., Melchior M. et al. Disruptive behaviors and early sexual intercourse: The GAZEL Youth Study. *Psychiatry Res.* 2010;177(3):361–363. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.03.009.
11. Caye A., Rocha T.B., Anselmi L. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(7):705–712. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0383.
12. Meinzer M.C., LeMoine K.A., Howard A.L. et al. Childhood ADHD and involvement in early pregnancy: mechanisms of risk. *J Atten Disord.* 2020;24(14):1955–1965. DOI: 10.1177/1087054717730610.
13. Catala-Lopez F., Hutton B., Nunez-Beltran A. et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180355. DOI: 10.1371/journal.pone.0180355.
14. Storebo O.J., Krogh H.B., Ramstad E. et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ.* 2015;351:h5203. DOI: 10.1136/bmj.h5203.
15. Cortese S., Ferrin M., Brandeis D. et al. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(6):444–455. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.03.007.
16. Childress A.C. Methylphenidate HCL for the treatment of ADHD in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(8):1171–1178. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182986.
17. Childress A., Tran C. Current Investigational Drugs for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(4):463–474. DOI: 10.1517/13543784.2016.1147558.
18. Biederman J., Mick E., Faraone S.V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):816–818. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.5.816.
19. Mattingly G.W., Weisler R.H., Young J. et al. Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry.* 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-244X-13-39.
20. Chen M.H., Huang K.L., Hsu J.W., Tsai S.J. Treatment-resistant Attention-deficit Hyperactivity Disorder: Clinical Significance, Concept, and Management. *Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei)* 2019;33(2):66–75. DOI: 10.4103/TPSY.TPSY_14_19.
21. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Заваденко А.Н. и др. Расстройства нервно-психического развития у детей и возможности их фармакотерапевтической коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(11-2):38–45. [Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu., Zavadenko A.N. et al. Neurodevelopmental disorders in children and the possibilities of their pharmacotherapy. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11-2):38–45 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112111238.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата Атомоксетин. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=707128eb-8220-4c22-a971-db5a94d466af (дата обращения: 31.10.2022). [Instructions for use of the drug Atomoxetine. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=707128eb-8220-4c22-a971-db5a94d466af (access date: 31.10.2022) (in Russ.)].
23. Инструкция по применению лекарственного препарата Фенибут. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=538a992e-f50b-4f13-bf89-9d1535616bab (дата обращения: 31.10.2022). [Instructions for use of the drug Phenibut. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=538a992e-f50b-4f13-bf89-9d1535616bab (access date: 31.10.2022) (in Russ.)].
24. Инструкция по применению лекарственного препарата Проспекта. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (дата обращения: 18.10.2022). [Instructions for use of the drug Prospect. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (access date: 18.10.2022) (in Russ.)].
25. Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(8):147–152. [Voznyuk I.A., Zavadenko N.N., Kamchatnov P.R. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(8):147–152 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2021121081147.
26. Заваденко Н.Н., Макушкин Е.В., Гайнетдинова Д.Д. и др. Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(11):1–7. [Zavadenko N.N., Makushkin Ye.V., Gaynetdinova D.D. et al. Therapy of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: Results of a Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(11):1–7 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20221221111.
27. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):33–39. [Belova A.N., Bogdanov E.I., Voznyuk I.A. et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(5):33–39 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112105133.

КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ

ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

2023

16–18 февраля

IX Общероссийский
конференц-марафон

**«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ
И ДЕТСТВУ»**

Отель «Санкт-Петербург», Санкт-Петербург

16–18 марта

VIII Общероссийский семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ВЕСЕННИЕ КОНТРАВЕРСИИ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
Москва

12–13 мая

IX Общероссийский конгресс
с международным участием

**«РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ.
ПРОБЛЕМЫ ВРТ»**

Гостиничный комплекс «Измайлово»,
корпус «Гамма-Дельта», Москва

8–11 сентября

XVII Общероссийский
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»**

Гранд-отель «Жемчужина», Зимний театр, Сочи

26–28 октября

VIII Общероссийская конференция

**«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ
КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ»**

Онлайн

20–21 апреля

V Общероссийский
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»**

Конгресс-отель Don-Plaza, Ростов-на-Дону

26–28 мая

II Национальный конгресс

**«ANTI-AGEING И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
ГИНЕКОЛОГИЯ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
Москва

12–13 октября

V Общероссийская научно-практическая
конференция акушеров-гинекологов

«ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург

23–25 ноября

VI Общероссийский
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Ельцин-центр, Екатеринбург

Февраль

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28					

Март

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Апрель

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Май

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Сентябрь

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Октябрь

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Ноябрь

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

+7 (495) 109 2627, 8 (800) 600 3975

praesens.ru

ova@praesens.ru

praesens

praesensaig

МАРС

РУДН

StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator

Внимание! Дата и место проведения
могут измениться. Следите за новостями
на сайте praesens.ru.



СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ АЛТАЯ

НОВИНКА

АКВА назаль®



Средство для промывания носа на основе природной минеральной воды Алтая

Инновационный минеральный состав с ионами серебра обладает широким терапевтическим действием

Показания к применению:

- Профилактика в период эпидемии ОРВИ и гриппа.
- Для ускорения восстановления слизистой оболочки после хирургических манипуляций в полости носа и носовых пазухах.
- Ежедневная гигиена и увлажнение носа.
- В составе комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа:
✓ ринитов ✓ синуситов, гайморитов ✓ аденоидитов



АЛТАЙВИТАМИНЫ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



Реклама

АКВА назаль

СОФТ

для профилактики
и комплексного
лечения насморка

СТЕРИЛЬНЫЙ РАСТВОР
ПРИРОДНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ
ВОДЫ АЛТАЯ С СЕРЕБРОМ
Изотоническая концентрация
морской соли 8–11 г/л

• увлажняет и очищает
носовую полость от слизи,
вирусов и бактерий

для профилактики
и комплексного
лечения насморка



для комплексного
лечения сильного
насморка

СТЕРИЛЬНЫЙ РАСТВОР
ПРИРОДНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ
ВОДЫ АЛТАЯ С СЕРЕБРОМ
Изотоническая концентрация
морской соли 19–23 г/л

• способствует уменьшению
заложенности носа и
обновлению носового дыхания
• оказывает дополнительное
противовоспалительное действие

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2023 году!