

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 1 2023



ПЕДИАТРИЯ



УРОНЕФРОЛОГИЯ

• Ошибки диагностики острого лейкоза • Функциональные запоры у детей раннего возраста: современные возможности использования про- и пребиотиков • Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая • Лечение внутриутробной инфекции у новорожденных препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b в Республике Кыргызстан • Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды

• Витамины и микронутриенты у детей с хроническими болезнями почек • Острая почечная недостаточность в дебюте псевдомембранозного колита

Актуальная тема

• Организация онкологической службы Республики Мордовия
• Особенности соматической патологии у пациентов с псориазом • Аллергические заболевания и беременность

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Смеси Kabrita® с высоким содержанием β-пальмитата (42%) ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЮТ НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ, так как снижают образование кальциевых мылов.*

kabrita®
Нежное питание
на основе козьего молока



42% β-пальмитата

DIGEST X®

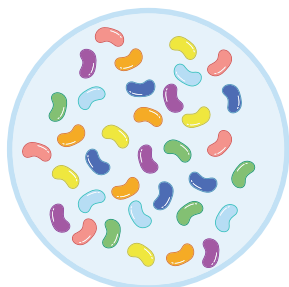
A2 КОЗЬЕ МОЛОКО

- Ценнейшая сыворотка
- Пребиотики FOS и GOS
- Пробиотики Bifidobacterium BB-12
- Омега 3 и омега 6
- Природные олигосахариды и нуклеотиды козьего молока



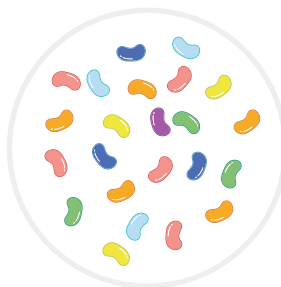
ПОДТВЕРЖДЕНО ИССЛЕДОВАНИЕМ*

Без кальциевых мылов



✓ **Смеси Kabrita® 42% β-пальмитата**
Высокое содержание β-пальмитата в молочных смесях снижает образование кальциевых мылов и не препятствует росту полезных бактерий

Кальциевые мыла - 0.01 мг/мл



⚠ **Смеси с низким содержанием β-пальмитата**

Большинство детских смесей содержат немодифицированные растительные жиры, богатые триглицеридами в sn-1 и sn-3 позициях. Это ведет к образованию кальциевых мылов, снижающих усвояемость питательных веществ, препятствующих колонизации положительными бактериями, что отрицательно влияет на баланс микробиоты и здоровье младенца.

Кальциевые мыла - 0.06 мг/мл



Полезные бактерии: *F. prausnitzii* *B. infantis* *B. bifidum* *B. longum* *B. breve* *B. thetaiotaomicron* *B. fragilis*

*Wang, L., et al., The effect of calcium palmitate on bacteria associated with infant gut microbiota. Microbiologyopen, 2021. 10(3): p. e1187.
Грудное молоко — лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением питания. Адаптированная сухая молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока для комфортного пищеварения, от 0 до 6 месяцев, 800 г. Для медицинских работников. Представительство тм Kabrita® в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

www.kabrita.ru

Medical Journal Лечащий Врач 16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 26 № 1 2023

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремouxов,
д. м. н., профессор
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова
НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва
КОРРЕКТОР Наталья Данилова
КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

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

E-mail: pract@osp.ru
<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2023

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 18.01.2023 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru
Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано по заказу ООО «НЬЮ ПРИНТ» в типографии ОАО «Альянс «Югполиграфиздат» 400001, г. Волгоград, ул. КИМ, 6. Тел.: (8442) 26-60-10
Заказ № 3295/2576нп
Журнал выходит 12 раз в год.
Тираж 30 000 экземпляров.
Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

Иллюстрации — Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 26 № 1 2023

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,
Dr. of Sci (Med), Professor
EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru
COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova
SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva
CORRECTOR Nataliya Danilova
COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtykova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru
<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3
Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2023 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 18.01.2023

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printed by order of LLC «N'YU PRINT» in the printing house of JSC «Al'yans

«Yugpoligrafizdat» 6 KIM st., Volgograd, 400001, Russia. Tel.: (8442) 26-60-10

Order No. 3295/2576np

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

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

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT Michail Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

Medical Journal

ТОМ 26 № 1 2023

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

Педиатрия

Pediatrics

6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

7 Ошибки диагностики острого лейкоза у детей грудного возраста
(клинические наблюдения)/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова

7 Errors in the diagnosis of acute leukemia in infants (clinical
observations)/ G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova

11 Функциональные запоры у детей раннего возраста: современные
возможности использования про- и пребиотиков/ С. Б. Крутихина,
Н. А. Геппе, Е. А. Яблокова, М. А. Кудряшова

11 Functional constipation in infants and toddler: modern possibilities
of using pro- and prebiotics/ S. B. Krutikhina, N. A. Geppe, E. A. Yablokova,
M. A. Kudryashova

16 Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая
семейного заболевания с молекулярно-генетической верификацией
диагноза/ Е. Ю. Беляшова, А. Л. Фроленко, И. В. Зорин, А. П. Пахомов

16 Hypophosphatasia: literature review and description of a clinical case
of familial disease with molecular genetic verification of the diagnosis/
E. Yu. Belyashova, A. L. Frolenko, I. V. Zorin, A. P. Pakhomov

21 Лечение внутриутробной инфекции вирусно-бактериальной
этиологии у новорожденных препаратами рекомбинантного
интерферона альфа-2b в Республике Кыргызстан/ Э. М. Алымкулова,
А. Т. Романова, С. Т. Абдувалиева, Н. Ф. Гаглоева, Т. П. Гусева

21 Treatment of intrauterine infection of viral and bacterial etiology
in newborns with drugs of recombinant interferon alfa-2b in the Republic
of Kyrgyzstan/ E. M. Alymkulova, A. T. Romanova, S. T. Abduvalieva,
N. F. Gagloeva, T. P. Guseva

Уронефрология

Uronephrology

28 Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды/
С. В. Бельмер

28 Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids/ S. V. Belmer

34 Витамины и микронутриенты у детей с хроническими болезнями
почек/ Ф. И. Руснак

34 Vitamins and micronutrients in children with chronic kidney diseases/
F. I. Rusnak

40 Острая почечная недостаточность в дебюте псевдомембранозного
колита/ С. Г. Александрова, Л. В. Бычкова, М. Р. Александрова,
Р. Р. Политидис, А. С. Журавлева, Н. Д. Кислый

40 Acute renal failure in the onset of pseudomembranous colitis/
S. G. Alexandrova, L. V. Bychkova, M. R. Aleksandrova, R. R. Politidis,
A. S. Zhuravleva, N. D. Kisliy

Актуальная тема

Topical theme

45 Организация онкологической службы Республики Мордовия/
Е. В. Плигина, Е. В. Семелева

45 Organization of the oncological service of the Republic of Mordovia/
E. V. Pligina, E. V. Semeleva

49 Особенности соматической патологии у пациентов с псориазом
в условиях Приаралья/ З. И. Ахмеджанова, Г. У. Жанабаева,
К. А. Мулдабекова

49 Features of somatic pathology with psoriasis in the conditions of the Aral
Sea region/ Z. I. Akhmedzhanova, G. U. Zhanabayeva, K. A. Muldabekova

54 Аллергические заболевания и беременность/ А. В. Клеменов

54 Allergic diseases and pregnancy/ A. V. Klemenov

58 Предметный указатель 2021

58 Subject heading 2021

Репортаж

Reportage

63 Право взрослеть красиво есть у каждого

63 Everyone has the right to grow up beautifully

Alma-mater

64 Последипломное образование

64 Postgraduate education

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
О. И. Аполихин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
Н. Г. Астафьева, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
В. А. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
Д. Р. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)
Е. Б. Башнина, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Бельмер, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. А. Бокова, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Болотова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
Н. И. Брикко, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Я. Венгеров, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Л. Вёрткин, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
Г. В. Волгина, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. А. Галимова, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Н. А. Гелпе, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
И. В. Друк, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
М. И. Дубровская, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВНИ (Екатеринбург, Россия)
И. В. Зорин, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
С. Н. Зоркин, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
С. Ю. Калинин, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
А. В. Караулов, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. Н. Кареткина, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. П. Карпова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Е. А. Климова, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. Г. Колосова, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
П. В. Кохир, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. И. Краснова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
М. Л. Кукушкин, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОП (Москва, Россия)
О. С. Левин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
О. М. Лесняк, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
М. А. Ливзан, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
И. В. Маев, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Ю. Майчук, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
А. А. Мамедов, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Д. Ш. Мачарадзе, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
В. З. Жалалова, доцент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)
Ч. Р. Рагимов, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов

С. Н. Мехтиев, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
О. Н. Минущкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Мкртумян, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ч. Н. Мустафин, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Г. Мухина, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
С. В. Недогода, д. м. н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)
Г. И. Нецаева, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
А. А. Новик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГГМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
И. И. Овчаренко, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Ю. Овчинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
В. А. Ревякина, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
Е. Б. Рудикова, д. м. н., профессор кафедры АГиП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
В. М. Свистушкин, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. И. Синоплинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
В. И. Скорцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)
А. С. Скотников, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
В. В. Смирнов, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. ак. М. Я. Студеникина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, академик РАН и МАЕ, ООО НПЦМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
Ю. Л. Солдатский (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
Л. Г. Турбина, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Торопцова, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
Е. Г. Филатова, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. В. Чичасова, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
М. Н. Шаров, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Ю. Шило, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. Д. Школьников, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
П. Л. Шербаков, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)
Л. А. Щеплягина, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
П. А. Щеплев, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
А. Ш. Иноятов, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Н. Фатулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
В. Феигина, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

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

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

N. G. Astafieva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppe, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zhetikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shervygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, MD., Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

O. S. Levin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

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

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

FOREIGN COUNTRIES

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

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

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. I. Skvortsova, Dr. of Sci (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

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

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

V. M. Studenikin, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Dream Clinic (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

V. Yu. Shilo, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

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

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

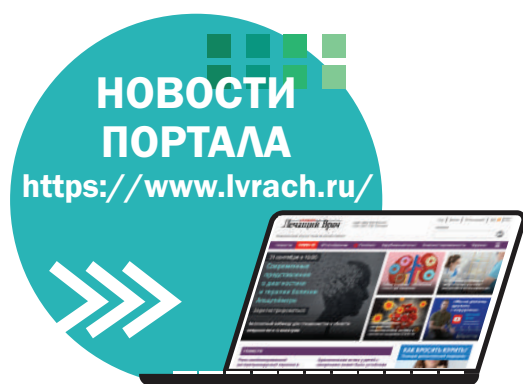
D. Yuschuk, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

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

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

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



Про инфекции. ВОЗ впервые представила список опасных грибковых инфекций. Среди наиболее опасных — *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Candida auris* (относительно новый патоген, резистентный к большинству видов противогрибковых средств). К сожалению, только 1,5% финансирования исследований приходится на изучение грибковых инфекций. Одной из самых важных проблем является активное формирование антибиотикорезистентности. Сегодня существует только 4 класса противогрибковых средств и только 2 препарата проходят клинические испытания.

Однако проблема антибиотикорезистентности характерна не только для грибковых инфекций. В новом номере журнала *The Lancet* опубликован, вероятно, первый в мире анализ глобальной смертности, ассоциированной с бактериальными патогенами. По заключению ученых, 33 патогена были «ответственными» за каждую седьмую смерть в 2019 году, а 5 из них — за более чем половину из этих смертей. В предыдущем глобальном анализе *The Lancet* сообщалось о том, что антибиотикорезистентность является косвенным фактором для 4,3 млн смертей и напрямую связана с 1,3 млн смертей. Несмотря на высокое внимание и хорошую изученность проблемы антибиотикорезистентности, реальные усилия, направленные на ее решение, остаются недостаточными.



(POST)COVID. Постковидный синдром может поражать до трети переболевших! Основные симптомы — усталость, одышка, боли в груди, бессонница, когнитивные и психические расстройства. Анализ нарушений сна при постковидном синдроме представлен в журнале *BMC Neurology*. Появляется все больше данных, что у пациентов наблюдаются и отсроченные

осложнения, в т. ч. сахарный диабет (СД). Ученые из Китая пришли к выводу, что пациенты (вне зависимости от пола и возраста), переболевшие COVID-19, имеют повышенный риск развития СД. Наиболее часто диабет развивался в течение первых трех месяцев после выздоровления. В связи с этим авторы сообщают о необходимости уделять особое внимание диагностике СД именно в этот период наблюдения.

В перечень проявлений инфекции также относят агевзию (потерю вкуса) и/или аносмию (потерю обоняния). Эти нейросенсорные нарушения рассматривают как начальные «предупреждающие» симптомы, потому их ранняя диагностика может иметь решающее значение. По результатам исследования *International Journal of Dentistry*, 62% пациентов имели ту или иную форму обонятельной дисфункции, только у 20% исследуемых наблюдался нормальный вкус, в то время как остальные 80% имели любую из форм изменения вкуса. Также сообщалось о статистически значимых различиях между различными группами крови по системе ABO и субъективной потере обоняния: группа крови I оказалась предрасполагающим фактором к стойкой аносмии после заражения COVID-19. Обратите внимание на новый раздел нашего сайта «(post)COVID», там вы найдете еще много интересных материалов.



О раке легкого. Рак легкого — одно из наиболее распространенных и смертоносных онкологических заболеваний. Ежегодно в России им заболевают более 55 тыс. человек. На сайте уникального проекта «Быть героем», направленного на поддержку пациентов с диагнозом «рак легкого» и их близких, можно посмотреть одноименный короткометражный фильм. Информационная кампания при поддержке биофармацевтической компании «АстраЗенека» ставит своей целью улучшение качества жизни пациентов путем предоставления информационной поддержки о методах лечения и диагностике рака легкого.



Сон со всех сторон. Хотя многие диетологические рекомендации советуют избегать приема пищи перед сном, с фундаментальной точки зрения эту проблему изучало сравнительно небольшое количество исследований.

По данным, опубликованным в *Cell Metabolism*, у группы пациентов, поздно принимавших пищу, наблюдались статистически значимые отличия в чувстве аппетита, уровне аппетит-регулирующих гормонов, времени пробуждения и соотношении уровня гормонов грелин/лептин. Также поздний прием пищи снижал расход энергии во время бодрствования и температуру тела в течение суток. По имеющимся данным, продолжительность сна может оказывать влияние на риск развития различных хронических заболеваний. Ученые из Великобритании продемонстрировали результаты 25-летнего наблюдения: по сравнению с 7-часовым сном, продолжительность сна ≤ 5 часов была связана с 20% увеличением риска развития хронических заболеваний и с аналогичным увеличением риска последующей мультиморбидности; продолжительность сна ≥ 9 часов в возрасте 60 и 70 лет также была связана с увеличением риска развития мультиморбидности. В то же время не было обнаружено никакой связи между продолжительностью сна и смертностью среди людей с хроническими заболеваниями. Нарушение циркадных ритмов ассоциировано с целым рядом заболеваний, в том числе с онкологической патологией. Эта связь достаточно плохо изучена, несмотря на то, что в вахтовом режиме работают много людей, регулярно сталкивающихся с нарушением циркадных ритмов. Опубликованные в *Science Advances* данные позволяют не только лучше понять патофизиологические основы нарушения циркадных ритмов, но и разработать меры профилактики для групп с высоким риском (например, с помощью простой термометрии). Результаты таких исследований позволяют лучше понять степень влияния сна на течение когнитивных процессов и вероятность развития хронических заболеваний. Как слишком короткий, так и слишком длительный сон являются важными факторами ухудшения прогноза по этим параметрам.

Подготовил Илья Левашов

«Лечащий врач» активно осваивает новые пространства и форматы. Теперь у нас есть телеграм-канал, где публикуется вся актуальная информация (и даже больше)



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

Ошибки диагностики острого лейкоза у детей грудного возраста (клинические наблюдения)

Г. А. Харченко, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

О. Г. Кимирилова, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме. На долю острых лейкозов приходится до 30% всех болезней кроветворной и лимфоидной систем у детей. Начальный период лейкоза характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики, что затрудняет своевременную диагностику и лечение этой патологии. Причинами обращения больных лейкозом за медицинской помощью, к врачам различных специальностей, являются: наличие лихорадки, геморрагического синдрома, нарастающая слабость, анемия, увеличение лимфатических узлов печени, селезенки, боли в суставах и костях, нарушение стула и др. В статье представлены данные литературы и собственные наблюдения острого лимфобластного лейкоза у детей грудного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар с направительными диагнозами: эпидемический паротит; кишечная инфекция — энтерит. Описание клинической симптоматики и течения заболевания представлено в виде анализа клинической ситуации с целью медицинского образования и дифференциальной диагностики с паротитной инфекцией и энтеритом инфекционной этиологии. Проведение анализа клинических симптомов, имевшихся у пациента с направительным диагнозом «паротит», позволяло установить существенные отклонения от обычного течения паротитной инфекции уже при первичном обращении за медицинской помощью. Односторонний паротитный субмаксиллит встречается редко. Чаще поражаются обе железы в комбинации с поражением околоушных желез. Распространенный отек клетчатки более характерен для подчелюстного лимфаденита, а не субмаксиллита, что в сочетании с гепатомегалией свидетельствовало против паротитной инфекции. У ребенка с направительным диагнозом «кишечная инфекция, энтерит» наличие лимфаденопатии, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии при слабо выраженном кишечном синдроме ставило этот диагноз под сомнение. Поражение кишечника при лейкозе встречается часто и обуславливается синдромом энтеропатии вследствие экстрамедуллярного поражения с кровоизлияниями в слизистую оболочку кишечника, активацией условно-патогенных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника. Причиной ошибок диагностики лейкоза в приведенных наблюдениях являлось отсутствие анализа клинической симптоматики, позволяющего установить несоответствия имеющихся у больного симптомов предполагаемому диагнозу. Односторонний подход к оценке клинических симптомов, имевшихся у больных, отсутствие настороженности врачей в плане заболевания крови явились причинами ошибочной постановки диагноза при первичном обращении пациентов за медицинской помощью.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, клиника, диагностика.

Для цитирования: Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Ошибки диагностики острого лейкоза у детей грудного возраста (клинические наблюдения) // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 7-10. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.001

Errors in the diagnosis of acute leukemia in infants (clinical observations)

Gennady A. Kharchenko, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. Acute leukemia accounts for up to 30% of all diseases of the hematopoietic and lymphoid systems in children. The initial period of leukemia is characterized by polymorphism of clinical symptoms, which makes it difficult to timely diagnose and treat this pathology. The reasons for the treatment of patients with leukemia for medical help, to doctors of various specialties, are: the presence of fever, hemorrhagic syndrome, increasing weakness, anemia, enlarged lymph nodes of the liver, spleen, pain in the joints and bones, impaired stool, etc. The article presents literature data and own observations of acute lymphoblastic leukemia in infants hospitalized in an infectious disease hospital with referral diagnoses: mumps; Intestinal infection — enteritis. The description of the clinical symptoms and the course of the disease is presented in the form of an analysis of the clinical situation for the purpose of medical education and differential diagnosis with mumps infection and enteritis of infectious etiology. An analysis of the clinical symptoms that a patient had

with a referral diagnosis of mumps made it possible to establish significant deviations from the usual course of mumps infection, already at the initial request for medical help. Unilateral mumps submaxillitis is rare. More often both glands are affected in combination with parotid gland involvement. Widespread tissue edema is more characteristic of submandibular lymphadenitis rather than submaxillitis, which, in combination with hepatomegaly, testified against mumps infection. In a child with a referral diagnosis of intestinal infection, enteritis, the presence of lymphadenopathy, hemorrhagic syndrome, hepatosplenomegaly, with a mild intestinal syndrome, cast doubt on this diagnosis. Intestinal damage in leukemia is common and is caused by enteropathy syndrome, due to extramedullary lesions with hemorrhages in the intestinal mucosa, activation of opportunistic bacteria that make up the intestinal microflora. The reason for the errors in the diagnosis of leukemia, in the above observations, was the lack of an analysis of clinical symptoms, which would allow to establish discrepancies between the patient's symptoms and the proposed diagnosis. A one-sided approach to assessing the clinical symptoms that patients had, the lack of alertness of doctors in terms of blood diseases, were the reasons for the erroneous diagnosis during the initial treatment of patients for medical care.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, clinic, diagnosis.

For citation: Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Errors in the diagnosis of acute leukemia in infants (clinical observations) // *Lechaschi Vrach*. 2023; 1 (26): 7-10. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.001

Острые лейкозы (ОЛ) представляют собой группу заболеваний крови, на долю которых приходится до 30% и более всех болезней кроветворной и лимфоидной систем у детей до 5 лет [1].

Причинами обращения больных лейкозом за медицинской помощью к врачам различных специальностей являются лихорадка, геморрагический синдром, нарастающая слабость, анемия, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, боли в суставах и костях, нарушения стула и др. [2, 3].

Клиническая картина острого лейкоза складывается из ряда периодов: предлейкозный, острый, ремиссии, рецидив, терминальный [4].

Предлейкозный период характеризуется рядом неспецифических симптомов (повышение температуры тела, вялость, снижение аппетита, бледность кожных покровов), что встречается при различных заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного характера. Более специфичными признаками в предлейкозном периоде являются изменения в общем анализе крови (анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения). Следует отметить, что у 20-30% больных лейкозом эти изменения в гемограмме могут отсутствовать [1].

Симптоматика острого периода лейкоза представлена рядом синдромов:

- интоксикационный — повышение температуры тела до 37,6-38,5 °С и выше, слабость, вялость и др.;
- анемический — головокружение, бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Возможны одышка, тахикардия. В общем анализе крови снижается количество эритроцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель;
- геморрагический — кровоизлияния различной локализации в виде петехий, экхимозов на коже и в подкожно-жировой клетчатке. Кровотечения как следствие тромбоцитопении;
- гиперпластический — увеличение различных групп лимфатических узлов (чаще подчелюстной и околоушной области). Консистенция лимфоузлов плотноэластическая, болезненность при пальпации отсутствует. Кожа над лимфоузлами не изменена. Увеличиваются печень и селезенка;
- костно-суставной синдром (встречается только у части больных) — боли в суставах и костях, усиливающиеся в ночное время.

Возможны экстрамедуллярные поражения — центральной нервной системы (нейролейкемия), легких, половых органов,

а также энтеропатии вследствие лейкозной инфильтрации с кровоизлияниями в слизистую оболочку кишечника, что клинически сопровождается изменениями консистенции стула, его частоты, наличием примесей крови [5-7].

В остром периоде лейкоза в гемограмме уменьшается количество эритроцитов, снижается уровень гемоглобина, число лейкоцитов увеличено (гиперлейкоцитоз) или снижено до лейкопении, определяются бластные клетки [8, 9].

В терминальном периоде лейкоза изменения в периферической крови нарастают (анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения), увеличивается количество бластных клеток [10, 11].

Приводим собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент О., 10 месяцев, от первой беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении — 3400 г. Оценка по шкале Апгар — 8 баллов. С 3 месяцев — на смешанном вскармливании. Рос и развивался удовлетворительно. В 4 месяца перенес ОРВИ. Лечение проводилось по месту жительства.

Настоящее заболевание началось 8.03.2018 г. с повышения температуры тела до 37,5-38 °С. Ребенок стал вялым, отказывался от еды. 11.03.2018 г. (на 4-й день от начала болезни) появилось опухолевидное образование в области шеи справа, что послужило основанием для госпитализации в инфекционную больницу с направительным диагнозом: «Паротитная инфекция».

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отсутствует. Вакцинирован по возрасту. Аллергический и наследственный анамнез не отягощен.

При осмотре 11.03.2018 г. — состояние средней тяжести. Температура тела — 37,5 °С. Лимфаденопатия. В подчелюстной области справа — опухолевидное образование до 3,5 см в диаметре, плотноэластической консистенции, безболезненное при пальпации, с умеренным отеком тканей, распространяющимся на лицо и шею.

Число дыхательных движений (ЧДД) — 32 в минуту. Дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Число сердечных сокращений (ЧСС) — 128 ударов в минуту. Тоны сердца умеренно приглушены, шумов нет. Слизистая оболочка полости рта влажная, бледно-розового цвета. Изменения в области выводного протока слюнной железы отсутствуют. Зев бледно-розового цвета. Живот мягкий,

безболезненный при пальпации. Печень выступает на 4 см за край реберной дуги (по среднеключичной линии). Селезенка не пальпируется. Стул — кашеобразный, без видимых примесей. Мочится удовлетворительно. Цвет мочи — соломенно-желтый.

В общем анализе крови от 11.03.2018 г.: эритроциты — $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 96 г/л, лейкоциты — $18,9 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 22%, лимфоциты — 72%, тромбоциты — $189 \times 10^9/л$, ретикулоциты — 0,5%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 12 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок — 60 г/л, общий билирубин — 20 мкмоль/л (прямой — 5, непрямой — 15 мкмоль/л).

Предварительный диагноз: «Паротитная инфекция. Субмаксиллит».

В течение двух последующих дней сохранялась субфебрильная температура, появилась бледность кожных покровов. Локальные изменения в подчелюстной области справа сохранялись. Селезенка увеличилась и выступала из-под края реберной дуги на 2 см.

Повторное исследование общего анализа крови 14.03.2018 г. (7-й день от начала болезни) продемонстрировало снижение количества эритроцитов до $2,1 \times 10^{12}/л$, показателя гемоглобина — до 70 г/л, увеличение количества лейкоцитов до $25,6 \times 10^9/л$, лимфоцитов — до 86%, а также тромбоцитопению — $160 \times 10^9/л$, наличие бластных клеток, что явилось основанием для перевода пациента в гематологическое отделение. Проведенное в последующем исследование миелограммы выявило бластную трансформацию (22% бластных клеток), а иммунофенотипирование бластной популяции соответствовало В-клеточному варианту острого лимфобластного лейкоза. По результатам цитохимического исследования костного мозга реакция бластных клеток на гликоген была положительная, на липиды и пероксидазу — отрицательная.

В приведенном наблюдении можно увидеть существенные отклонения от обычного течения паротитной инфекции, которые не были учтены врачами поликлиники и приемного отделения при поступлении больного в стационар. Односторонний паротитный субмаксиллит встречается редко. Обычно поражаются обе железы в комбинации с поражением околоушных желез. Распространенный отек клетчатки не характерен для субмаксиллита, что требовало исключения у пациента подчелюстного лимфаденита. Не нашла должной оценки и гепатомегалия, которая не характерна для паротитной инфекции. Считается, что шейный лимфаденит в сочетании с гепатомегалией позволяет исключить паротитную инфекцию [12, 13]. Причиной ошибки диагностики лейкоза в приведенном наблюдении является отсутствие анализа имевшейся у пациента клинической симптоматики на предмет несоответствий имеющихся у больного симптомов предполагаемому диагнозу.

Клиническое наблюдение № 2

Больная С., 8 месяцев. Направлена участковым врачом на стационарное лечение с диагнозом: «Кишечная инфекция неуточненная, энтерит средней степени тяжести».

Из анамнеза известно, что пациентка заболела 3.06.2021 г. Начало заболевания постепенное. Снижился аппетит, появилось беспокойство, температура тела повысилась до $37,8^\circ\text{C}$. Частота стула увеличилась до 5 раз в сутки.

Характер стула водянистый, без видимых патологических примесей. Лечилась амбулаторно. Направлена участковым врачом на стационарное лечение в связи с учащением стула и сохранением лихорадки.

При осмотре 10.06.2021 г. в приемном отделении инфекционного стационара состояние — средней тяжести. Температура тела — $37,4^\circ\text{C}$. Телосложение правильное, подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Симптомов обезвоживания нет. Кожные покровы бледные. На груди и животе — необильная геморрагическая сыпь до 0,2-0,3 см в диаметре. Увеличение лимфатических узлов шейной группы, подмышечных и паховых до 0,3-0,5 см в диаметре. ЧДД — 34 в минуту. Дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧСС — 132 удара в минуту, тоны сердца приглушены, слабый систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Живот умеренно вздут из-за газов, безболезненный при пальпации. Печень выступает на 3 см, селезенка — на 2 см ниже края реберной дуги. Стул кашицеобразный с прожилками крови. Госпитализирована с диагнозом: «Кишечная инфекция неуточненной этиологии». Этот диагноз у врача приемного отделения сомнений не вызывал.

При осмотре в отделении 10.06.2021 г. было обращено внимание на постепенное начало и продолжительность болезни, наличие геморрагического синдрома и гепатоспленомегалии, что не характерно для энтеритов, вызываемых возбудителями кишечной группы.

В общем анализе крови от 10.06.2021 г. количество эритроцитов снижено до $2,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — до 60 г/л, тромбоцитов — до $160 \times 10^9/л$, количество лейкоцитов увеличено до $29 \times 10^9/л$, лимфоцитов — до 89%, обнаружены бластные клетки — 8%.

Больная переведена в гематологическое отделение с диагнозом «ОЛ, период развернутых проявлений». Случай заболевания у больной С. не представлял затруднений для диагностики лейкоза, так как имелся весь симптомокомплекс, характерный для этого заболевания (лимфаденопатия, геморрагический синдром, гепатоспленомегалия). Вовлечение кишечника в патологический процесс при лейкозе не является редкостью и может обуславливаться синдромом энтеропатии вследствие экстремедуллярного поражения с кровоизлияниями в слизистую оболочку кишечника, активацией условно-патогенных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника или поступивших в него алиментарным путем [1, 6].

Ошибочная постановка диагноза в стационаре стала очевидной практически сразу. Вероятно, основной причиной ошибки диагностики лейкоза у этой больной является недостаточное знание клиники лейкоза и отсутствие настороженности по отношению к этой патологии у врачей поликлинического звена и непрофильных стационаров, куда пациенты могут поступать с различными диагнозами, учитывая полиморфизм симптомов как в предлейкозном, так и остром периодах болезни.

Заключение

Врачу любой специальности необходимо знать клинику лейкоза. Правильная оценка ранних признаков ОЛ помогает своевременно поставить или заподозрить это заболевание. Учитывая полиморфизм клинической симптоматики ОЛ, больным с анемией, лимфаденопатией, геморрагическим

синдромом, гепатоспленомегалией необходимо назначать общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При ОЛ снижается количество эритроцитов, гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов, обнаруживаются бластные клетки, увеличивается СОЭ.

Во всех сомнительных случаях ребенок должен быть осмотрен гематологом. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Маткевич Г. Л., Маякова С. Я.* Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009. 384 с.
[*Matkevich G. L., Mayakova S. A.* Leukemia in children. M.: Prakticheskaya medicina, 2009. 384 p. (In Russ.)]
2. Детская онкология / Под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полянова, Г. Л. Ментковича, С. А. Маяковой. М.: Издание группы РОНЦ, 2012. 684 с.
[*Pediatric oncology / Pod red. M. D. Aliyev, V. G. Polyakov, G. L. Mentkovich, S. A. Mayakova.* M.: Izdanie gruppy RONC, 2012. 684 p. (In Russ.)]
3. *Теплякова Е. Д., Сависко А. А., Асланян А. А.* Заболеваемость острыми лейкозами у детей в Ростовской области за период 1991-2010 гг. // Фундаментальные исследования. 2012; 2 (2): 363-367.
[*Tepliyakova E. D., Savisko A. A., Aslanyan A. A.* Incidence of acute leukemia in children in the Rostov region for the period 1991-2010 // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 2 (2): 363-367. (In Russ.)]
4. *Hunger S. P., Mullighan C. G.* Acute lymphoblastic leukemia in children // *N. Engl J. Med.* 2015; 373 (16): 1541-1552.
5. *Казначеев К. С.* Сложные вопросы ранней диагностики острого лейкоза у детей // Вестник Новосибирского гос. мед. университета. Серия: Биология. Клиническая медицина. 2011; 9 (2): 211-214.
[*Kaznacheev K. S.* Complex issues of early diagnosis of acute leukemia in children // *Vestnik Novosibirskogo gos. med. universiteta.* Seriya: Biologiya. Klinicheskaya medicina. 2011; 9 (2): 211-214. (In Russ.)]
6. *Баровеная Ю. А.* Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей (обзор литературы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015; 14 (3): 48-54.
[*Barovenaya Yu. A.* Modern aspects of diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children (literature review) // *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii.* 2015; 14 (3): 48-54. (In Russ.)]
7. *Cooper S. L., Brown P. A.* Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62 (1): 61-73.
8. *Мамаев Н. Н., Рябов С. И.* Гематология. Руководство для врачей. СПб. СпецЛит, 2008. 543 с.
[*Matayev N. N., Ryabov S. I.* Hematology. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb: SpecLit, 2008. 543 p. (In Russ.)]
9. Гематология иммунология детского возраста / Под ред. И. А. Алексеева. СПб: Гиппократ, 2009. 1044 с.
[*Hematology immunology of children / Pod red. I. A. Alekseeva.* SPb: Gippokrat, 2009. 1044 p. (In Russ.)]
10. *Луговая С. А., Почтарь М. Е.* Гематологический атлас. 4-е изд., доп. М.: ООО Издательство «Триада», 2016. 434.
[*Lugovaya S. A., Pochtar M. E.* Hematological Atlas 4th edition additional. M.: ООО Izdatel'stvo «Triada», 2016. 434 p. (In Russ.)]
11. *Hunger S. P., Baruchel A., Biondi A., et al.* The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report // *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60 (2): 344-348.
12. *Учайкин В. Ф.* Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 824 с.
[*Uchaykin V. F.* Guide to infectious diseases in children. M.: GEOTAR-MED, 2002. 824 p. (In Russ.)]
13. *Харченко Г. А., Кимирилова О. Г.* Эпидемический паротит у детей – актуальность проблемы // Детские инфекции. 2017; 16 (3): 28-31.
[*Kharchenko G. A., Kimirilova O. G.* Epidemic mumps in children – the relevance of the problem // *Detskie infektsii.* 2017; 16 (3): 28-31. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Харченко Геннадий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Xarchenkoga@mail.ru

Кимирилова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Olgakim@mail.ru

Information about the authors:

Gennady A. Kharchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infections at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Olgakim@mail.ru

Поступила/Received 18.10.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022

Функциональные запоры у детей раннего возраста: современные возможности использования про- и пребиотиков

С. Б. Крутихина, ORCID: 0000-0001-7516-5756, svetulkakru@gmail.com

Н. А. Геппе, ORCID: 0000-0003-0547-3686, geppe@mail.ru

Е. А. Яблокова, ORCID: 0000-0003-3364-610X, catcom@list.ru

М. А. Кудряшова, ORCID: 0000-0001-7275-4344, xvosel@yandex.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Резюме. Одной из распространенных гастроэнтерологических патологий в детском возрасте являются запоры функционального происхождения. Частота запоров у детей первого года жизни составляет от 10,7% до 17,6%. Запор рассматривают как редкое, болезненное, затрудненное и/или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра. При диагностировании запора у детей раннего возраста важно ориентироваться не только на частоту стула, но и на его характер, используя Бристольскую шкалу оценки консистенции кала. Даже при ежедневных дефекациях, сопровождающихся болезненными ощущениями и плотным калом, состояние необходимо расценивать как запор. Предполагаемые триггеры на первом году жизни чаще всего связаны с изменениями питания, перенесенной кишечной инфекцией и наличием анальных трещин. После первого года дополнительным фактором может быть неправильное обучение туалетным навыкам. При неправильном обучении туалетным навыкам дети начинают удерживать кал, что приводит к болезненной дефекации, а в дальнейшем формирует страх, ведущий к еще большей задержке дефекации. Для профилактики и коррекции запоров у детей раннего возраста важны следующие моменты: наличие опоры для ног при дефекации; поощрение ребенка к ежедневному употреблению большего количества воды, фруктов и овощей, а также достаточной физической активности. В диетотерапии функциональных запоров доказана роль некоторых пробиотиков (штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium lactis*) и пребиотиков (инулин, галакто- и фруктоолигосахариды).

Ключевые слова: запоры у младенцев, запоры у детей раннего возраста, функциональные запоры, пребиотики, пробиотики.

Для цитирования: Крутихина С. Б., Геппе Н. А., Яблокова Е. А., Кудряшова М. А. Функциональные запоры у детей раннего возраста: современные возможности использования про- и пребиотиков // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 11-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.002

Functional constipation in infants and toddler: modern possibilities of using pro- and prebiotics

Svetlana B. Krutikhina, ORCID: 0000-0001-7516-5756, svetulkakru@gmail.com

Natalya A. Geppe, ORCID: 0000-0003-0547-3686, geppe@mail.ru

Ekaterina A. Yablokova, ORCID: 0000-0003-3364-610X, catcom@list.ru

Mariya A. Kudryashova, ORCID: 0000-0001-7275-4344, xvosel@yandex.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract. One of the most common gastroenterological pathologies in childhood is constipation of functional origin. The frequency of constipation in children of the first year of life ranges from 10.7% to 17.6%. Constipation is considered as a rare, painful, difficult and/or incomplete bowel movement with stools of varying degrees of density and diameter. When diagnosing constipation in young children, it is important to focus not only on the frequency of the stool, but also on its nature, using the Bristol stool consistency scale. Even with daily bowel movements, accompanied by painful sensations and dense feces, the condition must be regarded as constipation. Suggested triggers in the first year of life are most often related to dietary changes, previous intestinal infection, and the presence of anal fissures. After the first year, improper toilet training may be an additional factor. When toilet training is incorrect, children begin to retain feces, which leads to painful defecation, and further forms fear, leading to an even greater delay in defecation. For the prevention and correction of constipation in young children, the following points are important: the presence of support for the legs during defecation; Encouraging the child to consume more water, fruits and vegetables every day, as well as to get enough physical activity. In the diet therapy of functional

constipation, the role of some probiotics (strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium lactis*) and prebiotics (inulin, galacto- and fructooligosaccharides) has been proven.

Keywords: constipation in infants, constipation in young children, functional constipation, prebiotics, probiotics.

For citation: Krutikhina S. B., Geppe N. A., Yablokova E. A., Kudryashova M. A. Functional constipation in infants and toddler: modern possibilities of using pro- and prebiotics // *Lechaschi Vrach*. 2023; 1 (26): 11-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.002

По различным данным у детей грудного возраста в течение первых месяцев жизни более чем в 50% случаев отмечаются какие-либо функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) [1]. Диагностика этих состояний опирается на Римские критерии IV (2016 г.) [2]. Основными ФР ЖКТ у младенцев являются младенческие колики, младенческая регургитация, функциональный запор или диарея, дисхезия. За исключением функциональных запоров большинство ФР ЖКТ нивелируются в течение первого года жизни [3]. У детей от 1 года до 3 лет из ФР ЖКТ в основном встречаются синдром циклических рвот, функциональные абдоминальные боли и функциональный запор [4]. На сегодняшний день основные причины развития ФР ЖКТ описываются биопсихосоциальной моделью, в которой тесно взаимосвязаны патофизиологические механизмы (нарушение моторики ЖКТ, висцеральной чувствительности, хроническое воспаление, повышенная чувствительность к определенным пищевым продуктам, нарушение микробиоты кишечника) и психосоциальные факторы (воздействие на ось «мозг — кишечник») [4].

В детской гастроэнтерологической практике преобладают запоры функционального происхождения, особенно у детей грудного и раннего возраста. В зарубежных и отечественных исследованиях показано, что частота запоров у младенцев составляет от 10,7% до 17,6%, у детей старше 1 года происходит увеличение частоты запоров до 40% [5, 6].

Запор рассматривают как редкое, болезненное, затрудненное и/или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра. Так как у детей частота стула очень вариабельна и зависит от возраста, то при диагностировании запора необходимо ориентироваться не только на частоту стула, но и на его характер, используя Бристольскую шкалу оценки консистенции кала [7]. Даже при ежедневных дефекациях, сопровождающихся болезненными ощущениями и плотным калом, состояние необходимо расценивать как запор.

Триггеры, приводящие к развитию запоров на первом году жизни, разнообразны, но в основном они связаны с изменениями питания: переход от грудного вскармливания к искусственному, смена адаптированной смеси, введение прикорма; кишечные инфекции и наличие анальных трещин [6, 8]. Раннее введение адаптированных смесей на основе белка коровьего молока также может вызвать сенситизацию к нему, что в свою очередь тоже влияет на стул ребенка [9]. Еще один из важных этапов, на котором возможно развитие запоров, — это приучение к горшку. При неправильном обучении туалетным навыкам дети начинают удерживать кал, что приводит к болезненной дефекации, а в дальнейшем формирует страх, ведущий к еще большей задержке дефекации [4, 6].

Диагностика запора обычно не представляет трудностей при тщательном расспросе родителей. Однако важно обращать внимание на «красные флажки» (тревожные симптомы), к которым относятся:

- ранний дебют запоров в возрасте до 1 мес;
- задержка отхождения мекония (свыше 48 часов);

- наличие болезни Гиршпрунга у ближайших родственников;
- отставание в физическом развитии;
- лихорадка;
- рвота с желчью;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле;
- вздутие живота;
- заболевания щитовидной железы;
- изменения перианальной области (свищ, аномальное положение ануса, рубцы);
- отсутствие анального или кремастерного рефлекса;
- уменьшение рефлексов с нижних конечностей;
- рефрактерность запоров к лечению [10, 11].

При наличии тревожных симптомов необходимо дополнительное обследование ребенка (пассаж бария по ЖКТ, консультация хирурга, биопсия слизистой оболочки прямой кишки, толстокишечная манометрия) [12].

Роль про- и пребиотиков

Для профилактики и лечения запоров у детей младшего возраста необходимо донести до родителей информацию о важности соблюдения ряда моментов: во время дефекации у ребенка должна быть опора для ног; его нужно поощрять к ежедневному употреблению большего количества воды, фруктов и овощей, а также достаточной физической активности [10, 11].

В мире активно изучается роль про- и пребиотиков, а также микроэлементов в развитии запоров у младенцев и детей раннего возраста, так как результаты этих исследований способны помочь в коррекции запоров у педиатрических пациентов данной возрастной группы. Роль пробиотиков изучена в большей мере. В исследовании Banaszekiewicz и Szajewska оценивали влияние *Lactobacillus rhamnosus* GG у 84 детей от 2 до 16 лет с запорами в сравнении с плацебо. Эффект лечения (не менее 3 самостоятельных дефекаций в неделю) был сопоставим между группами через 12 недель [13]. Ву и соавт. сравнивали действие *Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35, оксида магния и плацебо у 45 детей с запорами в течение 4 недель. Пациенты, получавшие пробиотик и оксид магния, имели более частую дефекацию, меньшую частоту твердого стула и потребность в дополнительных назначениях по сравнению с группой плацебо [14].

Wojtyniak и другие изучили влияние *Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35 и плацебо на запоры у 94 детей с данной проблемой. По крайней мере 3 самостоятельные дефекации в неделю были сопоставимы между группами, но в группе, получавшей пробиотик, частота стула была значительно ниже [15]. В последнем исследовании эффективность использования *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и макрогола по сравнению только с макроголом и группой плацебо изучали у 129 детей с запором в течение 8 недель. Частота стула увеличилась почти у всех пациентов в сопоставимом количестве в обеих группах. Достоверных различий между группами по частоте твердого стула, болезненной дефекации и боли в животе не отмечено [16].

Соскоролло и соавт. изучали влияние *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и плацебо у 44 детей с запорами в течение 8 недель.

У значительно большего числа пациентов частота стула при употреблении пробиотика была выше, чем в группе плацебо. Консистенция стула не различалась между группами [17].

Guegria и соавт. использовали козий йогурт, содержащий *Bifidobacterium longum*, по сравнению с необогащенным йогуртом у 59 детей с запорами в течение 10 недель. При анализе данных наблюдались различия в частоте дефекации, боли при дефекации и в животе, но эти данные требуют уточнения [18].

Табберс и др. сравнивали эффективность ферментированного молока, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173010, и молочного продукта на основе неферментированного молока у 159 детей с запорами. Эффективность оказалась сопоставимой в обеих группах, но явления метеоризма за 3 недели исследования значительно реже отмечались в группе *Bifidobacterium lactis* [19].

Sadeghzadeh и соавт. в течение 4 недель исследовали влияние лактулозы и смеси 7 пробиотических штаммов по сравнению с использованием только лактулозы и плацебо у 56 детей с функциональными запорами. Частота и консистенция стула улучшились в обеих группах, но сильнее всего — в группах, где дети получали лактулозу плюс пробиотик [20]. Russo и соавт. изучали влияние полиэтиленгликоля (ПЭГ) 4000 и комбинации трех бифидобактерий по сравнению с использованием только ПЭГ 4000 у 55 детей с запорами за 8 недель. Частота и консистенция стула улучшились в обеих группах по сравнению с исходным уровнем, но без существенных различий между группами [21].

Исследований роли пребиотиков в коррекции функциональных запоров у детей не так много. В нескольких из них изучалось влияние пребиотиков на функционирование кишечника здоровых младенцев, находящихся на искусственном вскармливании [22, 23]. Выяснилось, что получавшие пребиотические смеси с галакто- и фруктоолигосахаридами имели более мягкий стул.

В Бразильском исследовании оценивалось влияние галактоолигосахаридных пробиотиков у детей и подростков от 4 до 16 лет с запорами. Отмечался более мягкий стул, увеличение его частоты и меньший дискомфорт при дефекации в период приема пребиотиков [24]. В одном из последних клинических исследований было обнаружено, что употребление фруктоолигосахаридов приводило к уменьшению запоров у младенцев: увеличивалась частота более мягкого стула и уменьшалась частота дефекации с напряжением и/или затруднением, возрастало количество бифидобактерий у детей с запорами по сравнению с контрольной группой [25].

Еще в одном двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании оценивалась эффективность применения пробиотика *L. reuteri* DSM 17938 и пребиотика инулина для лечения запоров у детей с детским церебральным параличом. Частота дефекации у детей, получавших инулин, была несколько выше, чем у получавших пробиотик [26].

Еще в одном исследовании было доказано, что смеси, обогащенные магнием, эффективны для коррекции запоров у младенцев за счет увеличения частоты и мягкости стула [25]. Механизм действия таких соединений, как цитрат магния, обусловлен секрецией воды в просвет кишечника и повышением мягкости стула. В этом исследовании отмечено, что более мягкий стул и повышение частоты дефекации были напрямую связаны с уменьшением случаев болезненной дефекации и уменьшением времени плача [27].

Таким образом, диетическая коррекция и профилактика запоров у младенцев и детей раннего возраста может включать смеси и/или продукты, обогащенные про- и пребиотиками. На сегодняшний день существуют продукты детского питания промышленного производства, обогащенные пребиотиками. В качестве примера можно привести линейку

готовых каш ТМ «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиком инулином. Каши уже готовы к употреблению, имеют различные фруктовые вкусы, злаковый состав (глютеновые и безглютеновые) и молочную составляющую (безмолочные, молочные и йогуртовые). Этот вид каш может быть рекомендован как продолжение прикорма для разнообразия рациона питания ребенка во втором полугодии жизни. Пребиотик инулин при этом, помимо влияния на частоту и консистенцию стула у ребенка, нормализует и состав микробиоты кишечника за счет стимуляции роста комменсалов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. [28].

При прогрессировании запоров до субкомпенсированной стадии рекомендовано назначение медикаментозной терапии, препараты подбираются в соответствии с возрастом ребенка, с учетом эффективности и безопасности их применения. Чаще всего используются препараты лактулозы и полиэтиленгликоля.

В заключение важно отметить, что большинство запоров на первом году жизни носят функциональный характер, но это состояние не должно оставаться без внимания педиатра и гастроэнтеролога. Информирование родителей об этапах овладения детей туалетными навыками и возможностях диетической коррекции часто оказывает положительное действие на частоту стула ребенка. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Vandenplas Y., Hauser B., Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 22: 207.
2. Hofman D., Kudla U., Miqdady M., et al. Faecal Microbiota in Infants and Young Children with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review // *Nutrients*. 2022; 14: 974. <https://doi.org/10.3390/nu14050974>.
3. Zeevenhooven J., Koppen I. J. N., Benninga M. A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2017; 20: 1-13.
4. Бельмер С. В., Волинец Г. В., Горелов А. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Печкуров Д. В., Приворотский В. Ф., Тяжеева А. А., Файзуллина Р. А., Хавкин А. И., Эрде С. И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2020; 65 (4): 150-161. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
[Bel'mer S. V., Volynets G. V., Gorelov A. V., Gurova M. M., Zvyagin A. A., Korniyenko Ye. A., Novikova V. P., Pechkurov D. V., Privorotskiy V. F., Tyazheva A. A., Fayzullina R. A., Khavkin A. I., Erdes S. I. Functional disorders of the digestive system in children. Recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1 // *Ros. vestn. perinatol. i pediatri.* 2020; 65 (4): 150-161. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.]
5. Пахомовская Н. Л., Татьяна О. Ф., Лазарева Т. Ю. Функциональные запоры у детей // *Медицинский совет.* 2022; 16 (1): 106-113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.
[Pakhomovskaya N. L., Tatyanina O. F., Lazareva T. Yu. Functional constipation in children // *Meditsinskiy Sovet.* 2022; 16 (1): 106-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.]
6. Turco R., Miele E., Russo M., et al. Early-life factors associated with pediatric functional constipation // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58 (3): 307-312.
7. Genne H. A., Мелешкина А. В., Яблокова Е. А., Чебышева С. Н. Достоинства адаптированных смесей на основе козьего молока при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста на искусственном вскармливании // *Лечащий Врач.* 2020; 3: 43-49. DOI: 10.26295/OS.2020.72.94.007.

- [Advantages of adapted goat milk-based formulas for functional disorders of the gastrointestinal tract in young children with artificial feeding Geppe N. A., Meleshkina A. V., Yablokova E. A., Chebysheva S. N. // *Lechaschi Vrach*. 2020; 3: 43-49. DOI: 10.26295/OS.2020.72.94.007.]
8. Walter A. W., Hovenkamp A., Devanarayana N. M., et al. Functional constipation in infancy and early childhood: epidemiology, risk factors, and healthcare consultation // *BMC Pediatr*. 2019; 19: 285. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1652-y>.
 9. Miceli Sopo S., Arena R., Greco M., Bergamini M., Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature // *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164 (1): 40-45.
 10. Rajindrajith S., Devanarayana N. M., Lakmini C., et al. Association between child maltreatment and constipation: a school-based survey using rome III criteria // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58 (4): 486-490.
 11. Benninga M. A., Nurko S., Faure C., St James Roberts I., Schechter N. L., Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler // *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00182-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
 12. Jeremy Meng Dao Ho, Choon How How. Chronic constipation in infants and children // *Singapore Med J*. 2020; 61 (2): 63-68 DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020014>.
 13. Banaszkiwicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: A double-blind placebo-controlled randomized trial // *J. Pediatr*. 2005; 146: 364-396.
 14. Bu L. N., Chang M. H., Ni Y. H., et al. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr 35 in children with chronic constipation // *Pediatr. Int*. 2007; 49: 485-490.
 15. Wojtyniak K., Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: A randomized trial // *J. Pediatr*. 2017; 184: 101-105.
 16. Wegner A., Banaszkiwicz A., Kierkus J., et al. The effectiveness of Lactobacillus reuteri DSM 17938 as an adjunct to macrogol in the treatment of functional constipation in children // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2018; 42: 494-500.
 17. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., et al. Lactobacillus reuteri (17938) in infants with functional chronic constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Pediatr*. 2010; 157: 598-602.
 18. Guerra P. V. P., Lima L. N., Souza T. C., et al. Periatric functional constipation treatment with Bifidobacterium-containing yogurt: A crossover, double-blind, controlled trial // *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 3916-3921.
 19. Tabbers M. M., Chmielewska A., Roseboom M. G., et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 in childhood constipation: A randomized, double-blind, controlled trial // *Pediatrics*. 2011; 127: 1392-1399.
 20. Sadeghzadeh M., Rabieifar A., Khoshnevisasl P., et al. The effect of probiotics on childhood constipation: A randomized controlled double blind clinical trial // *Int. J. Pediatr*. 2014; 2014: 937212.
 21. Russo M., Giugliano F. P., Quitadamo P., et al. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complimentary therapy for chronic functional constipation in childhood // *Ital. J. Pediatr*. 2017; 43: 24.
 22. Costalos C., Kapiki A., Apostolou M., Papathoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants // *Early Hum. Dev*. 2008; 84: 45-49.
 23. Bisceglia M., Indrio F., Riezzo G., et al. The effect of prebiotics in the management of neonatal hyperbilirubinaemia // *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1579-1581.
 24. Veereman-Wauters G., Staelens S., Van de Broek H., et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52: 763-771.
 25. Souza D. D. S., Tahan S., Weber T. K., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation // *Nutrients*. 2018; 10: 1602. <https://doi.org/10.3390/nu10111602>.
 26. García Contreras A. A., Vázquez Garibay E. M., Sánchez Ramírez C. A., et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Agave Inulin in Children with Cerebral Palsy and Chronic Constipation: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial // *Nutrients*. 2020; 12: 2971. <https://doi.org/10.3390/nu12102971>.
 27. Benninga M. A. MENA Infant Constipation Study Group; Vandenplas Y. Magnesium-rich formula for functional constipation in infants: A randomized comparator-controlled study // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2019; 22: 270-281.
 28. Крутихина С. Б., Яблокова Е. А., Галстян Л. А., Горелов А. В. Роль пребиотиков в формировании микробиома у детей первого года жизни // *Фарматека*. 2022; 2 (29): 38-41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.38-41>.
[Krutikhina S. B., Yablokova E. A., Galstyan L. A., Gorelov A. V. The role of prebiotics in the formation of the microbiome in children of the first year of life // *Farmateka*. 2022; 2 (29): 38-41. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2022.2.38-41.]

Сведения об авторах:

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; svetulkakru@gmail.com

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; geppe@mail.ru

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; catcom@list.ru

Кудряшова Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; xvosel@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana B. Krutikhina, MD, Assistant of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; svetulkakru@gmail.com

Nataliya A. Geppe, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; geppe@mail.ru

Ekaterina A. Yablokova, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; catcom@list.ru

Mariya A. Kudryashova, MD, Assistant of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; xvosel@yandex.ru

Поступила/Received 18.11.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022



Молочные
питьевые каши
"ФРУТОНЯНЯ"



- ★ Обогащенные пробиотиком инулином, способствующим улучшению пищеварения.
- ★ Прошли клиническое исследование в НИИ Питания*.
- ★ Хорошо переносятся детьми старше 6 месяцев жизни.
- ★ Ежедневное употребление молочных жидких кашек «ФрутоНяня», обогащенных инулином в группе детей со склонностью к запорам приводило к нормализации стула (частота и консистенция), что указывало на положительное влияние на функцию кишечника.

*Исследование в ФГБУ «НИИ питания» в 2012 году прошли жидкие молочные кашки «ФрутоНяня»: кашка молочная пшеничная, обогащенная пробиотиками, кашка молочная рисовая, обогащенная пробиотиками, кашка молочная овсяная, обогащенная пробиотиками, кашка молочная мультизлаковая (кукурузно-рисово-гречневая), обогащенная пробиотиками, кашка молочная гречневая с яблоками, обогащенная пробиотиками, кашка молочная овсяная с бананом, обогащенная пробиотиком. Рецептура АО «ПРОГРЕСС». На правах рекламы. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Реклама.

Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая семейного заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза

Е. Ю. Беляшова¹, belyashova-elena@mail.ru

А. Л. Фроленко², annafr@mail.ru

И. В. Зорин², ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

А. П. Пахомов², ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Оренбургская областная клиническая больница № 2; 460018, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме. Гипофосфатазия — редкое наследственное заболевание, характеризующееся весьма разнообразными клиническими проявлениями, что может затруднять своевременную постановку диагноза. В связи с дефицитом щелочной фосфатазы у пациентов наблюдаются мультисистемные нарушения. В первую очередь появляются костные изменения (остеопороз, рахитические деформации, переломы), поражение легких (гипоплазия с дыхательной недостаточностью) и центральной нервной системы (судороги), гиперкальциемия с развитием нефрокальциноза. При отсутствии своевременного лечения прогноз болезни в большинстве случаев неблагоприятный для жизни. В статье представлено описание семейного случая гипофосфатазии — у матери и ее ребенка. У ребенка первые клинические симптомы начали проявляться в возрасте 3 лет, диагноз матери установлен в 34 года после генетического подтверждения диагноза у младшего ребенка в результате обследования всей семьи. По результатам ДНК-диагностики (секвенирование по Сэнгеру) у обоих членов семьи выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c. 595C>T (chr1:21890656C>T)* в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*. Однако при проведении молекулярно-генетических исследований у отца и родной сестры пробанда мутаций не выявлено. Клинические проявления были типичными для гипофосфатазии: боли в поясничной области у ребенка, в коленных суставах у матери. Поздняя постановка диагноза привела к несвоевременному назначению заместительной терапии. Заподозрить гипофосфатазию можно на основании сочетания клинических симптомов заболевания и характерных изменений по данным рентгенологического исследования. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо определение активности щелочной фосфатазы. Описанный случай показал, что проявления гипофосфатазии различны и отличаются в зависимости от возраста манифестации заболевания и тяжести состояния конкретного пациента. После генетической верификации диагноза всем пациентам необходимо назначение современной ферментозаместительной терапии асфотазой альфа, существенно улучшающей прогноз течения заболевания, а также диспансерное наблюдение специалистами различного профиля.

Ключевые слова: гипофосфатазия, генетика, щелочная фосфатаза, *ALPL*, верификация.

Для цитирования: Беляшова Е. Ю., Фроленко А. Л., Зорин И. В., Пахомов А. П. Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая семейного заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.003

Hypophosphatasia: literature review and description of a clinical case of familial disease with molecular genetic verification of the diagnosis

Elena Yu. Belyashova¹, belyashova-elena@mail.ru

Anna L. Frolenko², annafr@mail.ru

Igor V. Zorin², ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

Anton P. Pakhomov², ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

¹ State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2; 24 Nevetskaya str., Orenburg, 460018, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia

Abstract. Hypophosphatasia is a rare hereditary disease characterized by a very diverse clinical manifestations that can make it difficult to make a timely diagnosis. Due to the deficiency of alkaline phosphatase, multisystem disorders are observed in patients. First of all, these are bone changes (osteoporosis, rickety deformities, fractures), lung damage (hypoplasia with respiratory failure) and central nervous system (seizures), hypercalcemia with the development of nephrocalcinosis. In the absence of timely treatment, the prognosis of the disease in most cases is unfavorable for life. The article describes a family case of hypophosphatasia (GFF) — in a mother and her child. The first clinical symptoms in the child began to manifest at the age of 3 years, the diagnosis of the mother was established at the age of 34 years after the genetic confirmation of the diagnosis in the younger child as a result of examination of the whole family. According to the results of DNA diagnostics (Sanger sequencing), a pathogenic nucleotide variant of *C. 595C>T (chr1:21890656C>T)* was detected in both family members in a heterozygous state according to the *ALPL* gene. However, during the molecular genetic studies of Proband's father and sister, no mutations were found. Clinical manifestations were typical for GFF: pain in the lumbar region and in the child, in the knee joints of the mother. The late diagnosis led to the late appointment of substitution therapy. GFF can be suspected based on a combination of clinical symptoms of the disease, characteristic changes according to X-ray examination. For differential diagnosis, it is necessary to determine the activity of alkaline phosphatase. The described case showed that the manifestations of hypophosphatasia are different and differ depending on the age of the manifestation of the disease and the severity of the condition of a particular patient. After genetic verification of the diagnosis, all patients need the appointment of modern enzyme replacement therapy with asphatase alpha, which significantly improves the prognosis of the course of the disease, as well as dispensary observation by specialists of various profiles.

Keywords: hypophosphatasia, genetics, alkaline phosphatase, *ALPL*, verification.

For citation: Belyashova E. Yu., Frolenko A. L., Zorin I. V., Pakhomov A. P. Hypophosphatasia: literature review and description of a clinical case of familial disease with molecular genetic verification of the diagnosis // *Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.003*

Гипофосфатазия (ГФФ; OMIM 241500, 241510, 146300) — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит снижение ферментативной активности в тканях-мишенях тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP, ЩФ), отсюда и разнообразие симптомов заболевания от угрожающего жизни серьезного нарушения минерализации при рождении до костной боли, повторяющихся переломов, мышечной недостаточности или потери зубов у взрослых [1].

TNSALP обладает многочисленными свойствами в минерализованных тканях, такими как контроль концентрации неорганического пирофосфата (PPi), способствующий минерализации внеклеточного матрикса, и гидролиз АТФ [2]. Минерализация костей снижается, что приводит к переломам, артралгии и экстраклеточным проявлениям, включая кальцификацию тканей, дыхательную недостаточность (ДН) и неврологические осложнения [3, 12].

Клиническая картина ГФФ варьирует в зависимости от возраста. Перинатальная (летальная) форма диагностируется внутриутробно или при рождении. При данной форме выявляется полное отсутствие минерализации костей скелета, значительное укорочение трубчатых костей, судорожный синдром. В отсутствие заместительной терапии дети погибают в течение первого года жизни.

Также выделяют младенческую (доброкачественную, инфантильную) форму, которая проявляется ДН и витамин B₆-зависимыми судорогами в первые 6 месяцев жизни, а также выраженной мышечной гипотонией. Исход заболевания — нефрокальциноз как следствие гиперкальциемии и гиперкальциурии [4]. Летальность без заместительной терапии в младенческом периоде составляет до 50% случаев ДН [5, 6, 11].

Детская форма ГФФ, в свою очередь, характеризуется более благоприятным течением. Ввиду нарушения оссификации, сходной с рахитом, у пациентов отмечаются ранняя потеря зубов, деформация и боли в костях, частые переломы с затяжным заживлением. Помимо этого, проявлением заболевания становится замедление роста, остеомалиция в результате дефекта минерализации остеоида, воронкообразная деформация грудной клетки с нарушением акта дыхания и, как следствие, ухудшение газообмена с развитием ДН. Прогноз относительно благоприятный и зависит от проявлений заболевания [5, 8].

Взрослая форма ГФФ является малосимптомным заболеванием. Основные проявления — остеопороз, рецидивирующие патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии [5, 8]. Помимо этого, часто выявляется хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии, сопровождающиеся сильной болью с нарушением работоспособности и инвалидизацией [9].

Распространенность тяжелых форм ГФФ (перинатальная и инфантильная) оценивается в 1 на 100 000 новорожденных (в основном англосаксонского происхождения); эти формы наиболее распространены в изолированной популяции меннонитов Канады, где частота встречаемости тяжелых форм составляет 1 на 2500 новорожденных, что, возможно, объясняется «эффектом основателя гена» [2]. Более мягкий вариант заболевания (взрослая форма) встречается с частотой примерно 1:6000 человек [3]. В России распространенность данного заболевания не изучена.

Диагноз устанавливается на основании характерных клинических проявлений в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических и дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития. Также немаловажным критерием является стойкое снижение уровня активности ЩФ при отсутствии других причин. Что касается рентгенологической картины, то у пациентов с ГФФ отмечается расширение метафизов, неравномерность оссификации, истончение и гипоминерализация костной ткани [9].

Для подтверждения диагноза дополнительно может быть использована молекулярно-генетическая диагностика, а именно обнаружение мутации в гене *ALPL* [10, 11].

В зарубежных источниках сообщается, что ген *ALPL*, ответственный за ГФФ, подвержен высокой аллельной гетерогенности. Описано более 400 различных мутаций, в основном миссенс-мутаций (около 74%) [12, 13]. Из-за столь большого разнообразия мутаций ГФФ имеет сильно изменчивую клиническую экспрессию.

Экспрессия ГФФ может быть унаследована аутосомно-доминантным или рецессивным путем. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный исход/инфантильный) передаются как аутосомно-рецессивный признак, в то время как более легкие формы могут быть вызваны аутосомно-рецессивным или доминантным наследованием [12, 13]. Обнаружение единственной гетерозигот-

ной мутации у пациента с легким фенотипом ГФФ с ауто-сомно-доминантным наследованием может быть объяснено интронными мутациями, или мутациями в регуляторной последовательности, или гетерозиготной мутацией, которая оказывает доминантный негативный эффект (DNE) [14].

Французские исследователи из Центра Версаля под руководством Этьена Морне подсчитали, что более 13% хромосомных аллелей, затронутых ГФФ, имеют доминантный негативный эффект в европейской популяции [15].

Гомодимер TNSALP может изменять структурные и функциональные свойства под влиянием доминантного негативного эффекта, ставя под угрозу кинетические свойства всего димера и приводя к недостаточности TNSALP и наследованию ГФФ из поколения в поколение [16].

Целью данного исследования было оценить особенности течения семейного случая ГФФ.

Клиническое наблюдение

Пациент Е., 2017 года рождения (5 лет), находился на обследовании в медико-генетической консультации ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» с диагнозом: «ГФФ (диагноз подтвержден ДНК-исследованием). Отягощенный генеалогический анамнез (у матери выявлена мутация, как и у пробанда). Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Повторный риск для детей и сибсов пробанда — 50% (высокий)».

Впервые обратились к педиатру в поликлинику по месту жительства в феврале 2021 г. с жалобами на выраженные боли в поясничной области. Ребенок обследован на заболевания почек (в мае 2019 г. — инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации, находился на стационарном лечении) и поджелудочной железы. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлена МР-картина дорзальных эластических протрузий L3-S1 дисков. Направлен на стационарное лечение в областную детскую клиническую больницу.

Затем болевой синдром повторялся в мае-июне, сентябре-октябре 2021 г.

С 19.10 по 22.10.2021 г. находился на стационарном лечении в ГАУЗ «ОДКБ». Выписан с диагнозом: «Вертеброгенная люмбалгия с умеренно выраженным болевым синдромом. Нарушение стула, запоры». Обследован ревматологом, выявлены пониженные показатели ЩФ. Направлен в медико-генетическую консультацию ГАУЗ «ООКБ № 2». По результатам ДНК-исследований выявлена мутация в гене *ALPL*, что подтверждает диагноз ГФФ.

При сборе анамнеза удалось установить, что ребенок Е. от третьей беременности (первая беременность — девочка 11 лет, вторая — плод с гипоплазией левых отделов сердца, прерывание в 22 нед), вторых срочных родов. Масса тела при рождении — 3750 г, длина — 54 см. Из роддома выписан на третьи сутки. В роддоме диагностирован врожденный порок развития (ВПР) — расщелина мягкого и частично твердого нёба, осмотрен челюстно-лицевым хирургом. В 1,5 месяца перенес правостороннюю пневмонию, лечение в стационаре. В 6 месяцев обследован у генетика, проведена потовая проба на аппарате «Нанодакт», данных за муковисцидоз не выявлено. В 10 месяцев слоились ногти, выполнен срез в кожно-венерологическом диспансере, высеян грибок рода *Candida*. В 11 месяцев оперирован по поводу ВПР (расщелина мягкого и частично твердого нёба). Хронический экссудативный отит (обострение до двух раз в год с приемом антибактериальной терапии), состоит на учете у сурдолога. В 2 года — инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации, находился на стационарном лечении. Гипертрофия аденоидов 2-й степени.

Объективный статус пациента: общее состояние удовлетворительное, рост — 108 см (4-й коридор), вес 17 кг (3-й коридор). Индекс массы тела (ИМТ) — 14,57 кг/м². SDS ИМТ — от -1 SD до 1 SD. Дефицит массы тела — 5%. Площадь поверхности тела по Мостеллеру — 0,71 м². Физическое развитие гармоничное, пропорциональное. Череп округлой формы. Темный налет на зубах. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Поперечная исчерченность ногтей на руках. Плоские ногти на пальцах ног. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, нарушение осанки по типу сколиоза. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, доступен пальпации. Половое развитие соответствует возрасту (1-я степень по Таннер; G₁Ax₀P₀F₀). Наружные половые органы — по мужскому типу, сформированы правильно, яички в мошонке.

Генеалогический анамнез отягощен. У отца — рак щитовидной железы, оперирован, хроническая болезнь почек 1-й степени, наблюдается в течение 5-6 лет, подагра (принимает аллопуринол), варикозная болезнь нижних конечностей (оперирован). Мать ребенка, 35 лет, — неполное удвоение правой почки, хронический гастрит, многоузловой зоб щитовидной железы, дисфункция желчного пузыря, хронический цистит. Национальность родителей: оба русские. Кровно-родственный брак отрицают.

Уровни ЩФ у ребенка Е. и у близких родственников представлены в табл. 1 и 2.

25(ОН) витамин D — 19 нг/мл (согласно референсным значениям лаборатории, < 20 нг/мл — дефицит). Кальций (02.03.2022) — 2,47 ммоль/л (2,20-2,70 ммоль/л). Фосфор неор-

Уровень ЩФ у ребенка Е. [таблица составлена авторами] / The level of alkaline phosphatase in the child [table compiled by the authors]

Дата анализа	07.11.2021 г.	17.01.2022 г.	02.03.2022 г.	10.03.2022 г.
ЩФ	118 Ед/л (норма — 142-335)	133 Ед/л (норма — 30-120)	144 Ед/л (норма — 156-369 Ед/л)	147 Ед/л (норма — 156-369 Ед/л)

Уровень ЩФ у близких родственников [таблица составлена авторами] / The level of alkaline phosphatase in close relatives [table compiled by the authors]

Дата анализа	17.01.2022 г.	02.03.2022 г.	10.03.2022 г.
Мама пробанда	28 Ед/л (30-120)	29 Ед/л (40-150)	29 Ед/л (40-150)
Отец пробанда		81 Ед/л (40-150)	80 Ед/л (40-150)
Полусибс		286 Ед/л (141-460)	240 Ед/л (141-460)

ганический — 1,97 ммоль/л (1,38–2,19 ммоль/л). Паратгормон — 2,47 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л).

МРТ крестца и крестцово-подвздошных сочленений (28.02.2022 г.): данных за патологические изменения не обнаружено. МРТ тазобедренных суставов (28.02.2022 г.): убедительных данных за наличие патологических изменений тазобедренных суставов нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (29.12.2021 г.) — признаки пиелонефрита слева.

Рентгенография кисти в прямой проекции от 01.03.2022 г. — деформации, воспалительных, дегенеративных изменений не обнаружено. Костная плотность не снижена.

Рентгенография коленного сустава в прямой проекции от 01.03.2022 г. — костных изменений не обнаружено. Суставные поверхности конгруэнтны. Суставные щели не сужены. Костных воспалительных, деструктивных изменений не найдено.

В марте 2022 г. консультирован ортопедом: «Общее состояние удовлетворительное. Лицо симметричное. Череп не деформирован. Шея: уплотнений в области грудино-ключично-сосцевидных мышц нет. Верхние конечности: пальцев 5 на каждой конечности, длина одинакова, сформированы правильно. Нижние конечности: пальцев 5 на каждой конечности, длина одинакова, сформированы правильно. Суставы: отведение бедер в тазобедренных суставах в полном объеме, кожные складки на бедрах симметричны. В правом тазобедренном суставе: движения безболезненны, безболезненность при пальпации, кожа над ним не изменена. В левом тазобедренном суставе: движения безболезненны, безболезненность при пальпации, кожа над ним не изменена. Свод стоп сформирован правильно».

Энзимодиагностика на болезнь Фабри от 21.02.2022 г.: активность измеренных лизосомных ферментов находится в пределах референсных значений. Концентрация биомаркера Lyso-Gb3 в норме. Данных за болезнь Фабри нет.

ДНК-диагностика (секвенирование по Сэнгеру) на ГФФ от 17.02.2022 г.: выявлен патогенный нуклеотидный вариант с. 595C>T (*chr1:21890656C>T*) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, выявленный вариант можно расценивать как патогенный. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *ALPL* описаны у пациентов с ГФФ (OMIM 241510, 241500, 146300), наследуемой по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу.

Заключение: «Учитывая аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования заболевания, необходимо определить происхождение мутации (обследование родителей и полусибса пробанда на выявленную мутацию), а также провести лабораторно-инструментальные методы исследования (согласно клиническим рекомендациям).

ДНК матери от 25.03.2022 г.: выявлен патогенный нуклеотидный вариант в гене *ALPL* с. 595C>T (*chr1:21890656C>T*) в гетерозиготном состоянии, описан у пациентов с ГФФ (OMIM 241510, 241500, 146300), наследуемой по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу.

ДНК отца и родной сестры пробанда: мутаций не выявлено.

Родословная представлена на рис.

Ребенок с 19.05 по 31.05.2022 г. проходил стационарное лечение в педиатрическом отделении ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород), установлен диагноз: «ГФФ, детская форма. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Вертеброгенная люмбалгия, дорзальные протрузии L3-S1.

Обсуждение

Данный случай демонстрирует, что клиническая картина ГФФ очень разнообразна и не всегда расценивается специалистами как проявление заболевания. Клинические проявления ГФФ у членов семьи были типичны для данного заболевания. У ребенка отмечается гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, нарушение осанки по типу сколиоза, у матери, помимо длительных болей в коленных суставах, имеется остеопения бедренной кости по данным денситометрии и отсутствие зачатков 5 зубов по результатам рентгенографии черепа.

Несвоевременная диагностика заболевания приводит к отсроченному назначению ферментозаместительной терапии. Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер ее течения, и если при манифестации определялся только один симптом (например, мышечная гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают и утяжеляют течение заболевания [17].

Наиболее простым и доступным методом дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ [8]. Отсутствием установленной нижней границы нормы ЩФ и редкой встречаемостью ГФФ объясняется сниженная настороженность врачей и гиподиагностика заболевания [18].

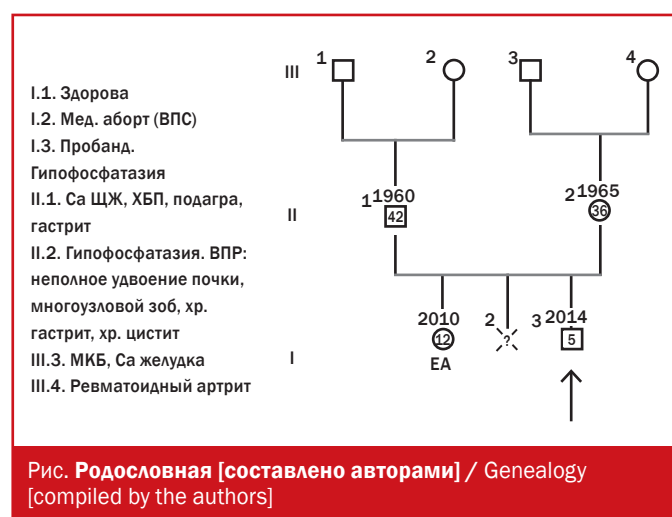
Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение в связи с появлением ферментозаместительной терапии. С учетом прогрессирующего характера наследственного заболевания раннее начало лечения означает лучший прогноз для профилактики развития осложнений и инвалидизации детей.

Заключение

Описанный семейный случай показал, что проявления ГФФ различны и отличаются в зависимости от возраста манифестации заболевания и тяжести состояния конкретного пациента. После генетической верификации диагноза всем пациентам необходимо назначение современной ферментозаместительной терапии, существенно улучшающей прогноз течения заболевания, а также диспансерное наблюдение специалистами различного профиля.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.



Литература/References

- Куликова К. С., Калинин Н. Ю., Сибилева Е. Н., Васильев Е. В., Петров В. М., Тюльпак А. Н. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Пробл. эндокр. 2015; 3: 37-42.
[Kulikova K. S., Kalinichenko N. Yu., Sibileva E. N., Vasiliev E. V., Petrov V. M., Tulpakov A. N. Hypophosphatasia: clinical description of three cases of the disease with molecular genetic verification of the diagnosis // Probl. endocr. 2015; 3: 37-42. (In Russ.)]
- Linglart A., Blosse-Duplan M. Hypophosphatasia // Curr Osteoporos Rep. 2016; 14 (3): 95-105. DOI: 10.1007/s11914-016-0309-0. PMID: 27084188.
- Simon S., Resch H., Klaushofer K., Roschger P., Zwerina J., Kocjan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment // Curr Rheumatol Rep. 2018; 20 (11): 69. DOI: 10.1007/s11926-018-0778-5. PMID: 30203264.
- Зоткина К. Е., Лесняк О. М. Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых // Лечащий Врач. 2018; (5): 80.
[Zotkina K. Ye., Lesnyak O. M. Hypophosphatasia and its role in the pathology of bone tissue in adults // The Lechaschi Vrach Journal. 2018; (5): 80.]
- Leung E. C., Mhanni A. A., Reed M., Whyte M. P., Landy H., Greenberg C. R. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis // JIMD Rep. 2013; 11: 73-78. DOI: 10.1007/8904_2013_224. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23580367; PMCID: PMC3755555.
- Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K., Riese R., Moseley S., Melian A., Thompson D. D., Bishop N., Hofmann C., Alfa A. Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Volume 101, Issue 1, 1 January 2016, Pages 334-342, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3462>.
- Габрусская Т. В., Панютина Я. В., Ревнова М. О., Костик М. М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 452-457. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065).
[Gabrusskaya T. V., Panyutina YA. V., Revnova M. O., Kostik M. M. Infantile form of hypophosphatasia: a clinical case // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2019; 18 (6): 452-457. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065).]
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Савостьянов К. В., Маргиева Т. В., Вишнева Е. А., Яхьяева Г. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей // Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 539-543. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665).
[Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Savostianov K. V., Margieva T. V., Vishneva E. A., Yakhyaeva G. T. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children // Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2016; 13 (6): 539-543. (In Russ.)]
- Романенко Е. С. Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания // РМЖ. 2022; 1: 36-40.
[Romanenko Ye. S. Hypophosphatasia: a familial case of a rare disease // RMJ. 2022; 1: 36-40.]
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И., Маргиева Т. В., Вашакмадзе Н. Д., Вишнева Е. А., Селимзянова Л. Р., Воскобоева Е. Ю., Захарова Е. Ю., Кузенкова Л. М., Лобжанидзе Т. В., Михайлова Л. К., Полякова О. А., Михайлова С. В., Моисеев С. В., Подклетнова Т. В., Семечкина А. Н., Удалова О. В., Витебская А. В., Кисельникова Л. П., Костик М. М. Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией // ПФ. 2020; 6.
[Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Kutsev S. I., Margiyeva T. V., Vashakmadze N. D., Vishneva Ye. A., Selimzyanova L. R., Voskoboyeva Ye. Yu., Zakharova Ye. Yu., Kuzenkova L. M., Lobzhanidze T. V., Mikhaylova L. K., Polyakova O. A., Mikhaylova S. V., Moiseyev S. V., Podkletnova T. V., Semechkina A. N., Udalova O. V., Vitebskaya A. V., Kisel'nikova L. P., Kostik M. M. Modern approaches to the management of patients with hypophosphatasia // PF. 2020; 6.]
- Whyte M. P., Leung E. C., Wilcox W. R., Liese J. G., Reeves A., Melian A., Odrilj T. M., Zhang H., Hofmann C. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms // Bone Abstracts. 2014.
- Villa-Suárez J. M., García-Fontana C., Andújar-Vera F., González-Salvatierra S., de Haro-Muñoz T., Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., Muñoz-Torres M.

Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization // International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22.

- Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W. H., Mack K. E., Benigno M. C., Coburn S. P., Wagy S., Griffin D. M., Ericson K. L., et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients // Bone. 2015; 75: 229-239.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Беляшова Елена Юрьевна, генетик, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Приволжском федеральном округе, заведующая медико-генетической консультацией Государственного автономного учреждения здравоохранения Оренбургская областная клиническая больница № 2; 460018, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24; belyashova-elena@mail.ru

Фроленко Анна Львовна, начальник управления организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения министерства здравоохранения Оренбургской области, к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; annafr@mail.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Пахомов Антон Павлович, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; anpakhomov@bk.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Belyashova, geneticist, Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District, Head of the Medical Genetic Consultation of the State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2; 24 Nevelskaya str., Orenburg, 460018, Russia; belyashova-elena@mail.ru

Anna L. Frolenko, Head of the Department of Organization of Medical Care for Children and the Obstetrics Service of the Ministry of Health of the Orenburg Region, Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; annafr@mail.ru

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

Anton P. Pakhomov, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; anpakhomov@bk.ru

Поступила/Received 16.11.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022

Лечение внутриутробной инфекции вирусно-бактериальной этиологии у новорожденных препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b в Республике Кыргызстан

Э. М. Алымкулова¹, ORCID: 0000-0003-3340-6595, elmira.alymkulova@gmail.com

А. Т. Романова¹, ORCID: 0000-0002-0199-6466, altynairomanova@mail.ru

С. Т. Абдувалиева¹, ORCID: 0000-0002-2548-8650, sagynbu@gmail.com

Н. Ф. Гаглоева¹, ORCID: 0000-0002-0236-3417, gagloeva_n@gmail.com

Т. П. Гусева², oparcae@mail.ru

¹ Национальный центр охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 190

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

Резюме. В открытое наблюдательное проспективное сравнительное исследование на базе Национального центра охраны материнства и детства (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) Кыргызстана были включены 103 новорожденных ребенка с подтвержденным диагнозом внутриутробной инфекции различной этиологии, рандомизированных в две группы: основная — 54 ребенка, получавшие стандартную терапию (антибактериальную, противогрибковую, симптоматическую) в сочетании с интерфероном альфа-2b с антиоксидантами в лекарственной форме суппозитории ректальные (150 000 МЕ); группа сравнения — 49 новорожденных, получавших только стандартную терапию. Установлено достоверное улучшение общего состояния детей, которое оценивалось на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне интерферонотерапии по сравнению с группой сравнения, а также улучшение физического развития новорожденных. Определена статистически достоверная положительная динамика лабораторных показателей в основной группе по сравнению с группой сравнения: уменьшение лейкоцитоза, нейтрофильного индекса интоксикации, уровня прокальцитонина и лактата, лейкоцитурии и бактериурии ($p < 0,05$). Отмечено повышение уровня сывороточного интерферона, способности клеток к продукции как интерферона- α , так и интерферона- γ иммунокомпетентными клетками, усиление фагоцитарной функции нейтрофилов (увеличение фагоцитоза с 42% до 51%, фагоцитарного индекса с $2,1 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,2$, абсолютного фагоцитарного показателя с 5462 ± 1136 до $10\,845 \pm 1127$, уменьшение процента незрелых форм нейтрофилов с $17,5 \pm 2,3$ до $7,8 \pm 1,2$). Применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в раннем неонатальном периоде приводило к нормализации числа лимфоцитов, активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($5,7 \pm 0,9$) и показателей иммуноглобулинов основных классов. Летальные исходы не зафиксированы. Полное отсутствие нежелательных явлений в период проведения исследования и немотивированных отказов матерей от терапии доказало высокую переносимость и безопасность данного препарата. Полученные результаты дают возможность рекомендовать включение препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные, 150 000 МЕ) в стандартные схемы терапии внутриутробной инфекции у доношенных и недоношенных детей.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, интерферон альфа-2b с антиоксидантами, эффективность лечения, переносимость и безопасность.

Для цитирования: Алымкулова Э. М., Романова А. Т., Абдувалиева С. Т., Гаглоева Н. Ф., Гусева Т. П. Лечение внутриутробной инфекции вирусно-бактериальной этиологии у новорожденных препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b в Республике Кыргызстан // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 21-27. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.004

Treatment of intrauterine infection of viral and bacterial etiology in newborns with drugs of recombinant interferon alfa-2b in the Republic of Kyrgyzstan

Elmira M. Alymkulova¹, ORCID: 0000-0003-3340-6595, elmira.alymkulova@gmail.com

Altynai T. Romanova¹, ORCID: 0000-0002-0199-6466, altynairomanova@mail.ru

Sagyn T. Abduvalieva¹, ORCID: 0000-0002-2548-8650, sagynbu@gmail.com

Natalya F. Gagloeva¹, ORCID: 0000-0002-0236-3417, gagloeva_n@gmail.com

Tatyana P. Guseva², oparcae@mail.ru

¹ National Center for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 190 I. Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000

² Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

Abstract. In an open observational prospective comparative study based on the National Center for Maternal and Child Health (Department of Pathology of Newborns and Premature Infants) Kyrgyzstan included 103 newborn children with a confirmed diagnosis of intrauterine infections of various etiologies, randomized into two groups: the main group — 54 children receiving standard therapy (antibacterial, antifungal, symptomatic) in combination with interferon alpha-2b with antioxidants in the dosage form of rectal suppositories (150,000 IU); the comparison group consisted of 49 newborns who received only standard therapy. There was a significant improvement in the general condition of children, which was assessed based on the positive dynamics of the main clinical symptoms of the disease against the background of interferon therapy compared with the comparison group, as well as an increase in the physical development of newborns. Statistically significant positive dynamics of laboratory parameters in the main group compared with the comparison group was determined: a decrease in leukocytosis, neutrophil intoxication index, procalcitonin and lactate levels, leukocyturia and bacteriuria ($p < 0.05$). There was an increase in the level of serum IFN, the ability of cells to produce both IFN- α and IFN- γ by immunocompetent cells, an increase in the phagocytic function of neutrophils (an increase in phagocytosis from 42% to 51%, phagocytic index from 2.1 ± 0.1 to 3.4 ± 0.2 , absolute phagocytic index from 5462 ± 1136 to 10845 ± 1127 , a decrease in percent of immature forms of neutrophils from 17.5 ± 2.3 to 7.8 ± 1.2). The use of drugs of recombinant interferon alfa-2b in the early neonatal period led to normalization of the number of lymphocytes, the number of activated cytotoxic T-lymphocytes (5.7 ± 0.9), normalization of immunoglobulin indices of the main classes. No deaths have been recorded. The complete absence of adverse events during the research period and unmotivated refusals of mothers from therapy proved the high tolerability and safety of this drug. The results obtained make it possible to recommend the inclusion of IFN-a2b preparations with antioxidants (rectal suppositories 150,000 IU) in standard treatment regimens for intrauterine infections in full-term and premature infants.

Keywords: intrauterine infections, interferon alpha-2b with antioxidants, treatment efficacy, tolerability and safety.

For citation: Alymkulova E. M., Romanova A. T., Abduvalieva S. T., Gagloeva N. F., Guseva T. P. Treatment of intrauterine infection of viral and bacterial etiology in newborns with drugs of recombinant interferon alfa-2b in the Republic of Kyrgyzstan // *Lechaschi Vrach.* 2023; 1 (26): 21-27. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.004

Среди основных задач охраны здоровья детей во всем мире центральное место занимает решение проблемы медицинской помощи новорожденным. Это обусловлено особой значимостью периода новорожденности как индикатора здоровья общества и основы для достижения наивысших стандартов физического, психического и социального здоровья и благополучия на каждом возрастном этапе. Особая роль отводится борьбе с внутриутробными инфекциями (ВУИ), которым принадлежит ведущая роль в структуре неонатальной заболеваемости и ранней детской смертности [1]. В настоящее время число детей с проявлениями ВУИ, рожденных от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, не имеет тенденции к снижению, а частота перинатальной смертности (10-18%) таких детей уступает лишь летальности от внутриутробной асфиксии, респираторных расстройств и врожденных аномалий [2, 3].

Проблема медицинской помощи новорожденным занимает центральное место среди основных задач, связанных со здоровьем детей во всех странах мира. На протяжении

последних 15-20 лет как в Кыргызстане, так и в зарубежных странах значительно вырос интерес к проблеме выхаживания новорожденных, появившихся на свет на сроке гестации 24-38 недель с очень низкой и с экстремально низкой массой тела [4, 5]. Недоношенные новорожденные являются объектом пристального внимания не только здравоохранения, но и правительства, так как составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности детского населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения 15 миллионов детей ежегодно рождаются преждевременно (до полных 37 недель беременности), и это число возрастает [6].

Данные отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что ВУИ являются наиболее частыми этиологическими факторами формирования патологии гестационного периода и нарушения здоровья ребенка в постнатальном возрасте. Однако проведение активной лекарственной терапии во время беременности весьма затруднительно, требуются щадящие меры профилактики и терапевтического воздействия [7-10]. Известно, что ВУИ в неонатальном периоде формируются в условиях измененной иммунологиче-

ской реактивности ребенка под влиянием неблагоприятных условий внутриутробного развития и патологии у матери. В силу незрелости специфического иммунитета у новорожденных возрастает роль фило- и онтогенетически более ранних неспецифических факторов. Среди факторов неспецифической защиты в настоящее время большое внимание исследователей привлекает система интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при микробных и грибковых заболеваниях.

Одним из наиболее часто применяемых и хорошо изученных противовирусных лекарственных средств является российский препарат Виферон®, в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН-α2b) в качестве основного действующего вещества и антиоксиданты — альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая кислота. Эффективность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом применения. Комплексный состав препарата обуславливает ряд новых дополнительных эффектов: возрастает специфическая противовирусная активность ИФН-α2b, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона. Сочетание ИФН-α2b с высокоактивными антиоксидантами позволяет не только снизить терапевтически эффективную концентрацию ИФН, но и уменьшить выраженность процессов перекисного окисления липидов [2, 9, 11, 12].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения иммуномодулирующего препарата человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферон®, суппозитории ректальные — 150 000 МЕ) в комплексном лечении внутриутробных инфекций вирусно-бактериальной этиологии у доношенных и недоношенных новорожденных в Республике Кыргызстан.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В открытое наблюдательное проспективное сравнительное исследование на базе Национального центра охраны материнства и детства (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) Кыргызстана были включены 103 новорожденных ребенка, матери которых были ознакомлены с целями и задачами исследования и добровольно пожелали в нем участвовать.

Критерии включения: новорожденные обоих полов с наличием подписанного законным представителем ребенка информированного согласия на участие в исследовании и диагнозом ВУИ по совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

Критерии исключения: отсутствие признаков ВУИ, наличие сопутствующей патологии, требующей медикаментозного лечения. Кроме того, отводом для включения в исследование являлось наличие терапии у матерей иммуномодулирующими препаратами в течение последнего месяца до начала исследования, а также такие анамнестические данные, как неврологические расстройства, генетические болезни, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В или С, лечение

антидепрессантами, установленная аллергическая реакция в момент первого введения исследуемого препарата, участие в другом клиническом испытании в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование.

В результате проведенного отбора в апреле-мае 2022 г. в исследование были включены 103 новорожденных, соответствующих критериям включения и при отсутствии критериев исключения. Возраст матерей составлял от 20 до 36 лет, средний возраст — $28 \pm 6,2$ года, регион проживания — Кыргызстан. Соматическая патология в виде заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, почек, мочевыводящих путей и органов дыхания в стадии компенсации имела место у 22 (21,4%) матерей. У 23 (22,3%) женщин роды были первыми, 80 (77,7%) были повторнородящими. Естественным образом были родоразрешены 87 (84,5%) пациенток, операция кесарева сечения имела место у 16 (15,5%) женщин.

Антропометрические показатели, оценка по шкале Апгар, состояние здоровья в раннем неонатальном периоде не имели статистически значимых различий у новорожденных. Все дети родились с гестационным возрастом 29–41 неделя, массой тела 2600–3800 г, ростом 44–51 см, оценкой по шкале Апгар на первой минуте — 6–8 баллов, на пятой минуте жизни — 8–9 баллов у 95% новорожденных.

Терапия. В зависимости от схемы лечения включенные в исследование дети были разделены на две группы. Первую (основную) составили 54 ребенка с подтвержденным диагнозом ВУИ различной этиологии, получавшие стандартную терапию (антибактериальную, противогрибковую, симптоматическую) в сочетании с препаратом ИФН-α2b с антиоксидантами в лекарственной форме суппозитории ректальные (Виферон® 150 000 МЕ) по стандартной схеме лечения. Препарат Виферон®, суппозитории ректальные, 150 000 МЕ, вводили детям согласно инструкции по применению данного лекарственного препарата в соответствии с гестационным возрастом и этиологией возбудителя ВУИ. Рекомендуемая доза Виферон® 150 000 МЕ для новорожденных (в том числе недоношенных с гестационным возрастом более 34 недель) составляла ежедневно по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 суток. Недоношенным новорожденным с гестационным возрастом менее 34 недель препарат Виферон® 150 000 МЕ применяли ежедневно по 1 суппозиторию 3 раза в сутки через 8 часов (5 суток). После перерыва в 5 дней курс виферонотерапии повторяли. Во вторую группу (сравнения) вошли 49 новорожденных с подтвержденным диагнозом ВУИ различной этиологии, получавших стандартную терапию согласно клиническим протоколам лечения без использования препарата Виферон®.

На каждого включенного в исследование ребенка заполняли анкету, содержащую данные о матери (возраст, акушерский анамнез, роды, соматическая патология, условия проживания и др.) и новорожденном (возраст, рост, вес ребенка, вскармливание, аллергия/атопия и др.).

Показатели эффективности. Основными критериями для анализа эффективности лечения препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, являлись: срок наступления улучшения общего состояния ребенка, который оценивался на основании уменьшения основных клинических симптомов заболевания; положительная динамика лабора-

торных показателей, элиминация выявленного вирусного и бактериального агента; положительная динамика физического развития пациента после проведенной терапии; оценка частоты нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением исследуемого препарата. Исследования проводили при рождении ребенка и спустя месяц после проведенной терапии.

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)). Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136. Для проведения статистического анализа были использованы следующие пакеты для R: базовые пакеты, входящие в вышеуказанную сборку (stats, graphics, grDevices, utils, datasets, methods, base), и дополнительные пакеты (ggplot2 v.2.2.1, doBy v.4.5, coin v.1.3, gtools v.3.5.0, dplyr v.0.5.0, plyr v.1.8.4, gplots v.3.0.1, readxl v.0.1.1, XLConnect v.0.12, RevoUtilsMath v.10.0.0). Все методы аналитической статистики, использованные для проверки гипотез, были основаны на методах, представленных в базовом пакете stats. Подробная документация по каждому из пакетов представлена в репозитории MRAN (<https://mrان.microsoft.com/timemachine/>, версия 2016-11-01).

Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат), для сравнения количественных показателей — t-критерий Стьюдента либо критерий Манна — Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk's W-test), однородность дисперсий — с помощью T-теста Фишера (при сравнении двух выборок) или теста Левена (при сравнении нескольких выборок). При отсутствии равенства дисперсий между выборками t-критерий Стьюдента дополнялся поправкой Уэлча. Все статистические тесты проводились при уровне значимости 95% (пороговое значение p для подтверждения статистической значимости — менее 0,05). Статистическая мощность > 80%.

Результаты и обсуждение

Пациенты и исходный анализ данных. В исследование были включены 103 новорожденных, соответствующих критериям включения и при отсутствии критериев исключения, которые в зависимости от проводимой профилактики были разделены на две группы: 1-я — основная (n = 54; 52,4%) — применяли стандартную терапию в сочетании с препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, в соответствии с инструкцией;

дети из 2-й группы — сравнения (n = 49; 47,6%) получали только стандартную терапию.

Средний возраст пациентов составил $33,8 \pm 3,2$ недели (от 29 до 41 недели), средний вес — 2840 ± 612 г (от 2600 до 3800 г), мальчиков — 55 (53%), девочек — 48 (47%). 86 (83,5%) детей родились с показателями физического развития, соответствующими гестационному возрасту, у остальных отмечались признаки гипотрофии и задержки внутриутробного развития. Среди обследованных 72 (69,9%) ребенка родились доношенными, 31 (30,1%) ребенок — недоношенным. Средний возраст пациентов, рандомизированных в основную группу (стандартная терапия + Виферон®), составил $33,3 \pm 3,8$ недели (от 29 до 41 недели), средний вес — 2835 ± 718 г; средний возраст пациентов, рандомизированных в группу сравнения (стандартная терапия), равнялся $33,7 \pm 3,4$ недели (от 29 до 41 недели), средний вес — 2692 ± 716 г. В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических показателей пациентов, а также тяжести их состояния на этапе включения в исследование значимых различий выявлено не было, что свидетельствует об однородности исследуемых групп (p > 0,05).

В результате анализа анамнеза матерей, обследованных и включенных в испытание новорожденных, в том числе недоношенных, было установлено, что большинство детей родились от матерей с неблагоприятным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. У 68 (66,1%) женщин были гинекологические заболевания воспалительного генеза (эрозия шейки матки, эндометрит, кольпит, хронические аднексит, сальпингоофорит). Неблагоприятное течение беременности выявлено у 78 (75,7%) женщин, частыми ее осложнениями были угроза досрочного прерывания — у 44 (42,7%), анемия — у 38 (36,9%), ранний токсикоз — у 39 (37,6%). Как правило, отмечалось сочетание нескольких видов патологии. У 46,4% женщин родовой процесс был осложненным, включавшим изменение цвета и запаха околоплодных вод, длительный безводный промежуток (свыше 9 часов). Акушерские пособия и операции применялись в 22,6% случаев. Таким образом, анализ анамнестических данных матерей показал, что в подавляющем большинстве наблюдений беременность наступала на фоне экстрагенитальной и акушерской патологии, а гестационный процесс протекал с различными осложнениями, что способствовало повышению риска инфицирования плода и новорожденного.

В структуре клинических проявлений ВУИ преобладали симптомы интоксикации у 98 детей (95,1%), лихорадка — у 92 (89,3%), гипотермия отмечалась у 4 детей (3,8%), дыхательная недостаточность различной степени выраженности — у 21 ребенка (20,3%), признаки угнетения центральной нервной системы (вялость, адинамия, снижение мышечного тону-

Таблица 1
Сравнительная длительность антибиотикотерапии у новорожденных в основной группе и группе сравнения (в днях) [таблица составлена авторами] / Comparative duration of antibiotic therapy in newborns in the main and comparison groups (in days) [table compiled by the authors]

Название группы	p-value (тест Шапиро — Уилка)	n	Медиана [квартиль 1; квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Группа сравнения	< 0,05	49	18,00 [14,00; 21,00]	$17,8 \pm 3,2$	14,00	24,00
Основная группа	< 0,05	54	14,00 [12,00; 14,00]	$14,0 \pm 2,2$	12,00	18,00

са и рефлексов) — у 79 (76,6%), отечный синдром — у 9 (8,7%), гепатоспленомегалия — у 32 (31,1%), транзиторная желтуха — у 56 (54,4%), срыгивания, рвота, снижение массы тела — у 72 детей (69,9%).

Анализ эффективности

При сравнении динамики элиминации основных этиологических агентов ВУИ у новорожденных (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Human papillomavirus*, возбудители TORCH) по результатам лабораторного тестирования в основной группе медиана времени сохранения патогена была статистически значимо — на 2-4 дня — короче, чем в группе сравнения ($p < 0,00001$; логранговый критерий). Использование U-теста Манна — Уитни при оценке длительности антибиотикотерапии (АБТ) показало наличие статистически значимой разницы по изучаемому показателю в сравниваемых группах в пользу препарата Виферон® ($p\text{-value} < 0,001$). Данные представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ динамики состояния детей в двух исследуемых группах позволил выявить различия в зависимости от используемых схем лечения. При оценке длительности интоксикации в группах терапии получена статистически значимая разница по изучаемому показателю в сравниваемых группах, что показывает преимущество включения в комплексную терапию препарата Виферон®. Средние значения приведены в табл. 2.

Ввиду того что характер данных не соответствует закону нормального распределения, использовался U-тест Манна — Уитни. По результатам теста было получено значение $p\text{-value} < 0,001$, что означает наличие статистически значимой разницы по изучаемому показателю в сравниваемых группах.

Можно предположить, что слабая положительная динамика у новорожденных с диагнозом ВУИ, получавших стандартную терапию, обусловлена как иммуносупрессивным действием инфекции, так и нарушениями в системе ИФН. При включении в комплекс терапии препарата Виферон® отмечено достоверное улучшение общего состояния пациентов, которое оценивалось на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне проводимой терапии по сравнению с группой срав-

нения, а также улучшения физического развития новорожденных. Эти результаты были установлены и другими исследователями, применявшими ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лекарственной форме «суппозитории ректальные» у детей раннего возраста [3, 8, 9, 13].

Отмечена также положительная динамика лабораторных показателей на фоне проводимого сочетанного стандартного лечения с интерферонотерапией. Так, при оценке сроков нормализации гемограммы в группах терапии получена статистически значимая разница ($p\text{-value} < 0,001$) по изучаемому показателю в сравниваемых группах, что показывает преимущество включения в комплексную терапию препарата Виферон®. Данные приведены в табл. 3.

Следует отметить, что у детей раннего возраста, особенно недоношенных, а также при инфекционно-воспалительных заболеваниях обнаруживается снижение способности к индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ иммунокомпетентными клетками, угнетение функциональной активности естественных киллеров, уменьшение антиоксидантного потенциала сыворотки крови и цереброспинальной жидкости, а при тяжелой вирусной инфекции отмечается функциональная дефектность системы ИФН — ее истощение, транзиторная иммуносупрессия [2, 14-16]. Нарушение функционирования иммунной системы и тесно связанной с ней системы ИФН у детей раннего возраста с инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и/или бактериальной этиологии лежит в основе формирования патологии различных органов и систем [17]. В большей степени эти нарушения присутствуют у недоношенных первого года жизни, в том числе с очень низкой массой тела при рождении. Так, при развитии тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония, менингит, сепсис) у этих детей наряду с низкими показателями практически всех звеньев иммунитета отмечена слабая способность к продукции клетками периферической крови ИФН- α и ИФН- γ по сравнению с условно здоровыми детьми того же гестационного возраста и здоровыми доношенными детьми.

Проведенные нами исследования позволили установить, что к 10-12 дню от начала лечения у большинства детей основной группы (в отличие от группы сравнения) выявлена статисти-

Таблица 2

Сравнительная длительность интоксикации у новорожденных в основной группе и группе сравнения (в днях) [таблица составлена авторами] / Comparative duration of intoxication in newborns in the main and comparison groups (in days) [table compiled by the authors]

Название группы	p-value (тест Шапиро — Уилка)	n	Медиана [квартиль 1; квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Группа сравнения	$< 0,05$	49	10,00 [9,00; 11,00]	$9,7 \pm 1,3$	7,00	14,00
Основная группа	$< 0,05$	54	6,00 [5,00; 7,00]	$6,1 \pm 1,3$	4,00	9,00

Таблица 3

Сроки нормализации гемограммы в исследуемых группах новорожденных (в днях) [таблица составлена авторами] / Terms of normalization of hemogram in the studied groups of newborns (in days) [table compiled by the authors]

Название группы	p-value (тест Шапиро — Уилка)	n	Медиана [квартиль 1; квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Группа сравнения	$< 0,05$	49	15,00 [14,00; 17,00]	$15,65 \pm 1,52$	14,00	21,00
Основная группа	$< 0,05$	54	14,00 [11,00; 14,00]	$12,98 \pm 1,70$	11,00	15,00

чески достоверная положительная динамика лабораторных показателей: уменьшились лейкоцитоз, нейтрофилез, нейтрофильный индекс интоксикации, а также уровень прокальцитонина и лактата; нормализовался мочевой синдром; снизились уровни лейкоцитурии и бактериурии ($p < 0,05$; сила связи средняя). Отмечено повышение уровня сывороточного ИФН, способности клеток к продукции как ИФН- α , так и ИФН- γ иммунокомпетентными клетками, усиление фагоцитарной функции нейтрофилов (увеличение фагоцитоза с 42% до 51%, фагоцитарного индекса — с $2,1 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,2$, абсолютного фагоцитарного показателя — с 5462 ± 1136 до $10\,845 \pm 1127$, уменьшение процента незрелых форм нейтрофилов с $17,5 \pm 2,3$ до $7,8 \pm 1,2$). Применение препарата Виферон® в раннем неонатальном периоде приводило к нормализации числа лимфоцитов и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($5,7 \pm 0,9$). После использования препарата Виферон® в комплексной терапии у новорожденных происходила нормализация показателей иммуноглобулинов основных классов — приближение уровней IgA и IgM к показателям контрольной группы и тенденция к увеличению IgG.

В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата ИФН- $\alpha 2b$ или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов, зарегистрировано не было. Летальные исходы не зафиксированы. Полное отсутствие НЯ в период проведения исследования и немотивированных отказов матерей от терапии доказало высокую переносимость и безопасность данного препарата.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность лечения ВУИ у новорожденных с включением препарата Виферон® в стандартную терапию. Отмечено, что препараты ИФН- $\alpha 2b$ можно сочетать со всеми лекарственными средствами, входящими в перечень рекомендуемых для терапии ВУИ. Представляется перспективным использование препаратов ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами совместно с рекомендованной стандартной терапией ВУИ в неонатальном периоде в связи с более быстрой элиминацией возбудителей, купированием основных клинических симптомов заболевания, ускорением выздоровления, что в конечном итоге способствует более быстрой выписке пациентов из стационара и снижению нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал. Полученные результаты дают возможность рекомендовать включение препаратов ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами (Виферон® суппозитории ректальные 150 000 МЕ) в стандартные схемы терапии ВУИ у доношенных и недоношенных детей. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Буданов П. В. Патогенетические, иммунологические и клинические цели лечения урогенитальных инфекций во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17 (4): 77-87.
[Budanov P. V. Pathogenetic, immunological and clinical goals of treatment of urogenital infections during pregnancy // Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018; 17 (4): 77-87. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-77-87.

- Косенкова Т. В., Зазерская И. Е., Кликунова К. А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты метаанализа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (4): 110-136.
[Kosenkova T. V., Zazerskaya I. E., Klikunova K. A. Treatment of genitourinary infections in pregnant women and intrauterine infections in newborns using recombinant interferon alpha-2b: results of the meta-analysis // Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19 (4): 110-136. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136.
- Шамшева О. В., Полеско И. В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. 2014; 13 (2): 43-47.
[Shamshieva O. V., Polesko I. V. Interferon treatment of infants with intrauterine infections // Children infections. 2014; 13 (2): 43-47. (In Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-2-43-47.
- Табышева А. К., Маймерова Г. Ш., Кондратьева Е. И. Медико-биологические факторы риска рождения глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Бюллетень науки и практики. 2021; 7 (3): 168-176.
[Tabysheva A. K., Maimerova G. Sh., Kondratyeva E. I. Medical and Biological Risk Factors for the Birth of Extremely Low and Very Low Birth Weight Infants // Bulletin of Science and Practice. 2021; 7 (3): 168-176. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/15>.
- Абдуллаев Т. О., Сьездбекова Н. С., Аралбаева А. Б. Медико-социальные проблемы состояния здоровья детей, находящихся в кризисной жизненной ситуации в Кыргызстане // Бюллетень науки и практики. 2021; 7 (7): 157-163.
[Abdullaev T. O., Siedzbeikova N. S., Aralbaeva A. B. Medical and Social Problems of the Health State of Children in a Crisis Life Situation in Kyrgyzstan // Bulletin of Science and Practice/ 2021; 7 (7), 157-163. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/21>.
- WHO. Fact sheets: Preterm birth. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> по состоянию на 20 сентября 2022 г.
- Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П., Семенов А. В., Афонин С. А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Санитарный врач. 2021; 11: 24-37.
[Nozdracheva A. V., Gotvyanskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of nonspecific prevention of infectious diseases // Sanitarnyj vrach (The sanitary doctor). 2021; 11: 24-37. (In Russ.)] DOI 10.33920/med-08-2111-02.
- Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Аксёнов А. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семенов Т. А. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 66-74.
[Bocharova I. I., Zarochentseva N. V., Aksenov A. N., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A., etc. Prevention of acute respiratory viral infections in newborns and their mothers in the context of a pandemic of a new coronavirus infection // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20 (2): 66-74. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74.
- Заячникова Т. Е., Толокольников Е. В., Красильникова А. С., Семенов Т. А., Шувалов А. Н., Малиновская В. В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019; 9 (4): 58-66.
[Zayachnikova T. E., Tolokolnikova E. V., Krasilnikova A. S., Semenenko T. A., Shuvalov A. N., Malinovskaya V. V. Clinical and laboratory

efficacy of human recombinant interferon-a-2b as part of the complex therapy of congenital pneumonia in premature infants. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* // Aktual'nye voprosy. (Epidemiology and infectious diseases. Current issues). 2019; 9 (4): 58-66. 2019; 9 (4): 58-66. (In Russ.)] DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.58-66.

10. Тимченко В. Н., Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Баракина Е. В., Починяева Л. М., Малиновская В. В., Семенов Т. А., Шувалов А. Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 100-106. [Timchenko V. N., Sukhovetskaya V. F., Chernova T. M., Barakina E. V., Pochinyayeva L. M., Malinovskaya V. V., Semenenko T. A., Shuvalov A. N. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in the choice of antiviral therapy in children in hospital // *Pediatr. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. (Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky). 2020; 99 (1): 100-106. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
11. РЛС®. Версия 2018.4. Доступно по адресу: <https://www.rlsnet.ru/>. [ROM®. Version 2018.4. Available at: <https://www.rlsnet.ru/>]
12. Мордык А. В., Иванова О. Г., Семенов Т. А. Применение препарата интерферона в комплексной терапии туберкулеза при его сочетании с вирусным гепатитом С // *Инфекционные болезни*. 2019; 17 (1): 180-185. [Mordyk A. V., Ivanova O. G., Semenenko T. A. Interferon agent in the comprehensive treatment of patients with tuberculosis and viral hepatitis C. *Infektsionnye bolezni* (Infectious diseases). 2019; 17 (1): 180-185. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-180-185.
13. Исамухамедова М. Т., Шарипова М. К. Сочетанное применение виферона и полиоксидония у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями // *Цитокины и воспаление*. 2010; 9 (1): 39-44. [Isamukhamedova M. T., Sharipova M. K. Combined application of viferon and polyoxidonium in children of the first year of life with intrauterine infection // *Cytokines and Inflammation*. 2010; 9 (1): 39-44. (In Russ.)]
14. Малиновская В. В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. С. 117-134. [Malinovskaya V. V. Features of the interferon system in ontogenesis. System of interferon in norm and pathology. Moscow: Meditsina, 1996. P. 117-134.]
15. Кушнарева М. В., Виноградова Т. В., Кешисиян Е. С., Парфенов В. В., Кольцов В. Д., Брагина Г. С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; (3): 12-21. [Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishian E. S., Parfenov V. V., Koltsov V. D., Bragina G. S., et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants // *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2016; (3): 12-21. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
16. Дегтярева Е. А., Куфа М. А., Кантемирова М. Г., Никопольская А. В., Брагина Е. М., Шчербакова М. Ю. и др. Эффективность использования рекомбинантного интерферона-А2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019; 4 (98): 172-178. [Degtyareva E. A., Kufa M. A., Kantemirova M. G., Nikopolskaya A. V., Bragina E. M., Shcherbakova M. U., et al. Recombinant interferon-A2b efficacy in complex therapy of pneumonia in premature newborns // *Pediatr. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2019; 4 (98): 172-8. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-172-178.
17. Захарова И. Н., Торшкхоева Л. Б., Заплатников А. Л. и др. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011; 1: 70-72.

[Zakharova I. N., Torshkhoeva L. B., Platnikov A. L., et al. Features of the interferon system in acute respiratory infections and the clinical and immunological effectiveness of modified interferon therapy in young children // *Effective pharmacotherapy. Pediatrics*. 2011; 1: 70-72. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Алымкулова Эльмира Муслимовна, неонатолог высшей категории, научный сотрудник Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 190; elmira.alymkulova@gmail.com

Романова Алтынай Таштанбековна, неонатолог, сотрудник научного отдела Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 190; altynairomanova@mail.ru

Абдувалиева Сагын Ташиевна, к.м.н., вице-президент Кыргызской Ассоциации акушеров и неонатологов, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 190; sagynbu@gmail.com

Гяглыева Наталья Феликсовна, неонатолог высшей категории, заведующая отделением патологии новорожденных Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 190; gagloeva_n@gmail.com

Гусева Татьяна Сергеевна, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oparcae@mail.ru

Information about the authors:

Elmira M. Alymkulova, neonatologist of the highest category, researcher at the National Center for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 190 I. Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000; elmira.alymkulova@gmail.com

Altynai T. Romanova, neonatologist, member of the scientific department at the National Center for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 190 I. Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000; altynairomanova@mail.ru

Sagyn T. Abduvalieva, MD, Vice President of the Kyrgyz Association of Obstetricians and Neonatologists, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the National Center for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 190 I. Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000; sagynbu@gmail.com

Natalya F. Gagloeva, neonatologist, Head of the Department of Pathology of Newborns at the National Center for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 190 I. Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000; gagloeva_n@gmail.com

Tatyana S. Guseva, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oparcae@mail.ru

Поступила/Received 19.12.2022

Принята в печать/Accepted 21.12.2022

Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды

С. В. Бельмер, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Совокупность тесно взаимодействующих между собой и с клетками человека микроорганизмов в настоящее время рассматривается как еще один орган в организме человека, получивший название «микробиота». Функции микробиоты кишечника весьма разнообразны: антиинфекционная защита, модулирование воспалительного и иммунного ответа, синтез необходимых для организма соединений (например, витаминов, короткоцепочечных жирных кислот), участие в переваривании ряда питательных веществ, а также регуляция кишечной моторики, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток кишечника. Именно кишечник является наиболее плотно заселенным биотопом организма человека, а популяция микроорганизмов желудочно-кишечного тракта самая разнообразная и многочисленная. Заселение желудочно-кишечного тракта начинается внутриутробно и вступает в активную фазу после рождения. Дальнейшая прогрессирующая колонизация пищеварительного тракта ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается вагинальной микрофлорой матери при естественных родах, а также при кормлении грудью, контактах с окружающей средой, последовательном введении в рацион питания разнообразных продуктов. В исследовании L. Wang и соавт. (2021) был проанализирован рост нескольких видов бактерий, доминирующих в кишечнике младенцев, путем культивирования на средах с пальмитатом кальция. Данное исследование было проведено сотрудниками отдела медицинской микробиологии университета Гронингена (Нидерланды), медицинской клиники университета Гронингена и компании, производящей смеси на основе козьего молока. Из всех протестированных бактерий рост бифидобактерий и *F. prausnitzii* снижался при введении в среду пальмитата кальция, а рост *Bifidobacterium infantis* полностью прекращался. Пальмитат кальция снижал толщину клеточной оболочки *F. prausnitzii*, нарушал жирнокислотный состав клеточной мембраны и функцию мембранных белков, участвующих в транспорте ионов. Полученные данные говорят о том, что модификация жира смесей для искусственного вскармливания путем введения β-пальмитата может способствовать развитию микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, поддерживая колонизацию важных полезных бактерий в раннем возрасте.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, пальмитиновая кислота, кальция пальмитат, бета-пальмитат, кишечное всасывание, дети.

Для цитирования: Бельмер С. В. Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 28-33. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.005

Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids

Sergey V. Belmer, ORCID: 0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The totality of microorganisms closely interacting with each other and with human cells is currently considered as another organ in the human body and is called the "microbiota". The functions of the intestinal microbiota are very diverse: anti-infective protection, modulation of the inflammatory and immune response, synthesis of compounds necessary for the body (for example, vitamins, short-chain fatty acids), participation in the digestion of a number of nutrients, as well as the regulation of intestinal motility, proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells. It is the intestine that is the most densely populated biotope of the human body, and the population of microorganisms of the gastrointestinal tract is the most diverse and numerous. The settlement of the gastrointestinal tract begins in utero and enters the active phase after birth. Further progressive colonization of the child's digestive tract in the first months of life is provided by the mother's vaginal microflora during natural childbirth, breastfeeding, contact with the environment, as well as the consistent introduction of a variety of foods into the diet. In the study of L. Wang et al. (2021) analyzed the growth of several species of bacteria that dominate the intestines of infants by culturing on calcium palmitate media. This study was carried out by the Department of Medical Microbiology of the University of Groningen (Netherlands), the Medical Clinic of the University of Groningen and a goat milk formula company. Of all the tested bacteria, the growth of bifidobacteria and *F. prausnitzii* decreased when calcium palmitate was introduced into the medium, and the growth of *Bifidobacterium infantis* was completely stopped. Calcium palmitate reduced the thickness of the *F. prausnitzii* cell membrane, disrupted the fatty acid composition of the cell membrane and the function of membrane proteins involved in ion transport. The findings indicate that modification of the fat of formula-feeding formulas by the administration

of β -palmitate may promote the development of the gut microbiota in formula-fed infants by supporting the colonization of important beneficial bacteria at an early age.

Keywords: intestinal microflora, palmitic acid, calcium palmitate, beta-palmitate, intestinal absorption, children.

For citation: Belmer S. V. Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids // *Lechaschi Vrach.* 2023; 1 (26): 28-33. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.005

Микрофлора, населяющая различные биотопы человеческого организма и живущая в симбиозе с макроорганизмом, выполняет множество жизненно важных функций. В настоящее время совокупность тесно взаимодействующих между собой (как и с клетками человека) микроорганизмов рассматривается как еще один орган в организме человека, получивший название «микробиота». Функции микробиоты кишечника весьма разнообразны: антиинфекционная защита, модулирование воспалительного и иммунного ответа, синтез необходимых для организма соединений (например, витаминов и короткоцепочечных жирных кислот), участие в переваривании ряда питательных веществ, а также регуляция кишечной моторики, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток кишечника. Именно кишечник является наиболее плотно заселенным биотопом организма человека, а популяция микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — самая разнообразная и многочисленная. В этой связи формирование здорового микробиоценоза человеческого организма в целом и ЖКТ в частности представляется крайне важным процессом, требующим пристального внимания.

Заселение ЖКТ начинается внутриутробно и вступает в активную фазу после рождения. Дальнейшая прогрессирующая колонизация пищеварительного тракта ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается вагинальной микрофлорой матери при естественных родах, кормлением грудью, контактами с окружающей средой, а также последовательным введением в рацион питания разнообразных продуктов [1].

Заселение кишечника различными представителями бактериального сообщества тесно связано с состоянием иммунной системы, которая не отвергает колонизирующие кишечник бактерии. С другой стороны, антигенная нагрузка со стороны кишечной микрофлоры играет важную роль в созревании иммунной системы ребенка, также как и модулировании ее реакций.

При естественных родах младенцы получают вагинальную микробиоту матерей, которая, в свою очередь, взаимосвязана с фекальной микробиотой женщины. Эти бактериальные сообщества в норме представлены преимущественно представителями *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp. Также в микробиоте младенца присутствуют бактериальные сообщества, обитающие на поверхности кожи матери, в которых преобладают *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp. Необходимо подчеркнуть, что первые микроорганизмы, приобретенные при родах, в дальнейшем в значительной мере определяют траекторию формирования взрослого бактериального комплекса и его устойчивой конфигурации. Последняя группа микроорганизмов является преобладающей у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, а колонизация кишечника видами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* запаздывает, компенсируясь микрофлорой

с кожи ареолы соска и грудного молока (ГМ) при естественном вскармливании [1]. Переданная трансвагинально микрофлора служит первой линией защиты новорожденных от колонизации патогенами.

Питание младенца имеет большое значение для процесса колонизации кишечника. ГМ является не только важным источником бактерий (происходящих из кишечника кормящей женщины) для заселения ЖКТ благодаря своему химическому составу и наличию компонентов, обладающих селективным пребиотическим эффектом. У новорожденных, получающих искусственное вскармливание, развивается специфичная по своему составу микрофлора, что обуславливает важность введения в состав смеси как пробиотиков, так и пребиотиков с селективным пребиотическим действием.

В первые месяцы жизни ребенка, как было указано выше, в норме преобладают представители *Actinebacteria* (*Bifidobacterium* spp.) и *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* spp.), а среди бифидобактерий — *Bifidobacterium breve*, *B. bifidum*, *B. longum* ssp. и *B. longum* subsp. *infantis* как при естественном, так и искусственном вскармливании. При этом *B. longum* subsp. *infantis* более характерна для естественного вскармливания, *B. longum* ssp. — для искусственного, а *B. adolescentis* чаще присутствует у взрослых и у детей на искусственном вскармливании.

После введения прикорма *Bifidobacterium*-доминирующая флора сменяется на *Bacteroidetes*- и *Firmicutes*-доминирующую, в большей степени появляются микробы, способные утилизировать растительные волокна — *B. longum* subsp. *longum* и *B. adolescentis*, появляются также *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Veillonella*. Окончательно микрофлора кишечника формируется к трем годам. Сформированная кишечная микрофлора довольно устойчива в течение всей жизни человека и начинает меняться только после 60 лет [2-4].

Наиболее критическим для кишечной микрофлоры является период ее становления в течение первых месяцев жизни.

Факторами, определяющими становление кишечной микрофлоры, являются здоровье матери, зрелость и доношенность ребенка, особенности родов, время первого кормления, характер вскармливания, состав питания, здоровье ребенка и характер его лечения в случае болезни, а также гигиенические особенности окружающей среды.

Материнское молоко является одним из наиболее важных факторов формирования здоровой кишечной микробиоты ребенка благодаря содержанию в нем живых бактерий и бифидогенных факторов (прежде всего олигосахаридов). В ГМ выявлено более 700 видов бактерий. В парах «мать — младенец» обнаружены идентичные штаммы бактерий в образцах ГМ, фекалий матери и новорожденных, что согласуется с концепцией «энтеромаммарного пути» транслокации бактерий из кишечника матери в молочную железу при участии, в частности, дендритных клеток [5]. У детей, получающих исключительно ГМ, доля представителей

Bifidobacterium spp. в составе кишечной микробиоты может достигать 70% [6].

В целом на формирование нормального микробного сообщества в кишечнике влияют все компоненты питания: белки, жиры, углеводы, а также нуклеотиды, иммуноглобулины, гормоны и ростовые факторы, содержащиеся в молоке здоровой женщины. В то же время наиболее важным «бифидогенным» фактором являются олигосахариды грудного молока (ОГМ) — их роль в становлении оптимального состава кишечной микробиоты значительно превосходит таковую для лактозы, выполняющей в ГМ в основном энергетическую функцию.

ОГМ являются третьим по объему содержанию компонентом ГМ после лактозы и жиров. Их содержание составляет 10–15 г/л в зрелом молоке и 20–25 г/л в молозиве. Примерно 10% энергии, затрачиваемой на продукцию компонентов молока в организме кормящей женщины, покрывает именно синтез олигосахаридов. На протяжении лактации их концентрация снижается, но они сохраняются в ГМ в течение всего периода кормления грудью. Женское молоко характеризуется самой высокой концентрацией и разнообразием олигосахаридов среди молока всех млекопитающих: их содержание в коровьем молоке примерно в 1000 раз ниже, чем в молоке женщины.

ОГМ многообразны по своей структуре, однако во всех случаях основу молекулы составляет лактоза, дополняемая глюкозой, галактозой, N-ацетил-глюкозамином, фукозой, сиаловой кислотой (N-ацетил-нейраминавая кислота). Выделяют нейтральные фукозиллированные, нейтральные нефукозиллированные и нейтральные сиализированные ОГМ. ОГМ могут иметь простую или сложную структуру при дополнении лактозы десятком моносахаридов. Всего описано около 200 разновидностей ОГМ, однако в молоке конкретной женщины 80% всех ОГМ представлены 10–12 олигосахаридами [7].

ОГМ играют важную роль во многих процессах, связанных с развитием ребенка в течение первых месяцев жизни. ОГМ не перевариваются в тонкой кишке в связи с отсутствием у человека ферментов для их расщепления, но утилизируются кишечной микрофлорой, т. е. являются пребиотиками, обеспечивающими становление микробиоты кишечника и связанные с этим функции организма ребенка, в частности иммунные.

ОГМ являются селективными пребиотиками. Они представляют собой метаболический субстрат для ряда бактерий, например, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. Действие ОГМ структурно-специфично: для их утилизации требуется определенный набор ферментов, которым обладают далеко не все микроорганизмы, но лишь те, присутствие которых необходимо для нормального развития ребенка. Тем самым ОГМ в значительной степени определяют состав кишечного микробиоценоза.

Кроме того, ОГМ функционируют как аналоги растворимых рецепторов, выполняя роль ловушки для патогенных бактерий. ОГМ имеют структурное сходство с гликанами поверхности эпителиальных клеток макроорганизма, к которым прикрепляются патогены, в частности норовирусы, ротавирусы, *Campylobacter jejuni*, энтеропатогенные *E. coli* и многие другие, связывающиеся с ними. Тем самым ОГМ, особенно фукозиллированные, предотвращают адгезию этих патогенов на эпителиальных клетках и снижают риск инфекционных заболеваний [8].

ОГМ усиливают барьерную функцию кишечной стенки и играют важную роль в управлении постнатальным созрева-

нием иммунной системы, что приводит к сбалансированному ответу Th1/Th2-клеток [1].

Значительным достижением в производстве заменителей женского молока стал синтез отдельных ОГМ и введение их в состав детских молочных смесей.

Следует отметить, что первые попытки ввести в смеси для искусственного вскармливания пребиотические компоненты, отсутствующие в коровьем молоке, связаны с использованием олигосахаридов растительного происхождения: галактоолигосахаридов (ГОС) и фруктоолигосахаридов (ФОС). Этот опыт оказался успешным. На протяжении последних десятилетий ГОС/ФОС стали стандартным компонентом детских молочных смесей. Впервые полученная смесь олигосахаридов (ГОС и ФОС в соотношении 90:10), пригодная для коммерческого производства, была введена в смеси для искусственного вскармливания детей около 20 лет назад в попытке воспроизвести пребиотические эффекты ГМ. ФОС в составе этого комплекса получают из растительного сырья (обычно из корня цикория).

В многочисленных работах было показано положительное влияние комбинации ГОС/ФОС на состав кишечной микробиоты. Так, в исследовании G. E. Moroetal (2003) было показано, что при использовании молочных смесей, обогащенных олигосахаридами, у младенцев 4–6 месяцев профиль становления микрофлоры (по числу бифидобактерий) сходен с таковым при естественном вскармливании и существенно отличается от профиля при искусственном вскармливании с использованием адаптированных молочных смесей без пребиотиков [9]. По данным G. Boehm (2003), при использовании смесей для недоношенных, обогащенных олигосахаридами, количество бифидобактерий в толстой кишке к 28-му дню жизни достигало 10^{10} КОЕ/г, что практически соответствовало норме, в то время как при использовании обычных смесей для недоношенных — только 10^7 КОЕ/г [10].

Еще один подход к коррекции состава микробиоценоза кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, — это введение в состав смесей пробиотиков, обоснованное наличием бактерий в составе женского молока. Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, которые, попадая в кишечник человека, обеспечивают микробное равновесие, нормализуя качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Основоположителем концепции пробиотиков стал И. И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности, он показал, что отдельные микроорганизмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие — напротив, стимулировать его. За время, прошедшее с 1908 г., изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми.

Одним из самых исследованных в мире пробиотических штаммов является *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. С 1987 г. он используется как компонент продуктов питания и пищевых добавок [1]. Штамм изучен в многочисленных научных исследованиях, проведенных на уровне современной доказательной медицины. BB-12 обладает высокой антагонистической активностью по отношению ко многим патогенам,

препятствует их адгезии на поверхности эпителия кишечника, способствует росту бифидобактерий и лактобацилл, нормализует кишечный биоценоз при многих патологических состояниях у детей различных возрастов и взрослых. За период его использования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, поэтому BB-12 присвоен статус GRAS [11, 12].

Жировой компонент ГМ также имеет важное значение для формирования кишечной микрофлоры. Значение жира в целом в питании младенца трудно переоценить. Жир представляет собой важный источник энергии, составляя примерно 50% энергетического содержания ГМ или смеси для искусственного вскармливания. При этом до 98% липидов ГМ приходится на триглицериды, в составе которых преобладает пальмитиновая кислота — основная насыщенная жирная кислота ГМ, на которую приходится около 20-25% от всех жирных кислот.

Помимо насыщенных жирных кислот, ГМ содержит полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью, а также незаменимые жирные кислоты (линолевую и α -линолевую). Сбалансированное содержание всех жирных кислот необходимо для правильного созревания нервной системы и зрительного анализатора, а также образования важных биологических медиаторов, в т. ч. эйкозаноидов [13, 14].

Примерно 60% (по данным некоторых авторов — до 86%) пальмитиновой кислоты в триглицеридах ГМ располагается в sn-2-положении (β -положении) [15-17]. Сокращенное название триглицерида с пальмитиновой кислотой, связанной с глицерином в β -положении (sn-2), обозначается как β -пальмитат. В то же время в растительных маслах, обычно используемых для изготовления смесей для искусственного вскармливания, пальмитиновая кислота связана с 1-м или 3-м углеродом глицерина (положения sn-1 и sn-3) [17, 18]. Коровье молоко, как и растительные жиры, имеет более низкое содержание β -пальмитата по сравнению с ГМ (в коровьем молоке — около 40%, растительные масла — 5-20%) [19].

Как уже говорилось выше, при производстве смесей для искусственного вскармливания молочный жир часто заменяют растительными маслами. При этом положение пальмитиновой кислоты в молекуле триглицеридов имеет важнейшее значение для нормального течения процессов кишечного переваривания и всасывания. Первым ферментом, расщепляющим жиры, является желудочная липаза, которая уже хорошо развита у новорожденных. Панкреатическая липаза продолжает этот процесс, однако у новорожденных наблюдается определенная незрелость внешнесекреторной функции поджелудочной железы, формирующейся к 4-6 месяцам внеутробного развития ребенка. Липаза ГМ, стимулируемая солями желчных кислот, играет важную роль в пищеварении младенцев, находящихся на естественном вскармливании. Липаза ГМ, как и панкреатическая липаза человека, отделяет жирные кислоты от глицерина в sn-1- и sn-3-положениях, тогда как среднее положение относительно устойчиво к липолитической активности [20]. В итоге результатом переваривания триглицеридов являются свободные жирные кислоты и 2-моноацилглицерид, который впоследствии формирует мицеллы с желчными кислотами и быстро всасывается в тонкой кишке. Однако свободные насыщенные жирные кислоты с длинной цепью (например, пальмитиновая кислота) при достаточном количестве кальция в кишечнике образуют нерастворимые

кальциевые мыла и, таким образом, снижают общую доступность кальция для ребенка.

Если пальмитиновая кислота расположена в триглицериде в положении sn-2, она остается в составе моноглицерида и не образует соединений с кальцием, но эффективно всасывается [21]. При вскармливании детей жирами, содержащими пальмитиновую кислоту, расположенную в положении sn-1 и sn-3, недостаточная активность панкреатической липазы у детей первых месяцев жизни увеличивает риск образования плохо усваиваемых кальциевых мыл. Это является причиной того, что ГМ с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-положении обеспечивает более высокую эффективность ее всасывания по сравнению с молочными смесями с триглицеридами растительного происхождения [22].

В ряде исследований было показано, что жир ГМ усваивается лучше, чем жир из молочных смесей для искусственного вскармливания, в то время как увеличение содержания β -пальмитата в молочных смесях направлено на достижение уровня всасывания жира из смесей на уровне такового из ГМ. При этом содержание жирных кислот, связанных в β -положении с глицерином, заметно различается в различных молочных смесях [16]. Важно также иметь в виду, что содержание жирных кислот в ГМ меняется в зависимости от рациона питания матери [23].

Образование кальциевых мыл, в свою очередь, может вызывать формирование твердого кала и снижать всасывание кальция и жирных кислот [24, 25]. При этом исследования показали уменьшение эпизодов плача/частоты колик у детей при использовании смесей с β -пальмитатом. Введение в питание β -пальмитата приводит к учащению стула и смягчению его консистенции [26].

Более высокое содержание β -пальмитата в питании оказывает положительное влияние на усвоение кальция. В исследовании при участии 100 детей, которых кормили молочной смесью с долей β -пальмитата 50%, оценивали денситометрически костную минерализацию по сравнению с детьми, находящимися на полном грудном вскармливании и питающимися стандартной молочной смесью с низким содержанием β -пальмитата. Смесью с высоким содержанием β -пальмитата обеспечила значительно более высокую минерализацию по сравнению с группой детей, получавших стандартную смесь. Напротив, не было достоверных различий по результатам исследования между группой получавших смесь с β -пальмитатом и детьми на полном грудном вскармливании [27].

В двойном слепом контролируемом исследовании было проанализировано влияние питания с различным содержанием β -пальмитата на антропометрические параметры и костную минерализацию в группе доношенных детей методом ультразвукового измерения скорости проведения звука в костях. Результаты показали, что дети на грудном вскармливании и на питании смесью с высоким содержанием β -пальмитата имели значительно более высокую костную плотность по сравнению с младенцами, которых кормили стандартной молочной смесью с низким содержанием β -пальмитата [28].

Образование пальмитата кальция может влиять на микробиоту кишечника. Было высказано предположение, что этерифицированная в положении sn-2 пальмитиновая кислота в смесях для искусственного вскармливания может положительно влиять на состав микробиоты кишечника младенцев,

особенно в отношении численности лактобацилл и бифидобактерий [18]. В свою очередь, это может также положительно повлиять на колонизацию бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [29, 30].

В исследовании L. Wang et al. (2021) был проанализирован рост нескольких видов бактерий, доминирующих в кишечнике младенцев путем культивирования на средах с пальмитатом кальция. Данное исследование было проведено сотрудниками отдела медицинской микробиологии университета Гронингена (Нидерланды), медицинской клиники университета Гронинген и компании Ausnutria B.V (Нидерланды), производящей смеси «Кабрита» на основе козьего молока. Из всех протестированных бактерий рост бифидобактерий и *F. prausnitzii* снижался при введении в среду пальмитата кальция, а рост *Bifidobacterium infantis* полностью прекращался. Пальмитат кальция снижал толщину клеточной оболочки *F. prausnitzii*, нарушал жирнокислотный состав клеточной мембраны и функцию мембранных белков, участвующих в транспорте ионов. Полученные данные указывают, что модификация жира смесей для искусственного вскармливания путем введения β-пальмитата может способствовать развитию микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, поддерживая колонизацию важных полезных бактерий в раннем возрасте [31].

Также в клиническом исследовании было обнаружено положительное влияние высокого содержания β-пальмитата в молочных смесях (увеличение количества лактобацилл и бифидобактерий с выраженным антагонизмом в отношении патогенных бактерий и положительным иммуномодулирующим эффектом) [18]. В двойном слепом исследовании при участии 300 здоровых доношенных детей также было показано, что высокое содержание β-пальмитата в смеси приводит к более высокой концентрации бифидобактерий в фекалиях и улучшению консистенции стула без существенного различия по сравнению с детьми, вскармливаемыми ГМ [32]. Эти исследования также показали иммуномодулирующее действие β-пальмитата за счет положительного влияния на кишечный микробиом.

В экспериментальных работах, проведенных на животных, был показан также противовоспалительный эффект β-пальмитата. Механизмы данного эффекта могут быть связаны с активацией экспрессии антиоксидантных ферментов (супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза) и стимуляцией Т-регуляторных лимфоцитов (повышенная экспрессия фактора транскрипции Foxp3) вместе с увеличением экспрессии гена PPAR-γ. Также возможна активация продукции TGF-β, выполняющего важные функции в гомеостазе слизистой оболочки кишечника и регуляции воспалительного ответа на различные раздражители. Эти наблюдения открывают новые перспективы использования β-пальмитата в молочных смесях [25, 33].

Нарушения становления кишечного микробиоценоза на первом году жизни чреваты серьезными последствиями для здоровья ребенка, что обуславливается выполняемыми микробиотой функциями. Это определяет пристальное внимание исследователей и врачей к поискам оптимального решения данного вопроса. ГМ является наилучшим питанием для ребенка в первые месяцы жизни, обеспечивающим гармоничный рост и развитие всех органов и систем, включая ЖКТ и его микрофлору. К сожалению, немалое число детей

в этом возрасте оказываются лишенными материнского молока. В этой ситуации необходима организация искусственного вскармливания с использованием адаптированных смесей, которые могут быть изготовлены на основе коровьего или козьего молока. Важное условие — состав этих продуктов должен в максимальной степени соответствовать потребностям организма ребенка с учетом его возрастных особенностей. Естественно, что в составе таких смесей должны присутствовать факторы, обеспечивающие формирование «правильной» кишечной микрофлоры. Примером оптимизации состава смеси для искусственного вскармливания являются смеси Кабрита 1 и Кабрита 2, созданные на основе козьего молока. Продукт является оптимальным сбалансированным питанием для здоровых детей первого года жизни, а также для детей с минимальными нарушениями органов пищеварения (запоры, колики, срыгивания). В смеси учтены все достоинства белкового, жирового, углеводного, минерального состава козьего молока, включая нуклеотиды и олигосахариды. Вместе с тем смесь обогащена β-пальмитатом, пребиотиками ГОС и ФОС, пробиотическими бактериями *Bifidobacterium* BB-12. Таким образом, в ней реализованы практически все известные на сегодня возможности, обеспечивающие формирование кишечной микрофлоры у младенцев.

В заключение следует еще раз отметить, что многообразные жизненно важные функции кишечной микробиоты могут быть обеспечены только полноценной микрофлорой, здоровье которой закладывается в первые дни и месяцы жизни ребенка и требует внимания на протяжении всей жизни человека. Естественное вскармливание — важный фактор, обеспечивающий это здоровье, а современные смеси для искусственного вскармливания постепенно приближают нас к этому эталону. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / Под ред. С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020. 472 с. ISBN 978-5-98803. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Pod red. S.V.Bel'mera i A.I. Khavkina. 2-ye izd. pererab. i dop. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2020, 472 s. ISBN 978-5-98803]
2. Guaraldi F., Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012; 2: 94. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00094. eCollection 2012.
3. Duranti S., Turroni F., Lugli G.A., Milani C., Viappiani A., Mangifesta M., Gioiosa L., Palanza P., van Sinderen D., Ventura M. Genomic characterization and transcriptional studies of the starchutilizing strain bifidobacteriumadolescentis 22L // Appl Environ Microbiol. 2014; 80 (19): 6080-6090. DOI: 10.1128/AEM.01993-14.
4. Sela D. A. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides // Int J Food Microbiol. 2011; 149 (1): 58-64. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.025.
5. Hooper L., Littman D., Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system // Science. 2012; 336 (6086): 1268-1273. DOI: 10.1126/science.1223490.
6. Fan W., Huo G., Li X., Yang L., Duan C., Wang T., Chen J. Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina highthroughput sequencing // World J Microbiol Biotechnol. 2013; 29 (12): 2365-2372. DOI: 10.1007/s11274-013-1404-3.

7. Макарова Е. Г., Нетребенко О. К., Украинцев С. Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // Педиатрия. 2018; 97 (4): 217-224.
[Makarova Ye.G., Netrebenco O.K., Ukraintsev S.Ye. Human milk oligosaccharides: history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 217-224.]
8. Smilowitz J. T., Lebrilla C. B., Mills D. A., German J. B., Freeman S. L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate // *Annu Rev Nutr*. 2014; 34: 143-169. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
9. Moro G. E., Mosca F., Miniello V., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants // *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91 (441): 77-79. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00650.x.
10. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91 (441): 64-67. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00648.x.
11. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®] // *Microorganisms*. 2014; 2: 92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092 FDA.
12. Food and Drug Administration. GRAS Notice Inventory. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000049. 2002.
13. Gil A., Ramirez M., Gil M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition // *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57 Suppl 1: S31-34. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601810.
14. Sellmayer A., Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants—physiological and pathophysiological aspects and open questions // *Lipids*. 1999; 34 (2): 199-205. DOI: 10.1007/s11745-999-0354-z.
15. Innis S. M., Dyer R., Nelson C. M. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants // *Lipids*. 1994; 29 (8): 541-545. DOI: 10.1007/BF02536625.
16. Lopez-Lopez A., Castellote-Bargallo A. I., Campoy-Folgozo C., Rivero-Urgel M., Tormo-Carnice R., Infante-Pina D., Lopez-Sabater M. C. The influence of dietary palmitic acid triglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term new born faeces // *Early Hum Dev*. 2001; 65 Suppl: S83-94. DOI: 10.1016/S0378-3782(01)00210-9.
17. Straarup E. M., Lauritzen L., Faerk J., Hoy C. E., Michaelsen K. F. The stereospecific triacylglycerol structure and fatty acid profiles of human milk and infant formulas // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42 (3): 293-299. DOI: 10.1097/01.mpg.0000214155.51036.f.
18. Yaron S., Shachar D., Abramson L., Riskin A., Bader D., Litmanovitz I., Bar-Yoseph F., Cohen T., Levi L., Lifshitz Y., Shamir R., Shaoul R. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56 (4): 376-381. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2.
19. Tomarelli R. M., Meyer B. J., Weaver J. R., Bernhart F. W. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas // *J Nutr*. 1968; 95 (4): 583-590. DOI: 10.1093/jn/95.4.583.
20. Rogalska E., Ransac S., Verger R. Stereoselectivity of lipases. II. Stereoselective hydrolysis of triglycerides by gastric and pancreatic lipases // *J Biol Chem*. 1990; 265 (33): 20271-6.
21. Small D. M. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism // *Annu Rev Nutr*. 1991; 11: 413-434. DOI: 10.1146/annurev-nu.11.070191.002213.
22. Carnielli V. P., Luijckendijk I. H. T., van Goudoever J. B., Sulkers E. J., Boerla A. A., Degenhart H. J., Sauer P. J. Structural position and amount of palmitic acid in formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance // *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23 (5): 553-560. DOI: 10.1097/00005176-199612000-00007.
23. Jensen R. G. Lipids in human milk // *Lipids*. 1999; 34 (12): 1243-1271. DOI: 10.1007/s11745-999-0477-2.
24. Manios Y., Karaglani E., Thijs-Verhoeven I., Vlachopapadopoulou E., Papazoglou A., Maragoudaki E., Manikas Z., Kampani T. M., Christaki I., Vonk M. M., Bos R., Parikh P. Effect of milk fat-based infant formulae on stool fatty acid soaps and calcium excretion in healthy term infants: Two double-blind randomized cross-over trials // *BMC Nutr*. 2020; 6: 46. DOI: 10.1186/s40795-020-00365-4. eCollection 2020.
25. Havlicekova Z., Jesenak M., Banovcin P., Kuchta M. Beta-palmitate — a natural component of human milk in supplemental milk formulas // *Nutr J*. 2016; 15: 28. DOI: 10.1186/s12937-016-0145-1.
26. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., Fewtrell M., Mis N. F., Gerasimidis K., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., Molgaard C., Moltu S. J., Verduci E., Vora R., Domellöf M.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68 (5): 742-760. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002307.
27. Kennedy K., Fewtrell M. S., Morley R., Abbott R., Quinlan P. T., Wells J. C. K., Bindels J. G. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization // *Am J Clin Nutr*. 1999; 70 (5): 920-927. DOI: 10.1093/ajcn/70.5.920.
28. Litmanovitz I., Davidson K., Eliakim A., Regev R. H., Dolfen T., Arnon S., Bar-Yoseph F., Goren F., Goren A., Lifshitz Y., Nemet D. High-beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial // *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (1): 35-41. DOI: 10.1007/s00223-012-9664-8. Epub 2012 Nov 20.
29. De Goffau M. C., Luopajarvi K., Knip M., Ilonen J., Ruotula T., Härkönen T., Orivuor L., Hakala S., Welling G. W., Harmsen H. J., Vaarala O. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without // *Diabetes*. 2013; 62 (4): 1238-1244. DOI: 10.2337/db12-0526.
30. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L. G., Gratadoux J. J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J. P., Corthier G., Grangette C., Vazquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H. M., Doré J., Marteau P., Seksik P., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (43): 16731-16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.
31. Wang L., Bravo-Ruiseco G., Happe R., He T., van Dijk J. M., Harmsen H. J. M. The effect of calcium palmitate on bacteria associated with infant gut microbiota // *Microbiologyopen*. 2021; 10 (3): e1187. DOI: 10.1002/mbo3.1187.
32. Yao M., Lien E. L., Capeding M. R., Fitzgerald M., Ramanujam K., Yuhars R., Nortington R., Lebumfacil J., Wang L., DeRusso P. A. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (4): 440-448. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000443.
33. Lu P., Bar-Yoseph F., Levi L., Lifshitz Y., Witte-Bouma J., de Bruijn A. C. J. M., Korteland-van Male A. M., van Goudoever J. B., Renes I. B. High beta-palmitate fat controls the intestinal inflammatory response and limits intestinal damage in mucin Muc2 deficient mice // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65878. DOI: 10.1371/journal.pone.0065878.

Сведения об авторе:

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; belmersv@mail.ru

Information about the author:

Sergey V. Belmer, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; belmersv@mail.ru

Поступила/Received 21.10.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022

Витамины и микронутриенты у детей с хроническими болезнями почек

Ф. И. Руснак, ORCID: 0000-0003-2377-4992, fedor_rusnak@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Хронические болезни почек у детей нашей страны развиваются на фоне гиповитаминоза, характерного для детского населения. И в наших, и в зарубежных исследованиях у детей с этим диагнозом отмечается дефицит витамина D. Однако снижение уровня витамина D в крови зависит от той нозологической единицы, которая лежит в основе развития хронической болезни почек. При тубулоинтерстициальных болезнях почек, для которых в основном характерно медленное прогрессирование, дефицит витамина D менее значителен. У детей с гломерулонефритом, особенно при применении глюкокортикоидов, дефицит витамина D и фосфорно-кальциевые нарушения более выражены. Сопутствующий вероятный дефицит витаминов С, В₂, В₆, Е, К и фолиевой кислоты еще больше усугубляет нарушения метаболизма витамина D и систему его рецепции, что требует проведения исследований для уточнения степени гиповитаминоза среди детей с хроническими болезнями почек и находящихся на заместительной почечной терапии. Гипервитаминоз А наблюдается уже на ранних стадиях хронических болезней почек из-за замедления выведения ретиноидов почками. Причем его уровни наиболее высоки у детей, получающих дополнительное питание, содержащее витамин А, по сравнению с одной только диетой. Повышение содержания ретиноидов в сыворотке крови значительно предопределяет развитие гиперкальциемии. При применении поливитаминных препаратов у детей с хроническими болезнями почек необходим дифференцированный подход, желателен обоснованный предварительным определением уровня витаминов в крови.

Ключевые слова: 25(ОН)D, витамин D, витамины С, В₂, В₆, В₁₂, Е, К, А, фолиевая кислота, гиповитаминоз, кальций, фосфор, железо, цинк, магний, селен, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, педиатрия, холекальциферол.

Для цитирования: Руснак Ф. И. Витамины и микронутриенты у детей с хроническими болезнями почек // *Лечащий Врач*. 2023; 1 (26): 34-39. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.006

Vitamins and micronutrients in children with chronic kidney diseases

Fedor I. Rusnak, ORCID: 0000-0003-2377-4992, fedor_rusnak@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Chronic kidney diseases (CKD) in children of our country develop against the background of hypovitaminosis, characteristic of the child population. Both in our and foreign studies, vitamin D deficiency is noted in children with CKD. However, the decrease in vitamin D in the blood depends on the nosological unit that underlies the development of CKD. In tubulointerstitial kidney diseases, which are mainly characterized by slow progression of CKD, vitamin D deficiency is less significant. In children with glomerulonephritis, especially when using glucocorticoids, vitamin D deficiency and phosphorus-calcium disorders are more pronounced. The concomitant probable deficiency of vitamins C, B₂, B₆, E, K, folic acid further aggravates the metabolism of vitamin D and its reception system, requires research to clarify the degree of hypovitaminosis among children with CKD and those on renal replacement therapy. Hypervitaminosis A is observed already in the early stages of CKD due to a slowdown in the excretion of retinoids by the kidneys, and its levels are highest in children receiving supplemental nutrition containing vitamin A, compared with diet alone. Increased retinoids in the blood serum significantly predetermine the development of hypercalcemia. When using multivitamin preparations in children with CKD, a differentiated approach is necessary, preferably justified by the preliminary determination of vitamins in the blood.

Keywords: 25(OH)D, vitamin D, vitamins C, B₂, B₆, B₁₂, E, K, A, folic acid, hypovitaminosis, calcium, phosphorus, iron, zinc, magnesium, selenium, chronic kidney disease, glomerulonephritis, pediatrics, cholecalciferol.

For citation: Rusnak F. I. Vitamins and micronutrients in children with chronic kidney diseases // *Lechaschi Vrach*. 2023; 1 (26): 34-39. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.006

Человеческий организм утратил возможность самостоятельно вырабатывать витамины, необходимые для нашей жизнедеятельности: лишь небольшое количество витамина D, зависящее в основном от длительности пребывания на солнце, и также немного витамина К, вырабатываемого бактериями кишечника, покрывают наши физиологические потребности далеко не полностью. Витамины и микронутриенты (макро- и микроэлементы) встроены в работу многих систем и механизмов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность человека [1].

Современный человек, использующий более рафинированные, чем в прошлом, технологически обработанные продукты питания, не может получать с ними достаточное количество витаминов, макро- и микроэлементов, необходимых для нормальной жизнедеятельности. По сравнению с нашими предками мы в значительной мере снизили занятия физическим трудом, резко уменьшили свои энергозатраты. В рацион русского солдата XIX века ежедневно входил килограмм черного хлеба — этого количества было достаточно для покрытия суточной потребности рядового армии в витаминах группы В. Кто из нас, тем более дети, употребляет сейчас столько хлеба? При наших сегодняшних энергозатратах это чревато ожирением. На смену жестким авитаминозам прошлого (цинге, бери-бери, пеллагре, уносившим когда-то тысячи человеческих жизней) пришли скрытые коварные гиповитаминозы — состояния неполного, частичного витаминного голодания, угрожающие здоровью каждого из нас [1].

По данным обследования обеспеченности витамином D (по уровню в крови) 1230 здоровых детей, проживающих в разных городах России (по 65-130 детей в каждом городе), нормальная обеспеченность была зафиксирована только у 12,9-42,5% детей в возрасте от 0 до 3 лет [2, 3]. Частота обнаружения дефицита не зависела от проживания ребенка на юге или севере страны. Во Владивостоке, Казани, Новосибирске сниженный уровень витамина D в плазме крови отмечался у 2/3 детей, на юге России (в Ставрополе) — почти у половины обследованных. Распространенность дефицитных состояний увеличивалась с возрастом ребенка: от 45,1% у двухлетних до 62,1% у трехлетних. Даже летом дефицит витамина D имели более половины детей (рис. 1, табл.).

Не менее актуален для дошкольников дефицит витаминов группы В. Недостаток витаминов В₁ и В₆ у детей дошкольного и младшего школьного возраста Москвы, Подмосковья и Екатеринбурга в зимне-весенний период был выявлен почти у 70% обследованных, витамина В₂ — у каждого третьего ребенка. У 30% детей обнаруживался одновременный недостаток нескольких витаминов группы В (В₁, В₂ и В₆) [3]. Около половины обследованных детей-вегетарианцев 3-15 лет имели дефицит витаминов группы В, в том числе



Рис. 1. Относительное количество дошкольников с недостаточностью витаминов среди детей, посещающих ДОУ в Дмитровском районе Московской области (зимне-весенний период 2015 г.) [20] / The relative number of preschool children with vitamin deficiencies among children attending kindergartens in the Dmitrovsky district of the Moscow region (winter-spring period 2015) [20]

недостаток витамина В₁ был обнаружен у 52%, витамина В₂ — у 44%, витамина В₆ — у 64% обследованных [4].

Недостаточное потребление витаминов снижает активность иммунной системы, повышает частоту респираторных и желудочно-кишечных заболеваний, что ведет к увеличению пропусков посещений детского сада и школы, снижает работоспособность, внимание, сосредоточенность учащихся, существенно ухудшает успеваемость, отрицательно сказывается на их физическом, эмоциональном и умственном развитии [5].

В. М. Студеникин, В. Б. Спиричев с соавт. в 2009 г. [5] опубликовали результаты исследования когнитивных функций и успеваемости детей школьного возраста в период с февраля по май, до и после проведения витаминизации напитками, содержащими 12 основных витаминов (С, Е, А, D, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевую и пантотеновую кислоту, биотин) (рис. 2, 3).

Полигиповитаминозные состояния у детей (2015-2017 гг.) [20, 21] / Polyhypovitaminous conditions in children (2015-2017) [20, 21]

Таблица

Группа детей	Обеспечены всеми витаминами, %	С недостатком 1-2 витаминов, %	Полигиповитаминоз (недостаток 3 и более витаминов), %
Дошкольники, Подмосковье, n = 49	18,4	36,7	44,9
Дошкольники, г. Екатеринбург, n = 51	21,6	50,9	27,5
Дошкольники и школьники, г. Москва, n = 39	23	38,6	38,4
Дети 11-18 лет с ожирением, г. Москва, n = 50	0	44	56
Дети 1,5-16 лет с аллергией, n = 87	26,4	66,7	6,9

Авторы показали, что своевременная и регулярная витаминизация оказывает положительное влияние на иммунитет ребенка, повышает сопротивляемость инфекциям, оптимизирует физическое развитие, улучшает нервно-психическую деятельность, стимулирует познавательные процессы, мышление и способность к обучению [5].

Профессор В. Б. Спиричев, главный витаминолог СССР и РФ, на основе массовых исследований детского населения, проводимых Институтом питания РАМН, пришел к следующим выводам [1, 6]:

1. Выявляемый дефицит затрагивает не один какой-то витамин, а имеет характер сочетанной недостаточности витаминов С, группы В и каротина, т. е. является полигиповитаминозом.

2. Дефицит витаминов обнаруживается не только весной, но и в летне-осенний, наиболее, казалось бы, благоприятный период года, а значит, является постоянно действующим неблагоприятным фактором.

3. У значительной части детей поливитаминовый дефицит сочетается с недостатком железа, что является причиной широкого распространения скрытых и явных форм витаминно-железодефицитной анемии.

4. В целом ряде регионов поливитаминовый дефицит сочетается с недостаточным поступлением кальция, йода, селена, фтора и ряда других макро- и микроэлементов.

5. Дефицит микронутриентов выявляется не у какой-то ограниченной категории детей, а является уделом практически всех групп детского населения во всех регионах страны.

В последние десятилетия произошел колоссальный прорыв в понимании метаболизма витамина D в организме.

Витамин D (рис. 4) реализует свои функции после активации в печени с образованием 25-оксивитамина D (25-OHD), являющегося основной транспортной формой метаболитов витамина D, которая циркулирует в крови, будучи связанной с альбуминами. В дальнейшем, в зависимости от потребностей организма, в проксимальных канальцах почек из 25-OHD образуются 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25-(OH)₂D₃) или 24,25-дигидроксивитамин D₃ (24,25-(OH)₂D₃). 1,25-(OH)₂D₃ считается «аварийным» гормональным метаболитом витамина D. Он усиливает всасывание кальция (Ca) в кишечнике и его реабсорбцию в канальцах почек, вымывает Ca из костной ткани, способствуя поддержанию постоянства уровня

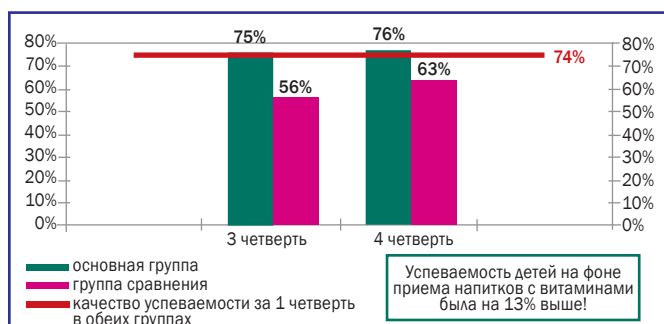


Рис. 3. Динамика уровня успеваемости на фоне приема напитка и киселя, Саранск, 2007 г. [22] / Dynamics of the level of academic performance against the background of taking a drink and jelly, Saransk, 2007 [22]

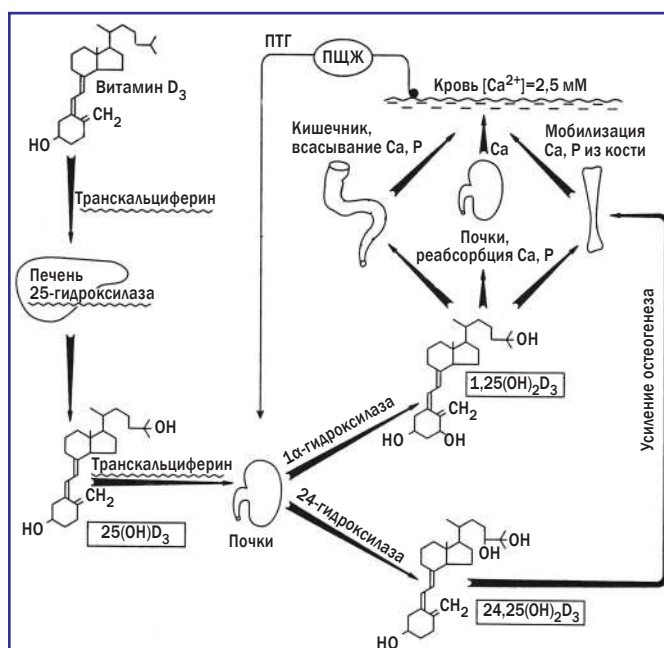


Рис. 4. Гормональные формы витамина D и регуляция обмена кальция [1, 7] / Hormonal forms of vitamin D and regulation of calcium metabolism [1, 7]

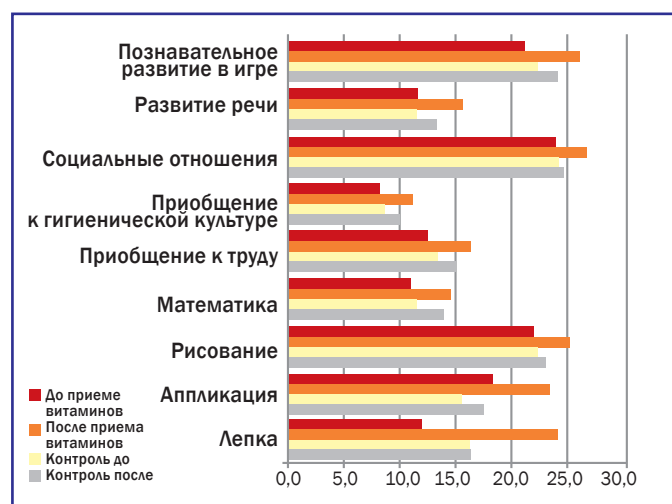


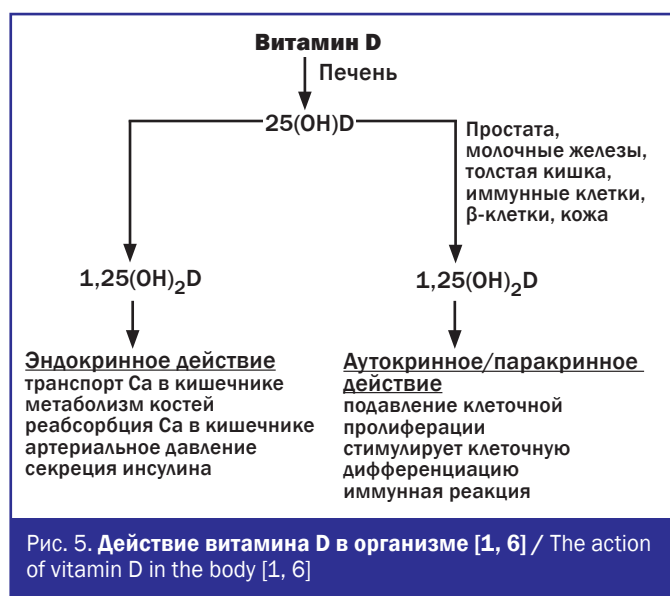
Рис. 2. Влияние витаминизации на когнитивные функции детей 5-6 лет [5] / The effect of vitaminization on the cognitive functions of children aged 5-6 years [5]

ионизированного Ca в крови. При этом параллельно в крови увеличивается уровень фосфора. В условиях нормокальциемии образуется преимущественно 24,25-(OH)₂D₃ [1, 7].

Рецепторы к гормонально-активным формам витамина D имеются во всех органах и тканях нашего организма (рис. 5). Помимо классических функций по регуляции фосфорно-кальциевого обмена витамин D участвует в регуляции иммунитета, процессов апоптоза, канцерогенеза. Недавние исследования показали, что смертность среди мужчин старше 65 лет с нормальным уровнем витамина D в крови в 2,5 раза ниже, чем с дефицитом витамина D в крови [1, 6].

Была уточнена роль целого ряда витаминов как в биосинтезе гормонально-активной формы витамина D — 1,25(OH)₂D₃, так и в реализации ее многочисленных жизненно важных функций [8-10].

Рассмотрим эти данные более подробно. Так, **аскорбиновая кислота** необходима для нормального осуществления процессов стероидогенеза, в том числе синтеза важнейшего предшественника витамина D — холестерина [11, 12].



Коферментные формы **витамина B₂** (рибофлавина) входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально-активную форму 1,25(OH)₂D [9, 13].

Коферментная форма **витамина B₆** — пиридоксальфосфат играет важную роль в модификации структуры белков-рецепторов стероидных гормонов, в том числе рецепторов гормонально-активной формы витамина D [9].

Никотинамидные коферменты (производные никотинамида — **витамина PP**) необходимы в качестве источника восстановительных эквивалентов в упомянутых выше процессах гидроксилирования витамина D с образованием 1,25(OH)₂ витамина D [9].

Фолиевая кислота необходима для поддержания пролиферативной способности клеток, в том числе клеток костной ткани в процессах ее роста и обновления [9].

Витамин E как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, в том числе участвующих в синтезе гормонально-активной формы витамина D [9].

Витамин K участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков, в том числе кальцийсвязывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально-активная форма витамина D [9, 14].

Почки человека — основное место образования гормонально-активных форм витамина D. Повреждение почек вследствие гломерулонефрита, тубулоинтерстициальных болезней сопровождается целым рядом нарушений метаболизма витамина D и фосфорно-кальциевого обмена. По мере прогрессирования заболеваний почек устанавливается диагноз «хроническая болезнь почек (ХБП)». Под ним следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, характеризующихся структурными и (или) функциональными нарушениями со стороны почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или без него, персистирующих в течение более 3 месяцев вне зависимости от нозологического диагноза [1, 7]. У 66,7% больных гломерулонефритом с ХБП 2-3 стадии выявлена гипокальциемия, у 88,9% — гиперфосфатемия, у всех снижено всасывание Са в кишечнике и имеется его отрицательный баланс. У 55,6% детей обнаружен пониженный уровень 25-ОН D, у 88,9% — вторичный гиперпаратиреоз. При тубулоинтерстициальных болезнях почек, при которых

скорость развития ХБП ниже, эти нарушения наблюдаются реже. В частности, гипокальциемия обнаруживается в 20% случаев, гиперфосфатемия — в 60%, пониженный уровень 25-ОН D — в 20%. Примерно с такой же частотой (80%) выявляется вторичный гиперпаратиреоз. Однако обнаружен и более тяжелый тип поражения костей (смешанный), сопровождавшийся выраженными клиническими проявлениями (боли в мышцах и костях, деформации трубчатых костей) [15].

Такие существенные различия при одинаковых показателях гиперазотемии и степени снижения клубочковой фильтрации — СКФ (34 мл/мин) обусловлены этиологией ХБП. У детей с гломерулонефритом патологические изменения более выражены в связи с потерей 25-ОН D с мочой, сохраняющейся протеинурией, предшествующей глюкокортикоидной терапией. К другим причинам ХБП, независимо от ее этиологии, относятся: токсическое действие гиперазотемии, вторичный гиперпаратиреоз, а также снижение уровня 1,25-(ОН)₂D₃ в крови при падении СКФ ниже 30 мл/мин [7, 15].

Исследование состояния фосфорно-кальциевого обмена у больных с терминальной почечной недостаточностью (ХБП 5-й стадии), находящихся на лечении программным гемодиализом, позволило выявить более глубокие нарушения. Выраженная гипокальциемия выявлена в 100% случаев, гиперфосфатемия — в 99%, повышение активности щелочной фосфатазы — в 66%, в основном за счет ее костной фракции. Гипокальциемия была обусловлена значительным нарушением всасывания Са в кишечнике, о чем свидетельствовали результаты пробы Коциан с пероральной нагрузкой кальцием. Обеспеченность витамином D, определяемая по содержанию 25-ОНD в крови, была снижена вдвое по сравнению со здоровыми детьми и не коррелировала с протеинурией. Отмечено резкое нарушение со стороны системы эндокринной регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Содержание паратиреоидного гормона в 5-50 раз превосходило показатели, выявляемые у детей контрольной группы. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена были более выражены у больных с врожденными и наследственными заболеваниями почек [15].

Гипервитаминоз A наблюдается уже на ранних стадиях ХБП из-за замедления выведения ретиноидов почками, причем его уровни наиболее высоки у детей, получающих дополнительное питание, содержащее витамин A, по сравнению с одной только диетой. Повышение уровня ретиноидов в сыворотке крови значительно предопределяет развитие гиперкальциемии [16].

Исследования, посвященные состоянию обеспеченности витаминами и микронутриентами детей с ХБП, малочисленны и противоречивы. Среди последних сообщений обращает на себя внимание публикация Т. Юссе с соавт. 2020 г., посвященная обеспеченности витаминами и микронутриентами детей с ХБП в Великобритании. В этой публикации концентрации в крови витамина A (81%) и активного витамина B₁₂ (77%) у большинства детей с ХБП были выше нормальных референтных диапазонов, в то время как концентрации витамина D и цинка в крови были ниже нормальных референтных диапазонов у 15% и 35% обследованных соответственно. Концентрации витамина E в крови (67%), фолиевой кислоты (92%), меди (87%) и селена (85%) находились в пределах нормы у большинства пациентов с ХБП, и лишь у небольшого числа из них оказалась низкой концентрация в крови селена (1%) и меди (7%). Кроме того, за исключением витамина E, не было выявлено существенных различий в средних концентрациях витаминов и микроэлементов в крови на 3-5 стадиях ХБП [17]. Следует учитывать, что это исследование проводилось на фоне приема поливитаминов и обогащенных витаминами продуктов питания.

У взрослых с ХБП обнаружен дефицит водорастворимых и жирорастворимых витаминов и микроэлементов, за исключением витамина К [18]. У детей, находящихся на лечении с помощью CRRT (продолжительная почечнозаместительная терапия), вероятны потери водорастворимых витаминов (С, В₆, фолиевой кислоты). Таким образом, у детей, получающих CRRT, следует контролировать уровень водорастворимых витаминов в сыворотке крови с определенной периодичностью для своевременной коррекции. Поскольку прием витамина С может потенциально усугубить повреждение почек (опасность оксалоза), пациентам, не нуждающимся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), рекомендуется не превышать дозу 100 мг в день, а нуждающимся в ЗПТ разрешается принимать до 200 мг в день (у взрослых) [19].

В нашей стране не нашло пока широкое применение продуктов питания, обогащенных витаминами и микронутриентами, как это принято в Великобритании и других странах. Исследования витаминной обеспеченности условно-здоровых детей, проводимые Институтом питания РАМН в различных регионах РФ, показывают дефицит в обеспечении жиром и водорастворимыми витаминами. Своевременная и регулярная витаминизация оказывает положительное влияние на иммунитет ребенка, повышает сопротивляемость инфекциям, оптимизирует физическое развитие, улучшает нервно-психическую деятельность, стимулирует познавательные процессы, мышление и способность к обучению.

ХБП у педиатрических пациентов нашей страны развиваются на фоне гиповитаминоза, характерного для детского населения. И в отечественных, и в зарубежных исследованиях у детей с ХБП отмечается дефицит витамина D, однако снижение его уровня в крови зависит от той нозологии, которая лежит в основе развития ХБП. При тубулоинтерстициальных болезнях почек, для которых в основном характерно медленное прогрессирование ХБП, дефицит витамина D менее значителен. У детей с гломерулонефритом, особенно при применении глюкокортикоидов, дефицит витамина D и фосфорно-кальциевые нарушения более выражены. Сопутствующий вероятный дефицит витаминов С, В₂, В₆, Е, К, фолиевой кислоты еще больше усугубляет нарушения метаболизма витамина D и системы его рецепции, требует проведения исследований для уточнения степени гиповитаминоза среди детей с ХБП и находящихся на ЗПТ. Гипервитаминоз А наблюдается уже на ранних стадиях ХБП из-за замедления выведения ретиноидов почками, причем его уровни наиболее высоки у детей, получающих дополнительное питание, содержащее витамин А, по сравнению с одной только диетой. Повышение содержания ретиноидов в сыворотке крови значительно предопределяет развитие гиперкальциемии. При применении поливитаминных препаратов у детей с ХБП необходим дифференцированный подход, желателен обоснованный предварительным определением концентрации витаминов в крови.

Выводы

Массовые обследования детей, проведенные специалистами Института питания РАМН в различных регионах РФ, показали дефицит в обеспечении жиром и водорастворимыми витаминами.

Своевременная и регулярная витаминизация оказывает положительное влияние на иммунитет ребенка, повышает сопротивляемость инфекциям, оптимизирует физическое развитие, улучшает нервно-психическую деятельность, стимулирует познавательные процессы, мышление и способность к обучению.

ХБП у детей нашей страны развиваются на фоне гиповитаминоза, характерного для детского населения.

У детей с ХБП отмечается дефицит витамина D, однако снижение его уровня в крови зависит от той нозологии, которая лежит в основе развития ХБП: при тубулоинтерстициальных болезнях почек, для которых в основном характерно медленное прогрессирование ХБП, дефицит витамина D менее значителен; у детей с гломерулонефритом, особенно при применении глюкокортикоидов, дефицит витамина D и фосфорно-кальциевые нарушения более выражены.

Сопутствующий вероятный дефицит витаминов С, В₂, В₆, Е, К, фолиевой кислоты еще больше усугубляет метаболизм витамина D и систему его рецепции, требует проведения исследований для уточнения степени гиповитаминоза среди детей с ХБП и находящихся на заместительной почечной терапии.

Гипервитаминоз А наблюдается уже на ранних стадиях ХБП из-за замедления выведения ретиноидов почками.

При применении поливитаминных препаратов у детей с ХБП необходим дифференцированный подход, желателен обоснованный предварительным определением концентрации витаминов в крови. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Спиричев В. Б. Что могут витамины: Парадоксы правильного питания. М., 2011. 288 с. [Spirichev V. B. What vitamins can do: Paradoxes of proper nutrition. M., 2011. 288 p.]
2. Коденцова В. М., Рущик Д. В. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции // Лечащий Врач. 2020; 6: 52-57. [Kodentsova V. M., Rysnik D. V. Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction // Lechaschi Vrach. 2020; 6: 52-57.]
3. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами (2015-2018 гг.) // Вопросы практической педиатрии. 2019; 14 (2): 7-14. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-7-14. [Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Provision of children with water-soluble vitamins (2015-2018) // Questions of practical pediatrics. 2019; 14 (2): 7-14. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-7-14.]
4. Вржесинская О. А., Коденцова В. М., Ясиков Д. С., Леоненко С. Н., Макарова С. Г. Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (1): 81-87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87. [Vrzhesinskaya O. A., Kodentsova V. M., Yasakov D. S., Leonenko S. N., Makarova S. G. Justification of the need for taking vitamin and mineral complexes by vegetarian children // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019; 64 (1): 81-87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87.]
5. Студеникин В. М., Спиричев В. Б., Самсонова Т. В. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей // Вopr. детской диетологии. 2009; 3 (7): 31-37. [Studenikin V. M., Spirichev V. B., Samsonova T. V., et al. The effect of additional fortification on morbidity and cognitive functions in children // Vopr. Children's Dietetics. 2009; 3 (7): 31-37.]
6. Спиричев В. Б. Сколько витаминов человеку надо. М., 2000. 185 с. [Spirichev V. B. How many vitamins a person needs. M., 2000. 185 p.]
7. Руснак Ф. И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек // Вестник научно-технического развития. Национальная Технологическая Группа (www.vntr.ru). 2009; 11 (27). www.ntgcom.com. УДК 616-03. [Rusnak F. I. Vitamin D and the progression of kidney diseases. Bulletin of Scientific and Technical Development. National Technological Group (www.vntr.ru). 2009; 11 (27). www.ntgcom.com. UDC 616-03.]
8. Спиричев В. Б. Концепция эффективного применения витаминов/D₃ + 12 витаминов в профилактике и коррекции основных неинфекционных заболеваний современного человека // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. 2013; 1: 24-32. [Spirichev V. B. The concept of effective use of vitamins/D₃ + 12 vitamins in the prevention and correction of major non-communicable diseases of modern man // Food ingredients: raw materials and additives. 2013; 1: 24-32.]
9. Сергеев И. Н. Обмен, рецепция и применение активных метаболитов витамина D. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 1991. 35 с. [Sergeev I. N. Exchange, reception and application of active metabolites of vitamin D. Autoref. diss. ... Candidate of Biological Sciences. M., 1991. 35 p.]

10. Spirichev V. B., Sergeev I. N. Vitamin D: Experimental Researches and Its Practical Application // Wld. Rev. Nutr. Diet. 1988; 56: 173-216.
11. Сергеев И. Н., Архипчев Ю. П., Ким Рён Ха, Коденцова В. М., Спиричев В. Б. Влияние аскорбиновой кислоты на обмен 25-оксивитамина D₃ в почках и рецепцию 1,25-дихидроксивитамина D₃ в слизистой оболочке тонкого кишечника у морских свинок // Биохимия. 1987. Т. 52. Вып. 11. С. 1867-1874 (262). [Sergeev I. N., Arkhapchev Yu. P., Kim Ryong Ha, Kodentsova V. M., Spirichev V. B. The effect of ascorbic acid on the metabolism of 25-oxyvitamin D₃ in the kidneys and the reception of 1,25-dioxyvitamin D₃ in the mucous membrane of the small intestine in guinea pigs // Biochemistry. 1987. Vol. 52. Issue 11. Pp. 1867-1874 (262).]
12. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid // N. Engl. J. Med. 1986; 314: 892-896.
13. Сергеев И. Н., Ким Рён Ха, Архипчев Ю. П., Коденцова В. М., Алексеева И. А., Сокольников А. А., Климова О. А., Спиричев В. Б. Обмен 25-оксивитамина D₃ в почках и ядерные рецепторы 1,25-дихидроксивитамина D₃ в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс при недостаточности витамина B₂ // Вопр. мед. химии. 1987; 6: 96-103. [Sergeev I. N., Kim Ryong Ha, Arkhapchev Yu. P., Kodentsova V. M., Alekseeva I. A., Sokolnikov A. A., Klimova O. A., Spirichev V. B. Exchange of 25-oxyvitamin D₃ in the kidneys and nuclear receptors of 1,25-dioxyvitamin D₃ in the mucous membrane of the small intestine in rats with insufficiency of vitamin B₂ // Voпр. med. chemistry. 1987; 6: 96-103.]
14. Сергеев И. Н., Спиричев В. Б. Роль витамина К во взаимодействии рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D₃ с ДНК // Бюлл. эксп. биол. мед. 1988; 12: 695-698. [Sergeev I. N., Spirichev V. B. The role of vitamin K in the interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors with DNA // Byull. exp. biol. med. 1988; 12: 695-698.]
15. Руснак Ф. И., Цыбышева А. К., Пинелис В. Г., Литвинова Н. Нарушение обмена витамина D и применение его метаболитов при хронических заболеваниях почек у детей // Вопр. мед. химии. 1992; 4 (38): 52-57. [Rusnak F. I., Tsybysheva A. K., Pinelis V. G., Litvinova N. Vitamin D metabolism disorder and the use of its metabolites in chronic kidney diseases in children // Voпр. Med. Chemistry. 1992; 4 (38): 52-57.]
16. Manickavasagar B., McArdle A. J., Yadav P., et al. Hypervitaminosis A is prevalent in children with CKD and contributes to hypercalcemia // Pediatr Nephrol. 2015; 30: 317-325.
17. Joyce T., Rasmussen P., Melhem N., et al. Vitamin and trace element concentrations in infants and children with chronic kidney disease // Pediatric Nephrology. 2020; 35: 1463-147.
18. Druml W., Schwarzenhofer M., Apsner R., Horl W. H. Fat-soluble vitamins in patients with acute renal failure // Miner Electrolyte Metab. 1998; 24: 220-226.
19. Sethi S. K., Maxvold N., Bunchman T., Jha P., Kher V., Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review // Pediatr Nephrol. 2017; 32: 589-601.
20. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. и др. Витаминный статус детей дошкольного возраста // Consilium Medicum. Педиатрия (прил.) 2016; 1: 43-45. [Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. i dr. Vitamin status of preschool children // Consilium Medicum. PEDIATRIA (pril.) 2016; 1: 43-45.]
21. Вржесинская О. А., Левчук Л. В., Коденцова В. М., Кошелева О. В., Переверзева О. Г., Ларионова З. Г., Леоненко С. Н., Гмошинская М. В. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (г. Екатеринбург) // Вопросы детской диетологии. 2016; 14 (4): 17-22. [Vrzhesinskaya O. A., Levchuk L. V., Kodentsova V. M., Kosheleva O. V., Pereverzeva O. G., Larionova Z. G., Leonenko S. N., Gmoshinskaya M. V. Provision of vitamins of group B for preschool children (Yekaterinburg) // Voprosy detskoy diyetologii. 2016; 14 (4): 17-22.]
22. Отчет НМР МРНО, Саранск, 2008. [NMR MRIO report, Saransk, 2008.]

Сведения об авторе:

Руснак Федор Иванович, д.м.н., профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; академик Российской академии естественных наук; 117105, Россия, Москва, Варшавское ш., 8; fedor_rusnak@mail.ru

Information about the author:

Fedor I. Rusnak, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; 8 Varshavskoe shosse, Moscow, 117105, Russia; fedor_rusnak@mail.ru

Поступила/Received 07.11.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022

На правах рекламы. Товар сертифицирован.

ВИТОШКА

для детей с 3 лет

продукты С ВИТАМИНАМИ

В 1 стакане все 13 витаминов! Безопасно! Полезно! Только натуральные ингредиенты! Нравятся детям! Имеют Свидетельство о государственной регистрации, производятся в соответствии с действующими техническими регламентами Таможенного союза.

Производитель: ООО «ПАЛИТРА»
 Адрес: Москва, ул. Василия Петушкова, д. 8.
 Тел. 8-800-222-01-52
 Эл. почта: info@palitrafoods.ru
 Сайт: www.palitrafoods.ru

ПАЛИТРА ВКУСОВ

Острая почечная недостаточность в дебюте псевдомембранозного колита

С. Г. Александрова, ORCID: 0000-0001-6151-8207, alexandrova-sg@rudn.ru

Л. В. Бычкова, ORCID: 0000-0001-8841-5515, bychkova-lv@rudn.ru

М. Р. Александрова, ORCID: 0000-0002-6801-835X, alexandrova-mr@rudn.ru

Р. Р. Политидис, ORCID: 0000-0002-8627-2845, politidis-rr@rudn.ru

А. С. Журавлева, ORCID: 0000-0001-8810-9999, zhuravleva-as@rudn.ru

Н. Д. Кислый, ORCID: 0000-0003-2988-2054, kislyy-nd@rudn.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Псевдомембранозный колит, в последние годы ставший достаточно агрессивной и распространенной формой инфекции, ассоциированной с применением антибактериальной терапии, относится к наиболее тяжелым воспалительным заболеваниям кишечника, причиной которого является грамположительная спорообразующая бактерия *Clostridium difficile*. К основным симптомам псевдомембранозного колита относятся частый водянистый жидкий стул, лихорадка (до 38–40 °C), боли в животе. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с псевдомембранозным колитом, особенностью которого является то, что у больной на фоне длительного субфебрилитета (1,5 месяца) не отмечалось расстройства стула, не было болей в области живота. Заболевание началось с коллапса, судорожного приступа, явлений острого повреждения почек, что не позволило своевременно поставить правильный диагноз. Женщина получала стационарную помощь, осмотрена многими специалистами, в том числе урологом и инфекционистом, получала терапию – линезолид (400 мг × 2 раза в сутки – 10 дней), бакперазон (1 г × 2 раза в сутки), меропенем по 1000 мг × 3 раза в день с рабочим диагнозом «Острый пиелонефрит. Острое повреждение почек». Несвоевременная диагностика заболевания может привести к угрожающим жизни осложнениям – синдрому кишечной транслокации, тяжелому сепсису, синдрому полиорганной дисфункции. Вышеперечисленное диктует необходимость информирования врачей практического звена здравоохранения о проблеме псевдомембранозного колита, так как известно, что при своевременной диагностике псевдомембранозного колита и адекватной противоклостридиозной терапии удается спасти жизнь больного. Необходимо шире информировать врачей о возможности атипичного течения заболевания и повышать настороженность врачей в отношении заболевания, вызванного *Clostridium difficile*.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, антибактериальная пневмония, острое повреждение почек.

Для цитирования: Александрова С. Г., Бычкова Л. В., Александрова М. Р., Политидис Р. Р., Журавлева А. С., Кислый Н. Д. Острая почечная недостаточность в дебюте псевдомембранозного колита // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 40–44. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.007

Acute renal failure in the onset of pseudomembranous colitis

Svetlana G. Alexandrova, ORCID: 0000-0001-6151-8207, alexandrova-sg@rudn.ru

Larisa V. Bychkova, ORCID: 0000-0001-8841-5515, bychkova-lv@rudn.ru

Marina R. Aleksandrova, ORCID: 0000-0002-6801-835X, alexandrova-mr@rudn.ru

Rita R. Politidis, ORCID: 0000-0002-8627-2845, politidis-rr@rudn.ru

Anastasiya S. Zhuravleva, ORCID: 0000-0001-8810-9999, zhuravleva-as@rudn.ru

Nikolay D. Kisliy, ORCID: 0000-0003-2988-2054, kislyy-nd@rudn.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia;

6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Pseudomembranous colitis in recent years has become a fairly aggressive and widespread form of infection associated with the use of antibacterial therapy, refers to the most severe inflammatory bowel diseases, the cause of which is the grampositive sporeforming bacterium *Clostridium difficile*. The main symptoms of pseudomembranous colitis include: frequent watery loose stools, fever (up to 3–40 °C), abdominal pain. This article presents a clinical observation of a patient with pseudomembranous colitis, the peculiarity of which is that the patient had no stool disorder and no abdominal pain against the background of prolonged subfebrility (1.5 months). The debut of the disease began with a collapse, a convulsive attack, the phenomena of acute kidney damage, which did not allow for a timely correct diagnosis. Women received inpatient care, examined by many specialists, including a urologist, an infectious disease doctor, received therapy with linezolid (400 mg × 2 times a day – 10 days), bakperazone (1 g × 2 times a day), meropenem 1000 mg × 3 times a day with a working diagnosis of "Acute pyelonephritis. Acute kidney injury in the resolution stage." Untimely diagnosis of the disease can lead to life-threatening complications: intestinal translocation syndrome, severe sepsis, multiple organ dysfunction syndrome. The above

dictates the need to inform doctors of the practical level of healthcare about the problem of pseudomembranous colitis, since it is known that with timely diagnosis of pseudomembranous colitis K and adequate anticlostridiosis therapy, it is possible to save the patient's life. It is necessary to inform doctors more widely about the possibility of an atypical course of the disease and to increase the alertness of doctors regarding the disease caused by pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, antibacterial pneumonia, acute kidney injury. **Keywords:** pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, antibacterial pneumonia, acute kidney injury.

For citation: Alexandrova S. G., Bychkova L. V., Aleksandrova M. R., Politidis R. R., Zhuravleva A. S., Kisliy N. D. Acute renal failure in the onset of pseudomembranous colitis // *Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 40-44. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.007*

Псевдомембранозный колит (ПМК) — серьезное осложнение антибиотикотерапии (АБТ), характеризующееся развитием специфического дисбактериоза, приводящего к воспалительному поражению кишечника (преимущественно его дистальных отделов) с образованием фибриновых налетов — псевдомембран [1]. ПМК входит в группу антибиотик-ассоциированных диарей. В Международной классификации болезней (МКБ-10) кодируется как «АО 4.7 — Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*». Антибактериальных препаратов (АБП) потребляется все больше, их продажа из аптек не контролируется, поэтому проблемы антибиотик-ассоциированной диареи и ПМК актуальны для нашей страны [2]. В последнее 10-летие уделяется большое внимание ПМК в связи с увеличением его частоты: возросла внутри- и внебольничная заболеваемость *C. difficile*-ассоциированной болезнью, расширились группы риска, стали чаще встречаться рецидивы и тяжелые формы, в том числе вызванные более патогенным штаммом BI/NAP1/027, возросла смертность [3].

ПМК — это опасное заболевание, вызванное спорообразующим анаэробным микробом *Clostridium difficile*. Несмотря на то, что клинические проявления ПМК весьма вариabельны, чаще всего у больных наблюдаются длительная диарея, интоксикация, боль в животе и лейкоцитоз, возникающие, как правило, на фоне АБТ [1-5].

К антибиотикам, наиболее часто вызывающим развитие ПМК, относятся клиндамицин, хинолоны, цефалоспорины 2-го и 3-го поколения, карбапенемы. Реже ПМК возникает после приема макролидов, пенициллина, тетрациклина, тигециклина. Но практически все антибиотики, а также некоторые цитостатики и слабительные средства могут явиться причиной ПМК [1, 4].

К факторам риска ПМК относятся:

- возраст старше 65 лет;
- терапия ингибиторами протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторами;
- лечение в стационаре, особенно в отделениях реанимации (каждые 7 дней

госпитализации увеличивают риск ПМК на 8%) [6];

- вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД);
- иммуносупрессивная терапия;
- наличие дополнительной патологии, в том числе воспалительных заболеваний кишечника;
- хирургическая патология желудочно-кишечного тракта;
- зондовое питание [1, 2].

Предварительный диагноз ставят на основании анамнеза: отмечают начало диареи, протекающей с симптомами выраженной интоксикации на фоне АБТ или на протяжении 10 дней после ее отмены. В стандартном общем анализе крови отмечается высокий лейкоцитоз. Копрологическое исследование показывает картину тяжелого воспаления: примесь крови в кале, большое количество слизи и лейкоцитов, положительная реакция на растворимый белок. В бактериологических анализах кала, как правило, обнаруживаются бактерии *Clostridium difficile* и их токсины [1].

Токсин А вызывает воспаление слизистой толстой кишки и секрецию жидкости, именно с ним связано развитие водянистой диареи при инфицировании *C. difficile*. Токсин В токсичен в отношении клеток, причем не только кишечника. Повышенная продукция этого токсина может приводить к развитию осложнений и поражению других органов и систем (например, сердечно-

сосудистой, мочевыделительной) при тяжелом течении болезни, однако отрицательный результат еще не исключает диагноз (рис. 1).

Важным дополнительным методом исследования является эндоскопия. Поскольку воспалительный процесс локализуется преимущественно в нижних отделах толстого кишечника, можно ограничиться ректороманоскопией. В типичных случаях обнаруживается характерная картина: воспаленная слизистая оболочка местами покрыта бледно-желтым фибриновым налетом (псевдомембраны, рис. 2) [1].

Размножающиеся клостридии выделяют токсические вещества, оказывающие негативное влияние на слизистую оболочку кишечника и вызывающие развитие клинической картины ПМК. Некоторые антибиотики усиливают повреждающее действие токсинов, что еще больше усугубляет возникшие нарушения. Стенка кишечника теряет свои барьерные свойства и начинает интенсивно секретировать жидкость в просвет кишки. Токсичные соединения всасываются в организм, вызывая развитие интоксикации. Жидкость перемещается в просвет кишечника, развивается обезвоживание, возникают электролитные расстройства.

Практически одновременно с диареей у больных выявляются боли в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера. Чаще всего боль не имеет четкой локализации и определяется по ходу кишечника [1-3].



Рис. 1. Патогенез ПМК [Аверин А. А. <https://probolezny.ru/psevdomebranoznyy-kolit/#9>] / The pathogenesis of pseudomembranous colitis [Averin A. A. <https://probolezny.ru/psevdomebranoznyy-kolit/#9>]



Рис. 2. Снимок эндоскопа при проведении ректороманоскопии у больного с ПМК [данные получены авторами] / A picture of the endoscope during sigmoidoscopy in a patient with pseudomembranous colitis [data obtained by the authors]

В отдельных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. В большинстве случаев температура тела у больных с ПМК держится на фебрильных цифрах, однако в последние годы участились случаи заболевания, при которых регистрируется гектическая лихорадка, превышающая 40 °С.

Значительные диагностические трудности возникают в тех ситуациях, когда заболевание начинается с общих симптомов — повышения температуры, коллагса и лишь впоследствии появляются боли в животе и нарушения стула.

Клинически выделяют три формы тяжести ПМК (легкая, средней тяжести и тяжелая) и три разновидности его течения — острое, подострое и рецидивирующее, отдельно описано фульминантное течение ПМК [1].

Легкие формы чаще всего не диагностируются, можно предположить развитие ПМК у больных диареей на фоне лечения антибиотиками. Диагностика *ex juvantibus* — отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3–4 дня. При среднетяжелых и тяжелых формах даже отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи, стул — частый, водянистый, со слизью и кровью [1–6]. Повышается температура, появляются признаки интоксикации — слабость, разбитость, тошнота, рвота. Больной жалуется на боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. При объективном исследовании живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки.

Тяжелым можно считать такое течение заболевания, когда в клинике наряду

с выраженными кишечными проявлениями возникают сердечно-сосудистые нарушения — тахикардия, гипотония, а также явления дегидратации и электролитные расстройства. Часто наблюдаются признаки нарушения белкового обмена, по-видимому, вследствие экссудативной энтеропатии. Утяжеляет состояние больного развитие осложнений — это перфорация кишки, токсический мегаколон и тяжелый синдром мальабсорбции [1].

У ряда больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, ПМК развивается на фоне лейкопении и часто имеет тяжелое фульминантное течение: обезвоживание и электролитные нарушения из-за сильной и длительной диареи приводят к нарушению сердечного ритма, снижению артериального давления (АД) и мышечного тонуса. Чаще эти осложнения развиваются при недостаточном восполнении потерянной жидкости и солей. Фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики [7, 8]. Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 40 °С. У ряда больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, ПМК развивается на фоне лейкопении. При УЗИ и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости выявляются асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки [7–9]. Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении ПМК достигает 58% [9].

При несвоевременном лечении, особенно тяжелой формы ПМК, возможно развитие осложнения — синдрома кишечной транслокации и тяжелого сепсиса с синдромом полиорганной дисфункции, в первую очередь — с явлениями острой почечной недостаточности [1].

Таким образом, при тяжелом течении ПМК на первое место выходят системные проявления: спутанное сознание, лихорадка; тахикардия больше 100 ударов в минуту, падение систолического АД ниже 100 мм рт. ст.; вентиляционные

нарушения; лейкоцитоз достигает $15,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше (вплоть до лейкомоидной реакции), азотемия. У пациентов с таким вариантом заболевания диарея может отсутствовать при токсической дилатации толстой кишки [1, 2, 4, 8, 9]. Осложнения ПМК: токсический мегаколон, перитонит, перфорация толстой кишки, тяжелый синдром мальабсорбции (истощение, отеки, асцит); дегидратация, артериальная гипотензия, гипокалиемия, почечная недостаточность [1].

Трудности в постановке диагноза ПМК возникают при атипичном течении заболевания в дебюте.

Лечение данной патологии преимущественно консервативное. Больным отменяют антибиотики, назначают специальную диету, рекомендуют употреблять больше жидкости для предупреждения дегидратации. При легких формах заболевания этиотропные препараты обычно не требуются. При среднетяжелой и тяжелой форме болезни используют метронидазол. При наличии противопоказаний к применению данного препарата проводят терапию ванкомицином. Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника назначают препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии [1]. В последнее время применяется трансплантация кишечной микробиоты (*fecal microbiota transplantation*) — эффективное средство при рецидивирующем ПМК [10]. Кал здорового донора, предварительно прошедшего общепринятое обследование (ВИЧ, вирусные гепатиты и т. п.), вносят в кишечник больного с помощью назоинтестинального зонда либо клизмы или во время колоноскопии [11, 12]. Трансплантация кишечной микробиоты эффективна независимо от способа введения (в целом в 92% случаев) и редко сопровождается нежелательными явлениями. При третьем рецидиве или отсутствии ответа на терапию при тяжелом ПМК должна обсуждаться трансплантация фекальной микробиоты [10].

При тяжелых формах ПМК осуществляют инфузионную терапию для восстановления объема жидкости, устранения интоксикации, коррекции потерь белка и электролитных нарушений. При развитии токсического мегаколона показано хирургическое вмешательство — сегментарная резекция пораженной части кишечника. Перфорация кишки является показанием к проведению неотложной операции — удалению пораженного отдела кишки, промыванию и дренированию брюшной полости для предупреждения развития перитонита [1].

Прогноз при ПМК определяется тяжестью заболевания. Средняя вероятность гибели пациентов с данной патологией при отсутствии лечения составляет около 30% [1, 2, 5, 10]. При легких формах ПМК обычно наблюдается выздоровление после прекращения АБТ. При колитах средней тяжести клиническая симптоматика сохраняется в течение нескольких недель, в последующем возможны рецидивы, тяжелые формы часто завершаются гибелью пациентов.

Основной профилактической мерой является обоснованное назначение антибиотиков, выбранных с учетом индивидуальных противопоказаний, состояния больного и риска развития ПМК. Необходимо одновременное использование средств для предупреждения дисбактериоза, особенно при продолжительной антибиотикотерапии [1].

Клинический пример

Больная А., 52 лет, поступила в нефрологическое отделение ГКБ им. С. С. Юдина 18.02.2019 г. в плановом порядке.

Основной жалобой являлась обеспокоенность больной длительной гипертермией (с середины января 2019 г.) в пределах 37,2-37,5 °С с эпизодическими повышениями до 38,0-38,5 °С.

Из анамнеза известно, что с ноября 2018 г. самостоятельно принимала АБП по поводу острой респираторной инфекции, протекавшей с субфебрильной температурой тела. В середине января было последнее обострение.

21.01.2019 г. почувствовала резкое ухудшение самочувствия, проявившееся гипотонией, судорожным приступом, острой схваткообразной болью в низу живота. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в ГКБ № 4, где в приемном отделении повторился приступ, самостоятельно купировавшийся.

Состояние пациентки было расценено как тяжелое, сначала она находилась в отделении реанимации, затем была переведена в терапевтическое отделение.

При обследовании больной обращали на себя внимание гипертермия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 40 мм/ч, лейкоцитурия (рис. 3). После введения контрастных веществ отмечено повышение уровня креатинина со 148 до 600 мкмоль/л, по поводу чего было проведено 5 сеансов гемодиализа с положительным эффектом (снижение креатинина с 600 до 180 мкмоль/л).

Больной был поставлен диагноз: «Острый пиелонефрит, острое повреждение почек неясной этиологии». Проведено лечение линезолидом (400 мг × 2 раза в сутки — 10 дней), Бакперазоном (1 г × 2 раза в сутки). По настоятельной просьбе пациентки она была выписана из стационара с повышенным уровнем креатинина и СОЭ.

18.02.2019 г. обратилась в консультативное отделение ГКБ им. С. С. Юдина для решения вопроса о коррекции терапии и уточнения диагноза и была госпитализирована.

Ввиду высокой СОЭ (60 мм/ч) и субфебрильной температуры тела в первую очередь проводился онкопоиск. В отделении были проведены КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства и головы. Патологии найдено.

Осмотрена многими специалистами, в том числе урологом и инфекционистом. Рабочий диагноз: «Острый пиелонефрит. Острое повреждение почек в стадии разрешения». Назначен Меропенем-ДЕКО — по 1000 мг × 3 раза в день. 22-26.02.19 г. у больной наблюдался жидкий стул до 4-5 раз в сутки, а также выраженные схваткообразные боли в низу живота. Учитывая неоднократные курсы АБТ, 27.02.2019 г. был сдан анализ кала на токсины клостридии, в котором выявлены токсины клостридии А и В. Рекомендована терапия: ванкомицином — по 500 мг × 4 раза, Аципол — по 1 капсуле × 4 раза в сутки. На 2-й день от начала лечения нормализовалась температура тела,

купировались боли в животе, на 3-й день нормализовался стул.

01.03.2019 г. (на 11-е сутки) с рекомендациями продолжить прием ванкомицина до 10 дней, пробиотиков до 3 недель, витаминов группы В, соблюдать диету выписана из стационара.

При выписке в общем анализе крови лейкоциты — 6 тыс., СОЭ — 27 мм/ч, в общем анализе мочи лейкоциты — 1-2 в поле зрения.

16.04.2019 г. (через 1,5 месяца) пациентка пришла на прием: самочувствие удовлетворительное, жалоб не предъявляла. По органам — без особенностей. Лабораторные данные от 15.04.2019 г.: в общем анализе крови лейкоциты — 6 тыс., СОЭ — 18 мм/ч, в общем анализе мочи лейкоциты — 1-2 в поле зрения, токсины *Clostridium difficile* в кале не обнаружены.

Заключение

Особенность данного наблюдения заключается в том, что у больной на фоне длительного субфебрилитета не отмечалось расстройства стула, не было болей в области живота. Дебют заболевания начался с коллапса, судорожного приступа, явлений острого повреждения почек, что не позволило своевременно поставить правильный диагноз. Все вышеперечисленное показывает уникальность данного клинического наблюдения и диктует необходимость информирования врачей практического звена здравоохранения о проблеме ПМК, так как известно, что при своевременной диагностике ПМК и адекват-

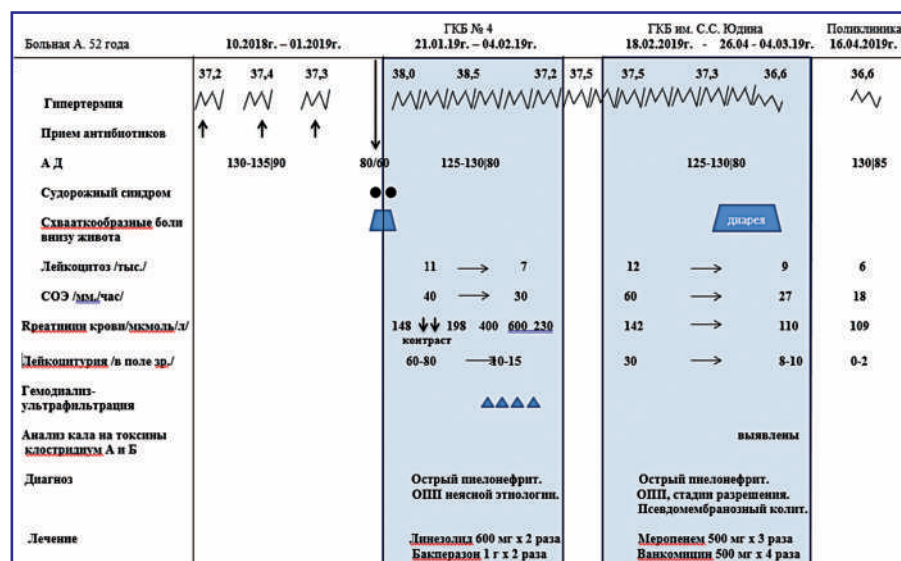


Рис. 3. Выписка из истории болезни пациентки с ПМК [данные получены авторами] / Extract from the medical history of a patient with pseudomembranous colitis [data obtained by the authors]

ватной противоклостридиозной терапии удастся спасти жизнь больного. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Шелыгин Ю. А., Алешкин В. А., Сухина М. А. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI) // Колопроктология. 2018; (3): 7-23. [Shelygin Yu. A., Alyoshkin V. A., Suhina M. A. i dr. Clinical recommendations of the National Association of Specialists in the control of infections related to the provision of medical care and the All-Russian public non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI) // Koloproktologiya. 2018; (3): 7-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23>.
2. Нечаева Ю. Обзор продаж антибактериальных препаратов по итогам 9 месяцев 2020 года // Ремедиум. 2020; (10): 18-21. [Nechaeva Yu. Review of sales of antibacterial drugs for the first 9 months of 2020 // Remedium. 2020; (10): 18-21. (In Russ.)]
3. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Тертычный А. С. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; (6): 5-17. [Ivashkin V. T., Shifrin O. S., Tertychny A. S. Clostridium difficile-associated disease // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; (6): 5-17. (In Russ.)]
4. Ивашкин В. Т., Юшук Н. Д., Маев И. В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; (5): 56-65. [Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Maev I. V. i dr. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; (5): 56-65. (In Russ.)]
5. Малов В. А., Бондаренко В. М., Пак С. Г. Роль Clostridium difficile в патологии человека // Журнал микробиологии. 1996; (1): 91. [Malov V. A., Bondarenko V. M., Pak S. G. The role of Clostridium difficile in human pathology // Zhurnal mikrobiologii. 1996; (1): 91. (In Russ.)]
6. Hensgens M. P., Goorhuis A., Dekkers O. M., et al. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics // J Antimicrob Chemother. 2012; (3): 742-748.

7. Демин А. А., Руднов В. А. Колит, ассоциированный с Clostridium difficile, после операций по поводу рака толстой кишки // Инфекции в хирургии. 2007; 5 (2): 29-33. [Demin A. A., Rudnov V. A. Colitis associated with Clostridium difficile after colon cancer surgery // Infekcii v hirurgii. 2007; 5 (2): 29-33. (In Russ.)]
8. Van Ness M. M., Cattau Jr. Fulminant colitis complicating antibiotic associated pseudomembranous colitis: case report and review of the clinical manifestations and treatment // Am. J. Gastroenterol. 1987; 82 (4): 374-377.
9. Малов В. А., Пак С. Г., Беликов Д. В. Псевдомембранозный колит // Лечащий Врач. 1999; (2-3): 4-9. [Malov V. A., Pak S. G., Belikov D. V. Pseudomembranous colitis // Lechaschi Vrach. 1999; (2-3): 4-9. (In Russ.)]
10. Ho N. Lacking the incentive to cure? Recurring Clostridium difficile diarrhea and our reluctance to use fecal transplantation // J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (4): 379-380.
11. Silverman M. S., Davis I., Pillai D. R. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8 (5): 471-473.
12. McCollum D. L., Rodriguez M. J. Диагностика, лечение и профилактика инфекции, вызванной Clostridium difficile // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2012; 5 (4): 169-182. [McCollum D. L., Rodriguez M. J. Diagnosis, treatment and prevention of infection caused by Clostridium difficile // Clinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. 2012; 5 (4): 169-182.]

Сведения об авторах:

Светлана Григорьевна Александрова, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; alexandrova-sg@rudn.ru
Лариса Владимировна Бычкова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; bychkova-lv@rudn.ru
Марина Робертовна Александрова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; alexandrova-mr@rudn.ru
Рита Романовна Политидис, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; politidis-rr@rudn.ru

Анастасия Сергеевна Журавлева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; zhuravleva-as@rudn.ru
Николай Дмитриевич Кислый, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; kislyy-nd@rudn.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Alexandrova, Assistant of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; alexandrova-sg@rudn.ru
Larisa V. Bychkova, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; bychkova-lv@rudn.ru
Marina R. Aleksandrova, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; alexandrova-mr@rudn.ru
Rita R. Politidis, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; politidis-rr@rudn.ru
Anastasiya S. Zhuravleva, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; zhuravleva-as@rudn.ru
Nikolay D. Kislyy, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; kislyy-nd@rudn.ru

Поступила/Received 20.09.2022
Принята в печать/Accepted 02.12.2022

Организация онкологической службы Республики Мордовия

Е. В. Плигина, ORCID: 0000-0003-4001-5744, pliginaev@mail.ru

Е. В. Семелева, ORCID: 0000-0001-6692-4968, shtanina37@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, 68

Резюме. Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности в мире, которая в 2020 г. оборвала жизни около 10 млн человек. Высокие показатели смертности от злокачественных новообразований считаются одной из отрицательных тенденций в динамике состояния здоровья населения России. Более половины смертей населения трудоспособного возраста в России приходится на заболевания из группы предотвратимой смертности, а треть — на предотвратимые причины, которые зависят от первичной и вторичной профилактики, а также качества оказываемой медицинской помощи. В статье представлены данные о состоянии онкологической службы в Республике Мордовия за 2019–2021 гг. Целью исследования является анализ организации онкологической помощи населению Республики Мордовия, динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности населения от них. В данной работе использованы статистические данные Мордовиястат (территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия). Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями за трехлетний период уменьшился на 15,2% и составил в 2021 г. 465,4 на 100 тыс. населения. Выявляемость больных на ранних (I–II) стадиях злокачественных новообразований по Республике Мордовия в 2021 г. составила 60,1%. Отмечается снижение смертности до 170,0 на 100 тыс. населения, что на 0,1% ниже, чем в 2019 г. Показатель летальности в течение 1 года с момента установления диагноза злокачественного новообразования в 2021 г. составил 19,6%, что на 2% ниже, чем в 2019 г. Доля больных, состоящих на диспансерном учете 5 и более лет с момента установления диагноза, увеличилась на 2% и составила 56,3% в 2021 г. Главной задачей, стоящей перед онкологической службой, является снижение смертности населения от онкологической патологии. Способы ее решения заключаются в активном развитии профилактического направления противораковой борьбы, тесном взаимодействии с первичным звеном здравоохранения, в котором первичная медицинская помощь должна быть переориентирована на преимущественно профилактическое направление.

Ключевые слова: онкологическая служба, Республика Мордовия, злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность.

Для цитирования: Плигина Е. В., Семелева Е. В. Организация онкологической службы Республики Мордовия // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 45–48. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.008

Organization of the oncological service of the Republic of Mordovia

Ekaterina V. Pligina, ORCID: 0000-0003-4001-5744, pliginaev@mail.ru

Elena V. Semeleva, ORCID: 0000-0001-6692-4968, shtanina37@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia

Abstract. Malignant neoplasms are one of the main causes of death in the world, which in 2020 ended the lives of about 10 million people. High mortality rates from malignant neoplasms are considered one of the negative trends in the dynamics of the health status of the Russian population. More than half of the deaths of the working-age population in Russia are due to diseases from the group of preventable deaths, and a third — to preventable causes, which depend on primary and secondary prevention, as well as the quality of medical care provided. The article presents data on the state of the oncological service in the Republic of Mordovia for 2019–2021. The purpose of the study is to analyze the organization of oncological care to the population of the Republic of Mordovia, the dynamics of morbidity and mortality of the population with malignant neoplasms. In this work, statistical data from Mordovia Statistics (the territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic of Mordovia) are used. The incidence of malignant neoplasms over a 3-year period decreased by 15.2% and amounted to 465.4 per 100 thousand population in 2021. The detection rate of patients in the early stages of malignant neoplasms (stage I–II) in the Republic of Mordovia in 2021 was 60.1%. There is a decrease in mortality to 170.0 per 100 thousand population, which is 0.1% lower than in 2019. The mortality rate within 1 year after the diagnosis of a malignant neoplasm in 2021 was 19.6%, which is 2% lower than in 2019. The proportion of patients registered at the dispensary for 5 years or more from the moment of diagnosis increased by 2% and amounted to 56.3% in 2021. The main task facing the oncological service is to reduce the mortality of the population from cancer pathology. The ways to solve it lie in the active development of the preventive

direction of cancer control, close cooperation with the primary health care unit, in which primary medical care should be reoriented to the predominantly preventive direction.

Keywords: oncological service, Republic of Mordovia, malignant neoplasms, morbidity, mortality.

For citation: For citation: Pligina E. V., Semeleva E. V. Organization of the oncological service of the Republic of Mordovia // Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 45-48. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.008

Злокачественные новообразования (ЗНО) — один из сложных медико-социальных вызовов современному обществу. Высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности, сложности диагностики, необходимость проведения массовых профилактических мероприятий, сложное и дорогостоящее лечение относят ЗНО к числу социально значимых проблем современного общества. Онкологические заболевания занимают основные позиции среди причин снижения потенциала здоровья населения в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется около 9 млн новых случаев ЗНО [1, 2].

ЗНО являются одной из основных причин смертности в мире, которая в 2020 г. оборвала жизни около 10 млн человек, или каждого шестого умершего [3, 4]. Высокие показатели смертности от ЗНО считаются одной из отрицательных тенденций в динамике состояния здоровья населения РФ. Онкологические заболевания занимают второе место среди причин смертности населения.

Большая смертность от ЗНО обусловлена следующими факторами:

- особенности образа жизни населения;
- высокая распространенность поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний;
- изменение возрастной структуры населения с увеличением в популяции доли старших возрастных групп;
- поздняя обращаемость граждан за медицинской помощью;
- недостаточная выявляемость новообразований на ранних стадиях;
- дефекты маршрутизации пациента с выявленным онкологическим заболеванием или подозрением на него.

Более половины смертей населения трудоспособного возраста в РФ приходится на заболевания из группы предотвратимой смертности, а треть — на предотвратимые причины, которые зависят от первичной и вторичной профилактики, а также качества оказываемой медицинской помощи [5].

Целью исследования является анализ организации онкологической помощи населению Республики Мордовия, динамики заболеваемости, смертности населения от ЗНО.

Материалы и методы исследования

В данной работе использованы статистические данные Мордовиястат (территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия). Методы анализа: статистический, аналитический, исторический.

Результаты и обсуждение

Структура онкологической службы в Республике Мордовия представлена ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер», 20 первичными и 5 межрайонными онкологическими кабинетами на базе центральных районных больниц и 4 центрами амбулаторной онкологической помощи. Помощь онкологически больным детям оказывается в отделении детской онкологии на базе ГБУЗ Республики Мордовия «Детская республиканская клиническая больница».

Медицинскую помощь онкологические больные получают на всех уровнях ее оказания. Ключевым моментом раннего выявления ЗНО является работа врачей первичного звена, в том числе в смотровых кабинетах.

За 2021 г. по Республике Мордовия зарегистрировано 3625 новых случаев ЗНО, что на 739 пациентов меньше, чем в 2019 г. (2019 г. — 4364 чел.). Прирост показателя заболеваемости в 2021 г. по сравнению с 2020 г. составил 4,1% (рис. 1).

Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями за 3-летний период уменьшился на 15,2% и составил в 2021 г. 465,4 на 100 тыс. населения (2019 г. — 548,6 на 100 тыс. населения).

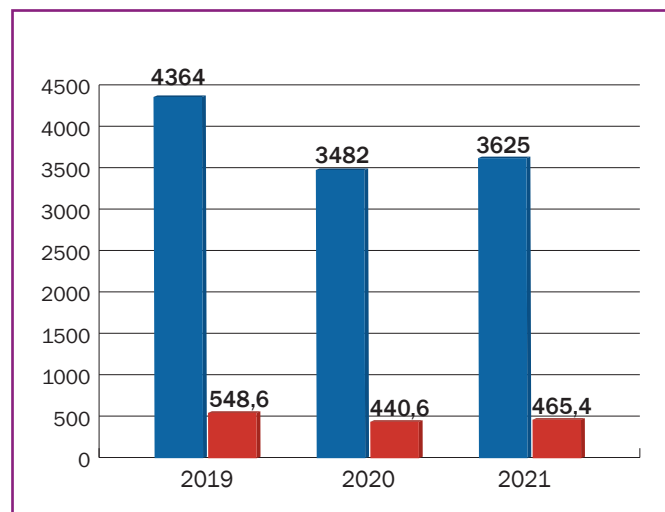


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными образованиями [статистические данные Мордовиястат — Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия <https://mrd.gks.ru>, материалы коллегии Министерства здравоохранения Республики Мордовия <http://minzdravrm.ru>] / Incidence of malignant neoplasms [statistical data of Mordoviastat — Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic of Mordovia <https://mrd.gks.ru>, materials of the Board of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia <http://minzdravrm.ru>]

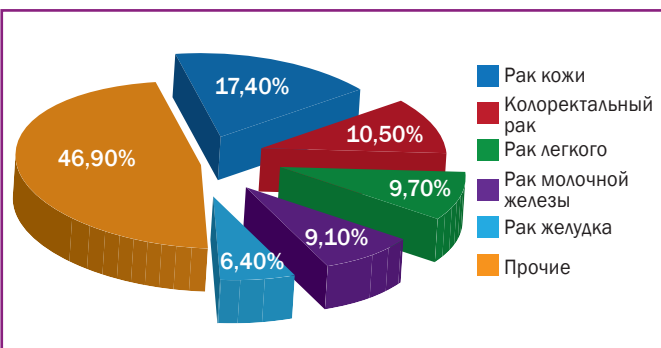


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Мордовия в 2021 г. [статистические данные Мордовиястат — Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия <https://mrd.gks.ru>, материалы коллегии Министерства здравоохранения Республики Мордовия <http://minzdravrm.ru>] / The structure of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Mordovia in 2021 [statistical data of Mordoviyastat — Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic of Mordovia <https://mrd.gks.ru>, materials of the Board of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia <http://minzdravrm.ru>]

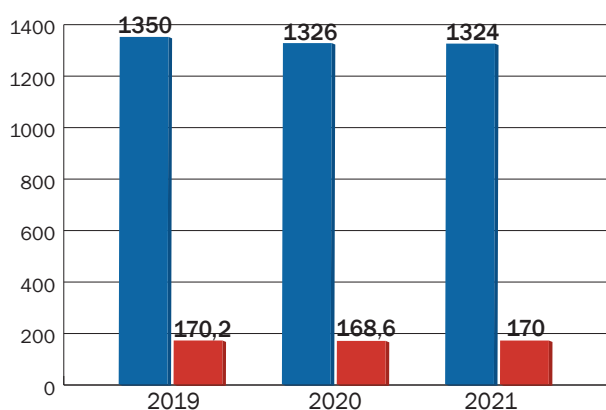


Рис. 3. Смертность от злокачественных новообразований [статистические данные Мордовиястат — Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия <https://mrd.gks.ru>, материалы коллегии Министерства здравоохранения Республики Мордовия <http://minzdravrm.ru>] / Mortality from malignant neoplasms [statistical data of Mordoviyastat — Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic of Mordovia <https://mrd.gks.ru>, materials of the Board of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia <http://minzdravrm.ru>]

Основными локализациями в структуре заболеваемости ЗНО населения Республики Мордовия в 2021 г. являются: кожа — 17,4%, кишечник — 10,5%, легкие — 9,7%, молочная железа — 9,1%, желудок — 6,4% (рис. 2).

Выявляемость больных на ранних стадиях ЗНО (I-II стадия) по Республике Мордовия в 2021 г. составила 60,1% (2019 г. — 58,6%).

За период с 2019 по 2021 г. отмечается снижение смертности от ЗНО как в абсолютных цифрах, так и на 100 тыс.

населения. По данным Мордовиястат за 12 месяцев 2021 г. зарегистрировано 1324 случая смерти от ЗНО (2019 г. — 1350). Показатель смертности снизился на 0,1% с 170,2 в 2019 г. до 170,0 на 100 тыс. населения в 2021 г. (рис. 3).

Основными причинами смертности от злокачественных новообразований населения Республики Мордовия в 2021 г. являются: рак легкого — 18,9%, колоректальный рак — 13,3%, рак желудка — 10%, молочной железы — 7,7%, поджелудочной железы — 6,4% (рис. 4).

Важным показателем работы онкологической службы является летальность больных на первом году с момента установления диагноза, которая напрямую зависит от показателя ранней диагностики. В связи с улучшением диагностики ЗНО на ранних стадиях наблюдается снижение данного показателя. Показатель летальности в течение 1 года с момента установления диагноза ЗНО снизился на 2% — с 19,8% в 2019 г. до 19,6% в 2021 г.

С 2019-го по 2021 г. доля больных, состоящих на диспансерном учете 5 и более лет с момента установления диагноза, увеличилась на 2% (с 54,3% в 2019 г. до 56,3% в 2021 г.).

В республике функционируют центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5», ГБУЗ РМ «Поликлиника № 4», ГБУЗ РМ «Краснослободская ЦРБ», ГБУЗ РМ «Комсомольская ЦРБ». Основными их функциями являются ранняя диагностика, лекарственная терапия в дневном стационаре и диспансерное наблюдение за онкологическими пациентами. За 2021 г. на базе ЦАОП принято 15 982 пациента, что на 12 088 человек больше, чем в 2020 г. (3894). Пролечено в дневном стационаре 598 пациентов, что на 430 человек больше, чем в 2020 г. (430).

В соответствии с Указами Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических зада-

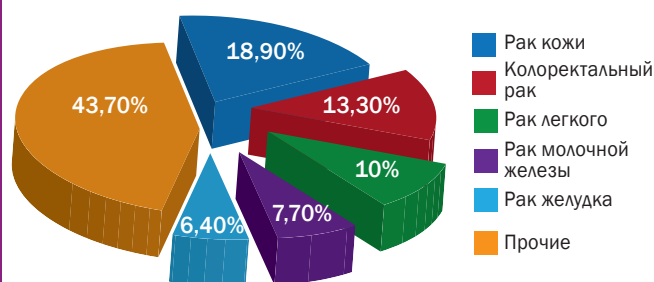


Рис. 4. Структура смертности от злокачественных новообразований в Республике Мордовия в 2021 г. [статистические данные Мордовиястат — Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия <https://mrd.gks.ru>, материалы коллегии Министерства здравоохранения Республики Мордовия <http://minzdravrm.ru>] / The structure of mortality from malignant neoplasms in the Republic of Mordovia in 2021 [statistical data of Mordoviyastat — Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic of Mordovia <https://mrd.gks.ru>, materials of the Board of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia <http://minzdravrm.ru>]

чах развития РФ на период до 2024 года» и от 21.07.2020 г. № 474 «О национальных целях развития РФ на период до 2030 года» реализуется Национальный проект «Здравоохранение». В рамках федерального проекта в 2019 г. в Республике Мордовия разработана и утверждена региональная программа «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающая реализацию комплекса мер, направленных на совершенствование профилактики и раннего выявления ЗНО, на повышение эффективности диагностики и лечения ЗНО, повышение доступности высокотехнологичных методов лечения для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Выводы

Основной задачей, стоящей перед онкологической службой, является снижение смертности населения от онкологической патологии. Пути ее решения лежат в интенсивном развитии профилактического направления противораковой борьбы, тесном взаимодействии с первичным звеном здравоохранения, в котором первичная медицинская помощь должна быть переориентирована на преимущественно профилактическое направление [6].

Выявлению ЗНО на ранней (I-II) стадии заболевания способствует проведение диспансеризации населения и профилактических медицинских осмотров. Диспансеризацию следует рассматривать как вид медицинской помощи не только профилактической, но и лечебной направленности. Диспансеризация, выполненная качественно и в полном объеме, способствует снижению показателей заболеваемости и влияет на предотвращение преждевременной смертности населения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. De Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // *Lancet Global Health*. 2020; 8 (2): 180-190.
2. Муханова И. Ф. Организация онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями в Российской Федерации // *Оренбургский медицинский вестник*. 2017; 1 (17): 64-67.
[Mukhanova I. F. Organization of oncological care for patients with malignant neoplasms in the Russian Federation // *Orenburg Medical Bulletin*. 2017; 1 (17): 64-67.]
3. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020; <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Wild C. P., Weiderpass E., Stewart B. W. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020.
5. Александрова Л. М., Старинский В. В., Каприн А. Д. и др.

Профилактика онкологических заболеваний как основа

взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // *Исследования в практике и медицине*.

2017; 4 (1): 74-80.

[Alexandrova L. M., Starinsky B. B., Kaprin A. D., et al. Prevention

of oncological diseases as the basis for the interaction of the oncological service with the primary health care // *Research in practice and medicine*. 2017; 4 (1): 74-80.]

6. Assessing national capacity for the prevention and control of

noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization. 2020.

Сведения об авторах:

Плигина Екатерина Владимировна, к.м.н., старший

преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, 68; pliginaev@mail.ru

Семелева Елена Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая

кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Национальный

исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, 68; shtanina37@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Pligina, MD, Senior lecturer of the Department of Public Health and Healthcare Organization at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia; pliginaev@mail.ru

Elena V. Semeleva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Health Organization at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia; shtanina37@mail.ru

Поступила/Received 27.10.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022

Особенности соматической патологии у пациентов с псориазом в условиях Приаралья

З. И. Ахмеджанова¹, doc.zulfiya@bk.ru

Г. У. Жанабаева², gulya_zhanabaeva@mail.ru

К. А. Мулдабекова³, kamila.muldabekova@mail.ru

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан; 100060, Узбекистан, Ташкент, ул. Яхёё Гулямова, 74

² Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Нукус; 230100, Узбекистан, Республика Каракалпакстан, Нукус, ул. Найман, 3

³ Ташкентский фармацевтический медицинский институт; 100015, Узбекистан, Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбек, 45

Резюме. Несмотря на большое число исследований в мире, изучение особенностей течения псориаза остается актуальным. В условиях Приаралья такие исследования особенно востребованы в связи с большей хронизацией процесса и повышением процента инвалидности среди этой категории пациентов. В статье проведен анализ клинических форм, сезонности обострений, сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, проживающих в Приаралье, на основании наблюдения и анализа данных 135 больных, получавших стационарное лечение в Республиканском КВД, г. Нукус, Республика Каракалпакстан. Возраст пациентов был от 15 до 70 лет. Установлено, что прогрессирующая стадия псориаза регистрировалась у 90% пациентов, у оставшихся 10% – стационарная. Поражение ногтевых пластинок наблюдалось у 16% больных псориазом. В клиническом отношении вульгарная форма выявлена у 89% пациентов, артропатическая – у 34%, ладонно-подошвенная форма – у 3%, экссудативная – у 1,5%, себорейная – у 1,5%, эритродермия – у 6%. Сопутствующая соматическая патология выявлена у 66% пациентов. В структуре соматической патологии больных псориазом в общей группе доминируют заболевания органов пищеварения и костной системы, патология сердечно-сосудистой системы выявлена в меньшей степени. В группе старшего возраста распространенность патологии сердечно-сосудистой системы повышается до 36%. У мужчин встречались сопутствующие заболевания костной системы в 25%, органов пищеварения – в 24%, сердечно-сосудистой системы – в 9% случаев. У женщин выявлялись сопутствующие заболевания органов пищеварения в 19%, эндокринной – в 3% и мочеполовой системы – в 7% случаев. Частое обострение псориаза характерно для смешанного типа (44%). Псориаз является системным заболеванием, на течение которого влияет нарушение работы всех систем организма. Полученные нами данные выявили большой процент сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, проживающих в условиях Приаралья, что диктует необходимость пересмотра возможностей терапии данных больных с учетом сопутствующей патологии и персонализации лечения.

Ключевые слова: псориаз, сопутствующая патология, заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной, костно-мышечной и других систем, сезонность, коморбидность, Приаралье.

Для цитирования: Ахмеджанова З. И., Жанабаева Г. У., Мулдабекова К. А. Особенности соматической патологии у пациентов с псориазом в условиях Приаралья // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.009

Features of somatic pathology with psoriasis in the conditions of the Aral Sea region

Zulfiya I. Akhmedzhanova¹, doc.zulfiya@bk.ru

Gulash U. Zhanabayeva², gulya_zhanabaeva@mail.ru

Kamila A. Muldabekova³, kamila.muldabekova@mail.ru

¹ Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan; 74 Yahye Gulyamova str., Tashkent, 100060, Uzbekistan

² Republican Skin and Venereological Dispensary of Nukus; 3 Naiman str., Nukus, Republic of Karakalpakstan, 230100, Uzbekistan

³ Tashkent Pharmaceutical Medical Institute; 45 Aibek str., Mirabad district, Tashkent, 100015, Uzbekistan

Abstract. Despite the large number of studies in the world, the peculiarities of the course of psoriasis remain relevant. In the conditions of the Aral Sea region they are especially in demand due to the great chronicity of the process and increased percentage of disability among this category of patients. The analysis of clinical forms, seasonality of exacerbations, concomitant pathology in patients with psoriasis living in the Aral Sea region is carried out in this article based on the observation and data analysis of 135 patients who received hospital treatment in the Republican CVD, Nukus, Republic of Karakalpakstan. The age of the patients ranged from 15 to 70 years old. It was found that progressive stage of psoriasis was registered in 90% of patients, in 10% of patients – stationary stage. Affection of nail plates

was observed in 16% of patients with psoriasis. According to clinical form the vulgar form was revealed in 89% of patients, arthropathic – in 34% of patients, palm plantar form – in 3%, exudative – in 1.5%, seborrheic – in 1.5%, erythroderma – in 6%. Concomitant somatic pathology was detected in 66% of patients. In the structure of somatic pathology of psoriasis patients in the general group the diseases of digestive organs and bone system prevail, pathology of cardiovascular system is revealed to a lesser degree. Cardiovascular system pathology increased up to 36% in the older group. In men there were more often concomitant diseases of bone system in 25% of cases, of digestive organs in 24%, of cardiovascular system in 9%. In women, concomitant diseases of the digestive organs were more frequent in 19% of cases, of the endocrine system in 3%, and of the genitourinary system in 7%. Frequent exacerbation of psoriasis is characteristic for mixed type 44%. Psoriasis is a systemic disease, the course of which is influenced by disturbances in all body systems. The data we obtained revealed a large percentage of concomitant pathology in patients with psoriasis living in the Aral Sea region, which dictates the need to review the therapy options for these patients, taking into account the concomitant pathology and personalization of treatment.

Keywords: psoriasis, concomitant pathology, diseases of the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, musculoskeletal and other systems, seasonality, comorbidity, Aral Sea region.

For citation: Akhmedzhanova Z. I., Zhanabayeva G. U., Muldabekova K. A. Features of somatic pathology with psoriasis in the conditions of the Aral Sea region // *Lechaschi Vrach.* 2023; 1 (26): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.009

Псориаз является мультифакториальным, иммуноассоциированным заболеванием, которое характеризуется ускоренной пролиферацией эпидермоцитов. По данным литературы псориазом страдают около 3-5% населения мира [1-3]. При псориазе возникает дисбаланс иммунных реакций, что приводит к различным патологическим изменениям [4]. Ведущими провоцирующими факторами, оказывающими влияние на распространенность псориаза, являются возраст, пол, различные инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, грибковая инфекция), определенные эндокринные факторы, сопутствующие заболевания, психоэмоциональный стресс, прием различных лекарственных средств [5, 6]. В некоторых работах было отмечено существование тесной ассоциативной связи псориаза с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД) [7]. Пусковыми механизмами возникновения и обострения псориаза могут быть функциональные нарушения нервной системы, стрессовые состояния, нервно-психическая травма, длительное напряжение. Н. Themans и соавт. [8] при электронно-микроскопическом исследовании биопсированной слизистой оболочки тонкой кишки обнаружили атрофию ворсинок, частичную и тотальную дегенерацию эпителиальных клеток, лимфоцитарную инфильтрацию, дезинтеграцию эндоплазматической ретикулярной ткани.

Целью данного исследования было провести анализ сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, проживающих в Приаралье.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ распространенности и клинического течения псориаза среди обратившихся за дерматологической помощью в кожно-венерологиче-

ский диспансер (КВД) города Нукуса Республики Каракалпакстан (РК) 135 больных в возрасте от 15 до 70 лет, получавших стационарное лечение. Был определен возрастной аспект, половые особенности больных, сопутствующая патология и ее влияние на течение основного заболевания. Осмотр и обследование больных псориазом дополнялись данными медицинской документации. Все обследованные сдавали общеклинические анализы, всем проводились консультации узких специалистов. В качестве основных методов исследования использовались клинический, лабораторный и статистический.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки среди всего населения, обратившегося за дерматологической помощью в КВД города Нукуса, составил 27,4%, из них удельный вес псориаза составил 12,9%. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 135 пациентов с различными формами псориаза (84 [62%] мужчины и 51 [38%] женщина) в возрасте от 15 до 70 лет. Средний возраст больных составил 44 года. При этом средний зарегистрированный возраст у мужчин был 46 лет, у женщин – 41 год. Длительность заболевания колебалась от 1 месяца до 35 лет. Прогрессирующая стадия псориаза регистрировалась у 122 пациентов (90%), стационарная – у 13 (10%). Поражение ногтевых пластинок наблюдалось у 22 (16%) больных псориазом. По клиническим особенностям вульгарная форма выявлена у 120 пациентов (89%), артропатическая – у 46 (34%), ладонно-подошвенная – у 4 (3%), экссудативная – у 2 (1,5%), себорейная – у 2 (1,5%), эритродермия – у 8 (6%) больных. Сезонность рецидивов псориаза в осенне-зимний период отмечалась

у 46 (34%) пациентов, в летний – у 30 (22%). Неопределенный (смешанный) тип сезонности обострений выявлен у 59 (44%) пациентов, что частично согласуется с наблюдениями К. Я. Терешина с соавторами в Хабаровском крае, где у 3,6% пациентов обострения псориаза возникали два раза в год в межсезонные периоды (зима – весна, осень – зима). Неопределенный тип течения псориаза отмечался у 1,3% пациентов [9].

В результате проведенного нами анализа была зарегистрирована сопутствующая соматическая патология у 89 (66%) пациентов. Наиболее часто наблюдалась патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 59 (44%) и костной системы – у 46 (34%) больных. В то время как, по данным Л. А. Юсуповой с соавторами, у наблюдаемых ими пациентов с псориазом преобладала патология сердечно-сосудистой системы (ССС) в 40,2%, а заболеваний костной системы и ЖКТ было значительно меньше (11,2% и 37,4% соответственно) [10].

Среди заболеваний органов пищеварительного тракта у пациентов наиболее часто наблюдался хронический холецистит (54%) и хронический гепатит (46%). Заболеваний ЖКТ зарегистрировано у мужчин больше, чем у женщин, – 33 (25%) и 26 (19%) соответственно.

Среди заболеваний костной системы, которые были выявлены у 46 (34%) больных, наиболее часто наблюдался артрит – у 34 (25%) мужчин и 12 (9%) женщин.

Анализ результатов показал, что у 21 (16%) пациента с псориазом была выявлена патология ССС, среди которой чаще наблюдались гипертоническая болезнь (86%) и ишемическая болезнь сердца (14%). Половые различия распределялись следующим образом: 12 (9%) мужчин и 9 (7%) женщин. По литературным данным наблюдается коморбидность сердечно-сосудистой и костной патологии у пациентов

с псориазом, что наблюдалось и в наших исследованиях [11-14].

Заболевания органов мочеполовой системы были выявлены у 19 (14%) больных, причем у женщин чаще всего наблюдались пиелонефрит и цистит — 11 (8%), а у мужчин — хронический простатит — 8 (6%).

Среди патологии эндокринной системы СД был обнаружен у 5 (4%) больных, из них 4 (3%) женщины и 1 (1%) мужчина.

Интересно отметить, что у 6% больных псориаз ассоциировался с другой кожной патологией. Аллергический дерматит был выявлен у 15 (11%), атопический дерматит — у 12 (9%), витилиго — у 5 (4%) пациентов (рис. 1).

В результате анализа полученных данных обнаружилось, что у мужчин чаще встречаются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и костной системы, в то время как у женщин чаще выявляется коморбидность со стороны органов пищеварения, мочеполовой и эндокринной системы (рис. 2).

Псориаз занимает одно из ведущих мест в патологии кожи при анализе диагнозов обратившихся в Республиканский КВД г. Нукуса. У обследованных пациентов наиболее часто встречалась патология органов пищеварения, костной и сердечно-сосудистой систем. Псориаз

не существует изолированно, а протекает на фоне соматической патологии, которая негативно влияет на течение основного заболевания, ухудшая прогноз и приводя к осложнениям, что следует учитывать при составлении плана лечения. Проведенные клинические наблюдения показали, что возникновение или обострение псориаза связано с обострением имеющегося сопутствующего заболевания. Это подчеркивает значимость выявления сопутствующей соматической патологии при различных формах данного заболевания.

Клинический случай № 1

В подтверждение результатов проведенных исследований приводим пример клинического наблюдения пациентки Ш., 2007 года рождения, проживающей в Нукусе. Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от первой беременности. Роды произошли в срок. Со слов матери, беременность протекала без особенностей. Мать девочки плохо идет на контакт, вспыльчива, конфликтна. Со слов родственников, больная Ш. проживает в удовлетворительных материально-бытовых условиях, страдает псориазом с пятилетнего возраста, когда впервые на коже разгибательных поверхностей рук и ног появились эле-

менты розового цвета с шелушением. Вирусным гепатитом, туберкулезом не болела, алергоанамнез, наследственность не отягощены. Вредных привычек не имеет. В июне 2020 г. на фоне очередного ухудшения состояния был обнаружен СД.

Постепенно патологический процесс распространился на кожу туловища, головы, ягодиц, нижних конечностей.

Течение заболевания непрерывно-рецидивирующее, с обострениями несколько раз в год, не связанное с сезоном. Начало заболеваний ни с чем не связывает. Неоднократно лечилась амбулаторно и в стационаре Республиканского КВД Нукуса. В 2021 г. получала стационарное лечение в Эндокринологическом диспансере РК г. Нукус с диагнозом: «Сахарный диабет 1 типа, тяжелая форма, в стадии декомпенсации. Осложнения: диабетическая нефропатия в фазе протеинурии». С июня 2020 г. болеет СД. Принимает инсулинотерапию. Гликемический профиль: 14,6-16,3-15,1 ммоль/л. Сахар в крови: 14,0-13,6-13,6-13,2-12,2 ммоль/л. Общий анализ мочи: удельный вес: 1035-1034-1037-1032. Сахар: 3%-2,8%-3%-3%; белок: 0,033%-0,033%-0,033%-0,033%. Суточная глюкозурия в 4 порциях: 200-1032-2,8%-5,6; 400-1035-2,5%-10,0; 300-1031-2,8%-8,4; 300-1033-2,3%-6,9. Осмотр нефролога: «Диабетическая нефропатия в фазе протеинурии». УЗИ внутренних органов: признаки гидронефроза 1-2 ст.

Status praesens: общее состояние больной удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела — 36,6 °С. Телосложение нормостеническое. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Дыхание через нос свободное. Аускультативно: в легких везикулярное дыхание. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД — 110/70 мм рт. ст., пульс — 78 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, слегка обложен налетом, слизистая полости рта розового цвета, миндалины не увеличены, десны без воспалительных явлений, не кровоточат. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Подмышечные и паховые лимфоузлы незначительно увеличены, уплотнены в виде сетчатого тяжа.

Описание кожно-патологического процесса

На момент осмотра кожно-патологический процесс носит подостро-

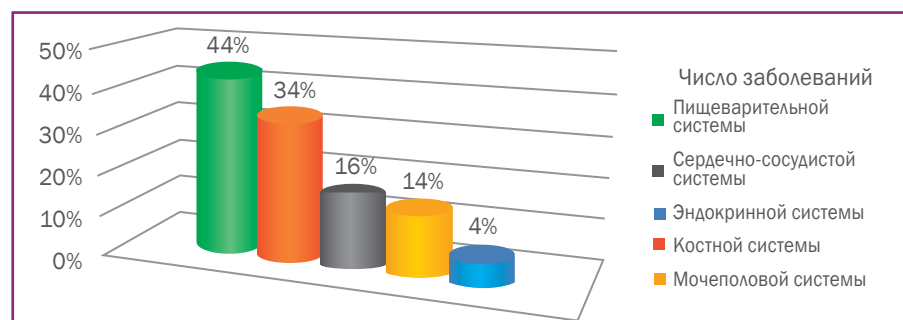


Рис. 1. Сопутствующая соматическая патология у больных псориазом [составлено авторами] / Concomitant somatic pathology in patients with psoriasis [compiled by the authors]

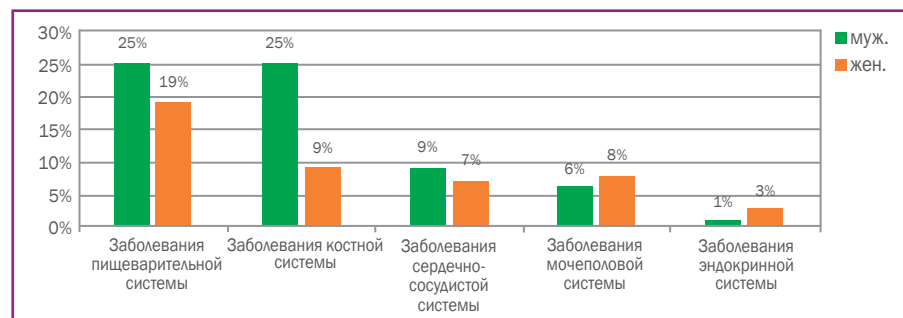


Рис. 2. Гендерные различия соматической патологии у пациентов с псориазом [составлено авторами] / Gender differences in somatic pathology in patients with psoriasis [compiled by the authors]



Рис. 3. Пациентка Ш., 15 лет, папулы, бляшки, покрытые серебристо-белыми чешуйками [составлено авторами] / Patient Sh., 15 years old, papules, plaques covered with silvery-white scales [compiled by the authors]



Рис. 4. Пациент А., 58 лет, в области туловища крупнопластинчатое шелушение по всему кожному покрову [составлено авторами] / Patient A., 58 years old, large-lamellar peeling all over the skin in the trunk area [compiled by the authors]



Рис. 5. Пациент А., 58 лет, когтеобразное изменение конфигурации пальцев рук, артриты дистальных межфаланговых суставов [составлено авторами] / Patient A., 58 years old, "claw-like" change in the configuration of the fingers, arthritis of the distal interphalangeal joints [compiled by the authors]



Рис. 5. Пациент А., 58 лет, суставы стоп увеличены в объеме, конфигурация изменена [составлено авторами] / Patient A., 58 years old, the joints of the feet are enlarged in volume, the configuration is changed [compiled by the authors]

спалительный, распространенный и симметричный характер. Локализуется в основном на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, на крестце и боковых поверхностях туловища. Элементами поражения являются папулы, бляшки, покрытые серебристо-белыми чешуйками, и многочисленные корки серовато-желтого цвета, по периферии — венчики эритемы, свободные от шелушения. При поскабливании по Броксу псориазные феномены «стеаринового пятна», «терминальной пленки», «кровавой росы» позитивны. Отмечается изоморфная реакция (феномен Кебнера). На момент начала лечения индекс PASI колеблется в пределах от 12,6 до 13,7 единицы (рис. 3).

Лабораторные исследования. Общий анализ крови: Hb — 103,1 г/л; эритроциты — $3,4 \times 10^{12}$ /л, ЦП — 0,8, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, сегментоядерные — 56%, эозинофилы — 4%, моноциты — 7%, лимфоциты — 33%, скорость оседания эритроцитов — 4 мм/час. Общий анализ мочи: белок — 0,099%, относительная плотность — 1012, плоский эпителий — 3-5 в поле зрения; лейкоциты — 18-25 в поле зрения. Общий анализ кала: яйца глист не обнаружены.

Биохимический анализ крови: общий белок — 7,4 г/л, мочевины — 7,9 ммоль/л, креатинин — 76,9 ммоль/л, глюкоза — 6,5 ммоль/л.

На основании клинико-анамнестических данных и проведенного обследования больной выставлен диагноз: «Псориаз. Распространенная форма. Прогрессирующая стадия. Смешанный тип». Сопутствующие диагнозы: Сахарный диабет 1Б типа. Анемия I ст. тяжести.

По поводу основного заболевания проводилась терапия:

- тиосульфат натрия (30%) — 10 мл, внутривенно, ежедневно, № 10;
- витамин В (комплекс) — 2,0 мл, внутримышечно, ежедневно, № 5;
- таблетки лоратадин — по 10 мг на ночь, № 10;
- Лакто-джи — по 1 капсуле 2 раза в день, № 10;
- гепатопротекторы;
- наружно — мазь Дипросалик;
- инсулинотерапия.

Данное клиническое наблюдение показывает, как сопутствующая патология (СД) ухудшает течение основного заболевания. Несмотря на многократное лечение амбулаторно и в стационаре, в течение нескольких лет кожно-патологический процесс не может достичь ремиссии, тяжесть заболевания усугубляется, приводит к инвалидности.

Клинический случай № 2

Пациент А., 58 лет, проживающий в РК. Поступил в дерматологическое отделение 08.02.2022 г. с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, боли в плечевом и локтевом суставах, суставах стоп и кистей (голеностопные, плюсне-фаланговые, межфаланговые суставы стопы, лучезапястные, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кисти) с обеих сторон. Пациент отмечал утреннюю скованность, патологическую подвижность в области дистальных межфаланговых суставов пяти пальцев кистей, общую слабость.

Из анамнеза: считает себя больным с 25 лет, когда впервые появились псориазные папулы и бляшки на коже

волосистой части головы и на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. Наследственность отягощена, данная патология имеется у отца и брата. Не курит, алкоголь не употребляет. Из перенесенных заболеваний — ОРЗ. Аллергических реакций на пищевые продукты и лекарственные препараты не отмечает.

При осмотре: рост — 164 см, масса тела — 61 кг. Артериальное давление — 130/90 мм рт. ст. на обеих руках.

Спустя 5 лет от начала заболевания присоединились боли в суставах. С этого времени количество обострений увеличилось с постепенным усилением артропатического компонента — воспалительных изменений и боли в области суставов кистей и колен. В связи с этим проходил лечение в стационаре КВД г. Нукус, проводилась традиционная терапия с применением гормонов, которая не давала ощутимого эффекта. Со слов больного, появилась «сосискообразная» деформация пальцев, они были гиперемизированы, с цианотичным оттенком. Впоследствии (в течение года)

появились боли и припухлость голеностопных, а затем коленных и локтевых суставов. Больному был установлен диагноз: «Псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия. Смешанный тип. Осложнение: псориатическая артропатия». Базисная терапия ревматоидного артрита не была назначена в связи с тяжестью основного заболевания. Больной отмечал ухудшение течения кожного процесса, усиление болей, вовлечение новых суставов, появление субфебрильной температуры несколько раз в год. Несколько лет назад стал замечать патологическую подвижность в области дистальных межфаланговых суставов мизинцев кистей. Пациенту установили II группу инвалидности.

Постоянно принимает преднизолон (5 мг).

Описание кожно-патологического процесса

Поражен весь кожный покров, особенно выражены проявления заболевания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожа имеет красновато-синюшный цвет с застойным компонентом, особенно в области дистальных отделов конечностей. В области туловища, верхних и нижних конечностей кожа значительно инфильтрирована, утолщена, горячая на ощупь, с трудом собирается в складку. Отмечается обильное крупнопластинчатое шелушение по всему кожному покрову в виде легко отделяющихся серовато-желтых чешуек, обильно осыпающихся с кожного покрова при раздвигании больного (рис. 4). Коленные и локтевые суставы увеличены в объеме, выявляется болезненность при активных и пассивных движениях в них. Наблюдаются «когтеобразное» изменение конфигурации обеих кистей и пальцев рук, артриты дистальных межфаланговых суставов (рис. 5). Все суставы стоп и кистей увеличены в объеме (рис. 6). Патологическая подвижность в области дистальных межфаланговых суставов всех пальцев кистей. Ногтевые пластины на руках и ногах желтого оттенка, имеются гиперкератоз. У пациента на момент начала лечения выраженный кожный процесс, индекс PASI — 19 баллов.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/л$; Hb — 125 г/л; цветовой показатель — 1,0; лейкоциты — $5,1 \times 10^9/л$ (сегментарные — 71%, лимфоциты — 29%, моноциты — 7%); СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи: белок отсутствует, относительная плотность — 1010, лейкоциты — 3-5% в поле зрения, соли — мочевая кислота. Анализ кала: яйца гли-

стов не обнаружены. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 18,6 ммоль/л, прямой — 4,8 ммоль/л, непрямой — 13,8 ммоль/л, тимоловая проба — 2,8, общий белок — 7,5 г/л, глюкоза — 7,5 ммоль/л. Ультразвуковое исследование внутренних органов: эхо-признаки хронического холецистита и повышенная эхогенность печени.

Диагноз: «Псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия». Сопутствующий диагноз: «Хронический гепатохолецистит. Хронический гастрит». Осложнения: «Псориатическая артропатия. Гормонозависимость. Псориатическая ониходистрофия».

Данное наблюдение показывает быстрое прогрессирование заболевания с возникновением осложнений на фоне сопутствующей коморбидной патологии и некорректного лечения.

Выводы

1. Проведенное исследование выявило большой процент сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, проживающих в условиях Приаралья (до 70% в старшей возрастной группе).

2. В структуре соматической патологии у пациентов с псориазом преобладают заболевания органов пищеварения (44%), костной системы (34%), ССС (16%), с возрастом наблюдается их увеличение до 36%.

3. При этом у мужчин часто встречались сопутствующие заболевания костной системы (25%), органов пищеварения (24%) и ССС (9%), в то время как у женщин часто выявлялись сопутствующие заболевания органов пищеварения (19%), эндокринной (3%) и мочеполовой (7%) системы.

4. Полученные результаты диктуют необходимость пересмотра терапии, проводимой данной категории пациентов с учетом сопутствующей патологии, коморбидности и персонализации лечения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Асхаков М. С. Полигенные болезни кожи с наследственным предрасположением // Вестник молодого ученого. 2013; 1 (3): 49-51. [Askhakov M. S. Polygenic skin diseases with hereditary predisposition // Vestnik molodogo uchenogo. 2013; 1 (3): 49-51.]
2. Асхаков М. С. Псориаз: особенности течения и терапии // Вестник молодого ученого. 2016; 2 (13): 17-21. [Askhakov M. S. Psoriasis: features of the course

and therapy // Vestnik molodogo uchenogo. 2016; 2 (13): 17-21.]

3. Чеботарев В. В., Асхаков М. С. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 680 с. [Chebotarev V. V., Askhakov M. S. Dermatovenereology. M.: GEOTAR-Media, 2016. P. 680.]
4. Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Бакулев А. Л. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. 59 с. [Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L. i dr. Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriasis. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. M., 2015. P. 59.]
5. Мазуров В. И. Болезни суставов. Рук-во для врачей. СПб: Спец. Лит, 2008. 408 с. [Mazurov V. I. Diseases of the joints. Handbook for doctors. SPb: Spets. Lit, 2008. P. 408.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Зульфия Исмаиловна Ахмеджанова, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунитета Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан; 100060, Узбекистан, Ташкент, ул. Яхёё Гулямова, 74; doc.zulfiya@bk.ru

Гулаш Усеновна Жанабаева, дерматовенеролог высшей категории Республиканского кожно-венерологического диспансера г. Нукус; 230100, Узбекистан, Республика Каракалпакстан, Нукус, ул. Найман, 3; gulya_zhanabaeva@mail.ru

Камила Алпамысовна Мулдабекова, студентка 2-го курса факультета Общей фармации Ташкентского фармацевтического медицинского института; 100015, Узбекистан, Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбек, 45; kamila.muldabekova@mail.ru

Information about the authors:

Zulfiya I. Akhmedzhanova, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Physiology of Immunity at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan; 74 Yahye Gulyamova str., Tashkent, 100060, Uzbekistan; doc.zulfiya@bk.ru

Gulash U. Zhanabayeva, dermatovenereologist of the highest category of the Republican Skin and Venereological Dispensary of Nukus; 3 Naiman str., Nukus, Republic of Karakalpakstan, 230100, Uzbekistan; gulya_zhanabaeva@mail.ru

Kamila A. Muldabekova, 2nd year student of the Faculty of General Pharma at the Tashkent Pharmaceutical Medical Institute; 45 Aibek str., Mirabad district, Tashkent, 100015, Uzbekistan; kamila.muldabekova@mail.ru

Поступила/Received 18.02.2022

Принята в печать/Accepted 25.03.2022

Аллергические заболевания и беременность

А. В. Клеменов, ORCID: 0000-0002-3403-0713, klemenov_av@list.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Резюме. Аллергические реакции достаточно широко распространены у беременных. Наиболее частыми проявлениями аллергической реакции во время беременности являются: со стороны респираторного тракта – аллергический ринит и бронхиальная астма, со стороны кожи и подкожной клетчатки (аллергодерматозы) – крапивница, ангионевротический отек, атопический дерматит. Как правило, аллергия не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает воздействия на аллергический процесс, однако аллергические реакции у беременных могут вызывать трудности, связанные с подбором фармацевтических препаратов. В статье обсуждаются практические вопросы ведения беременных с аллергическими заболеваниями. Уделяется внимание месту немедикаментозных методов: гипоаллергенной диете и энтеросорбентам при пищевой аллергии, применению спреев на основе солевых растворов при аллергическом рините. Медикаментозное ведение беременных, страдающих аллергическими заболеваниями, – компромисс между потенциальным неблагоприятным влиянием лекарственных препаратов на плод и течением беременности и последствиями неконтролируемого течения аллергии. При необходимости назначения антигистаминных средств во втором-третьем триместрах следует исходить из того, что к категории В по классификации Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) – «нет доказательств риска» относятся хлорфенирамин, ципрогептадин (Перитол), дифенгидрамин (Димедрол), хлоротрипеленамин (Супрастин), цетиризин (Зиртек, Цетрин), лоратадин (Кларитин), левоцетиризин (Ксизал). Противопоказан прием астемизола, терфенадина, Тавегила (клемастина) из-за тератогенного или фетотоксического эффекта, дезлоратадина и кетотифена ввиду их способности проникать через плаценту. Глюкокортикостероиды являются препаратами выбора при лечении тяжелых форм аллергических заболеваний у беременных. Назальные глюкокортикостероиды широко применяются при лечении среднетяжелого и тяжелого аллергического ринита. Ингаляционные глюкокортикостероиды занимают центральное место в качестве базисных средств при бронхиальной астме. Препаратом выбора является будесонид, имеющий наилучший профиль безопасности и располагающий наибольшей доказательной базой. При атопическом дерматите у беременных широко используются топические глюкокортикостероиды (Адвантан, Локоид, Элоком) в виде кремов и мазей. При необходимости назначения пероральных глюкокортикостероидов (генерализованная крапивница, ангионевротический отек, тяжелое обострение атопического дерматита) предпочтение отдается преднизолону. Категорически противопоказаны депонированные глюкокортикостероиды. Обсуждается также применение кромоглициевой кислоты, моноклональных антител, деконгестантов, бронхолитиков.

Ключевые слова: беременность, аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, фармакотерапия, глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, деконгестанты, лекция.

Для цитирования: Клеменов А. В. Аллергические заболевания и беременность // *Лечащий Врач*. 2023; 1 (26): 54-57. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.010

Allergic diseases and pregnancy

Aleksei V. Klemenov, ORCID: 0000-0002-3403-0713, klemenov_av@list.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950

Abstract. Allergic reactions are quite common in pregnant women. The most common manifestations of an allergic reaction during pregnancy are: from the respiratory tract – allergic rhinitis and bronchial asthma, from the skin and subcutaneous tissue (allergodermatosis) – urticaria, angioedema, atopic dermatitis. As a rule, allergies do not affect the course of pregnancy, and pregnancy does not affect the allergic process, however, allergic reactions in pregnant women can cause difficulties associated with the selection of pharmaceuticals. The article discusses practical issues of pregnant women with allergic diseases management. Attention is paid to the place of non-drug methods: hypoallergenic diet and enterosorbents for food allergies, the use of sprays based on saline solutions for allergic rhinitis. Medication management of pregnant women suffering from allergic diseases is a compromise between the potential adverse effect of medications on the fetus and the course of pregnancy and the consequences of uncontrolled allergy. If it is necessary to prescribe antihistamines in the second-third trimesters, it should be assumed that category B according to the FDA classification («no evidence of risk») includes chlorpheniramine, ciproheptadine (Peritol), diphenhydramine (Dimedrol), chlorotripelenamine (Suprastin), cetirizine (Zirtek, Cetrin), loratadine (Claritin), levocetirizine (Xizal). It is contraindicated to take astemizole, terfenadine, Tavegil (klemastin) because of the teratogenic or fetotoxic effect, desloratadine and ketotifen due to their ability to penetrate the placenta. Glucocorticosteroids are the drugs of choice in the treatment of severe forms of allergic diseases in pregnant women. Nasal corticosteroids are widely used in the treatment of moderate and severe aller-

gic rhinitis. Inhaled glucocorticosteroids occupy a central place as a basic means for bronchial asthma. The drug of choice is budesonide, which has the best safety profile and has the greatest evidence base. Topical glucocorticosteroids (Advantan, Locoid, Elokom) in the form of creams and ointments are widely used in atopic dermatitis in pregnant women. If it is necessary to prescribe oral glucocorticosteroids (generalized urticaria, angioedema, severe exacerbation of atopic dermatitis), prednisone is preferred. Deposited glucocorticosteroids are categorically contraindicated. The use of cromoglycic acid, monoclonal antibodies, decongestants, bronchodilators is also discussed. **Keywords:** pregnancy, allergy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, pharmacotherapy, corticosteroids, antihistamines, nasal decongestants, lecture.

For citation: Klemenov A. V. Allergic diseases and pregnancy // *Lechaschi Vrach*. 2023; 1 (26): 54-57. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.010

Аллергические реакции встречаются у беременных, по данным разных авторов, с частотой от 5% до 12% [1, 2]. Чаще всего речь идет о проявлениях аллергических заболеваний (АЗ), возникших до беременности, но возможна манифестация аллергии и в гестационный период [1].

Аллергия не является противопоказанием к беременности и рождению ребенка [2]. В идеале диагностика и лечение АЗ должны быть осуществлены до наступления беременности с целью безопасного проведения кожных проб и стресс-тестов. Особенно важна прегравидарная диагностика в следующих ситуациях: аллергическая реакция на препараты, рутинно используемые во время беременности и родов, АЗ, требующие проведения аллерген-специфической иммунотерапии, анафилактический шок в анамнезе [3].

Как правило, аллергия не влияет на течение беременности, а беременность не оказывает воздействия на аллергический процесс; более того, у многих аллергиков на фоне беременности наступает ремиссия [1, 2]. Существует мнение, что аллергические реакции во время беременности имеют благоприятное течение по причине физиологически повышенного уровня гистаминазы, которая инактивирует гистамин и другие биологически активные вещества [1, 4, 5]. Вместе с тем в ряде случаев аллергические (особенно анафилактические) реакции у беременных могут представлять серьезную проблему и вызывать трудности, связанные с подбором фармацевтических препаратов.

Наиболее частыми проявлениями аллергической реакции во время беременности являются: со стороны респираторного тракта — аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА), со стороны кожи и подкожной клетчатки (аллергодерматозы) — крапивница, ангионевротический отек, атопический дерматит (АтД) [2, 3].

Аллергический ринит

Основные симптомы АР — отек слизистой носа, зуд, ринорея и чихание — беременные переносят более тяжело. Заложенность носа затрудняет носовое дыхание, вызывает сухость слизистых и першение в горле. Выраженный ринит вынуждает дышать ртом во время сна, провоцирует храп, предрасполагает к гестационной гипертензии, преэклампсии и задержке роста плода [6]. АР необходимо дифференцировать от других форм — вазомоторного, медикаментозного и гормонального ринита беременных, обусловленного влиянием прогестерона [2].

Бронхиальная астма

Обычно беременность не ухудшает течения БА, более того, физиологическое повышение концентрации прогестерона, кортизола, гистаминазы может способствовать стойкой ремиссии заболевания во время гестации. Однако у части беременных, страдающих астмой, наблюдаются обострения, наиболее ожидаемые с 24–36 недели беременности, когда происходят уплощение диафрагмы, повышение внутригрудного давления

за счет растущей матки, провоцирование гастроэзофагеального рефлюкса, увеличение потребности в кислороде [2].

Плод очень чувствителен к дефициту кислорода. Продолжительная гипоксия, сопутствующая неконтролируемой астме, может приводить к регрессивным изменениям плаценты, затрудняющим газообмен, и внутриутробной гипотрофии плода. Особое значение приобретает регулярный мониторинг дыхательной функции путем пикфлоуметрии. Беременная должна знать, что снижение пиковой скорости выдоха более чем на 20% является основанием для обращения к врачу и коррекции терапии. Из-за высокого риска фетоплацентарной недостаточности у беременных с БА необходимо регулярно оценивать состояние плода и маточно-плацентарного комплекса с применением ультразвуковой фетометрии, ультразвуковой доплерометрии сосудов матки, плаценты и пуповины.

Аллергодерматозы

АЗ часто проявляются поражением кожи и слизистых оболочек. Из кожных проявлений аллергической реакции у беременных наиболее часто наблюдаются крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), АтД. Обострения АтД и появление уртикарных высыпаний могут иметь место на любом сроке беременности. В качестве специфических стимуляторов гиперчувствительности при аллергодерматозах выступают пищевые, лекарственные, микробные аллергены. Триггерами при АтД могут быть неадекватный уход за кожей (чрезмерно частое мытье рук, злоупотребление антисептиками), психоэмоциональное перенапряжение [7, 8].

Типичными проявлениями аллергодерматозов являются кожный зуд, часто мучительный и приводящий к астено-невротическим расстройствам, кожные высыпания и повышенная сухость кожи (последнее — при АтД). АтД может сочетаться с АР, конъюнктивитом, БА [7, 9].

Уртикарные высыпания могут иметь любую локализацию и распространенность. Ангионевротический отек является особой формой крапивницы с ограниченным отеком кожи и подкожной клетчатки; в типичных случаях он охватывает область лица и половых органов. АтД чаще всего проявляется в области шеи, локтевых и подколенных сгибов, периоральной, периорбитальной и околоушной зонах. Он способен осложняться присоединением гнойной инфекции (пиодермии). Характерными кожными элементами являются эритема, папулы, микровезикулы, шелушение, лихенизация (резкое утолщение кожи с усилением ее рисунка) [7].

Аллергодерматозы в период гестации следует дифференцировать с другими дерматозами беременных — почесухой, полиморфной сыпью и зудом беременных [3]. Зуд беременных (*pruritis gravidarum*) наблюдается во втором-третьем триместрах и отличается наличием генерализованного кожного зуда без видимых высыпаний. В основе патогенеза этого состояния лежит холестаз, вызванный подавлением активности глюкуронилтрансферазы избытком эстрогенов.

Немедикаментозные методы лечения

Лечение АЗ у беременных целесообразно начинать с применения немедикаментозных методов [1-3]. При известном причинно-значимом аллергене рекомендуется проведение элиминационных мероприятий. Прекращение контакта с аллергенами особенно актуально при развитии острых аллергических реакций (крапивницы, отека Квинке). Во многих случаях оправдано назначение гипоаллергенной диеты с исключением из рациона яиц, орехов, шоколада, рыбы и морепродуктов, меда, мясных бульонов, цитрусовых. При пищевой аллергии показано назначение энтеросорбентов (активированный уголь, Смекта, Энтеросгель, Полисорб).

Категорический запрет на курение, включая и пассивное, приобретает особую значимость для беременных, страдающих БА.

При АР (равно как и при других формах ринита) у беременных в основе терапии первого выбора лежит применение спреев на основе солевых растворов (Салин, Аквалор, Аквалор). Орошение солевыми растворами позволяет очистить полость носа от слизи и инородных частиц, обеспечить увлажнение пазух. Отсутствие в составе солевых растворов фармакологических компонентов делает их совершенно безвредными. Уменьшению симптомов заложенности носа и ринореи способствует и регулярная физическая активность, приводящая к физиологической вазоконстрикции [3].

Медикаментозное ведение беременных, страдающих АЗ, — компромисс между потенциальным неблагоприятным влиянием лекарственных препаратов на плод и течением беременности и последствиями неконтролируемого течения аллергоза. Ниже перечислены лекарственные средства, применяемые для лечения АЗ во время беременности.

Кромоглициевая кислота

Кромоглициевая кислота в форме назального спрея (Кромогексал) считается препаратом первой линии при лечении легкого АР у беременных. Данный препарат плохо проникает в системный кровоток, оказывая максимальное действие в месте приложения, не вызывает побочных эффектов, не влияет на рост и развитие плода [6]. Максимальная безопасная доза составляет 6 ингаляций (максимально — 16,8 мг) в день в каждую ноздрю [3].

Антигистаминные препараты

К назначению антигистаминных препаратов во время беременности принято относиться с большой осторожностью, что связано с физиологической ролью гистамина в этот период. Гистамин создает условия для имплантации и развития зародыша, участвует в регуляции плацентарного кровотока. Антигистаминные препараты могут нарушить эти процессы. В связи с высоким риском развития осложнений беременности и аномалий развития органов и систем у плода антигистаминные препараты имеют существенные ограничения в использовании в первом триместре беременности [4, 5].

При необходимости назначения антигистаминных средств во втором-третьем триместрах следует исходить из того, что к категории В («нет доказательств риска») по классификации безопасности применения лекарств во время беременности, принятой Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA), относятся: из антигистаминных препаратов I поколения — хлорфенирамин (в РФ существует только в составе комбинированных препаратов Колдакт, Терафлю, Антигриппин), ципрогептадин (Перитол), назначаемый внутрь по 4 мг 3 раза в сутки, дифенгидрамин (Димедрол) — по 50 мг 3 раза в сутки, клоротрипеленамин (Супрастин) — по 25 мг

3 раза в сутки, из препаратов II поколения — цетиризин (Зиртек, Цетрин) — по 10 мг 1 раз в сутки, лоратадин (Кларитин) — по 10 мг 1 раз в сутки, левоцетиризин (Ксизал) — по 5 мг 1 раз в сутки [3, 5, 10-12]. Категорически не показан прием Астемизола, Терфенадина, Тавегила (клемастина) — препаратов с установленным тератогенным или фетотоксическим эффектом, дезлоратадин и кетотифен абсолютно противопоказаны ввиду их способности проникать через плаценту [5, 6, 10].

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Их применение во время беременности до сих пор является одним из самых неоднозначных вопросов акушерской практики, а беременность остается одним из главных ограничений к назначению или продолжению терапии этими препаратами [13, 14]. Вместе с тем ГКС играют важнейшую роль среди противоаллергических лекарственных средств и являются препаратами выбора при лечении тяжелых форм АЗ у беременных. В частности, назальные ГКС широко применяются при лечении среднетяжелого и тяжелого АР; они обладают высоким муколитическим эффектом и обеспечивают значительное облегчение заложенности носа и ринореи. Считается оправданным начинать терапию АР с будесонида, относящегося к категории В по классификации FDA и располагающего наибольшей доказательной базой [3]. Препарат назначается по 1-2 дозы (50-100 мкг) в каждый носовой ход 1-2 раза в сутки.

Ингаляционные ГКС занимают центральное место в качестве базисных средств при БА, сохраняют эту позицию они и во время беременности. Среди ингаляционных ГКС препаратом выбора является будесонид, имеющий наилучший профиль безопасности; его терапевтические суточные дозы подбираются соответственно тяжести заболевания и составляют от 200 до 1600 мкг в 2 приема [9]. Данных о безопасности фиксированных комбинаций ингаляционных ГКС и β_2 -агонистов длительного действия, часто используемых для поддерживающего лечения астмы, недостаточно.

Пероральные ГКС при применении их в первом триместре беременности повышают риск снижения массы тела плода при рождении и, возможно, врожденных пороков развития, тем не менее они не должны быть исключены из арсенала лечения у беременных при наличии показаний (тяжелое неконтролируемое течение заболевания) [9, 15]. При необходимости их применения предпочтение отдается преднизолону. При обострении БА рекомендуемая доза преднизолона составляет 40-50 мг 1 раз в сутки курсом на 5-7 дней [9]. Категорический запрет существует лишь на назначение депонированных ГКС [9]. Необходимость в системных ГКС может возникнуть также при генерализованной крапивнице, ангионевротическом отеке, тяжелом обострении АтД. В этих случаях препараты назначаются коротким курсом в минимально возможных дозах. Препаратами выбора в таких ситуациях считаются преднизолон и метилпреднизолон, обладающие низким коэффициентом прохождения через плаценту. Не рекомендуется назначать триамцинолон (риск миопатии) и препараты длительного действия дексаметазон и бетаметазон. Для быстрого устранения воспаления и кожного зуда при АтД широко используются топические ГКС (Адвантан, Локоид, Элоком) в виде кремов и мазей, которые у беременных являются более предпочтительными в силу их безопасности. Длительное применение указанных препаратов на обширных поверхностях кожи не рекомендуется [2, 3].

Моноклональные антитела

Для лечения резистентной к антигистаминным и стероидным препаратам хронической идиопатической крапивницы

и неконтролируемой БА у беременных в настоящее время одобрено применение препарата моноклональных антител омализумаба, отнесенного FDA к категории В [16]. Препарат назначается подкожно в дозе от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели (доза и частота введения определяются в зависимости от исходного уровня IgE и массы тела пациентки).

Деконгестанты

Быстрый симптоматический эффект сосудосуживающих средств — деконгестантов выдвигает их в число наиболее популярных лекарств при ринитах, включая аллергический [7, 17]. Нежелательные эффекты деконгестантов при беременности обусловлены их быстрым всасыванием и способностью повышать артериальное давление. Все системные деконгестанты, кроме псевдоэфедрин (входит в состав комбинированных препаратов Каффетин, Клариназе), оказывают тератогенное действие. Для топических форм деконгестантов (капли в нос) тератогенное действие не доказано. Несмотря на это, применение интраназальных деконгестантов (к примеру, нафазолин 0,05% по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день или оксиметазолин 0,05% по 1–2 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день) в период беременности должно быть исключительно ситуационным и не превышать трех дней подряд. Их нежелательно использовать в первом триместре беременности и во время родов [1, 3].

Бронхолитики

При организации планового лечения и оказании неотложной помощи беременным с БА необходимо иметь в виду, что к категории В по классификации FDA относятся: из β₂-агонистов — тербуталин и фенотерол, из антихолинергических средств — ипратропия бромид. Фенотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора назначается по 1–2 дозы (100–200 мкг) на одну ингаляцию, не более 8 доз/сутки. Ипратропия бромид применяется в виде дозированного аэрозольного ингалятора по две ингаляционные дозы (40 мкг) 4 раза в сутки или в виде раствора для небулайзерной терапии по 2 мл (500 мкг) 3–4 раза в сутки после предварительного разведения физиологическим раствором до 3–4 мл. Эти средства, а также теофиллины (предпочтительнее в виде таблетированных препаратов замедленного высвобождения — Теопэк [теофиллин] по 300 мг 2 раза/сутки) используются во время беременности «по обычным показаниям» [9]. В качестве средств неотложной помощи у всех беременных с БА и на всех ступенях терапии применяются короткодействующие ингаляционные β₂-агонисты — фенотерол по 1–2 дозы (100–200 мкг) однократно. Следует учитывать, что симпатомиметики подавляют сократительную активность матки и их бесконтрольное применение может вызвать удлинение продолжительности родов.

Нетрудно заметить, что арсенал фармакологических средств, разрешенных к применению при беременности, ограничен, что связано не столько с их реальным неблагоприятным влиянием на плод, сколько с отсутствием адекватной информации о безопасности, поскольку беременные женщины, как правило, исключаются из клинических испытаний по этическим соображениям. Тем не менее при лечении АЗ во время беременности следует использовать только те препараты, которые имеют соответствующее разрешение, указанное в инструкции к применению. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Васильева А. А., Хакимова Р. Ф. Тактика ведения больных аллергическим ринитом в период беременности // Вестник современной клинической медицины. 2015; 2: 82–88.
[Vasilyeva A. A., Khakimova R. F. Tactics of management of patients with allergic rhinitis during pregnancy // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2015; 2 (8): 82–88.]
2. Лусс Л. В. Аллергия и беременность. Лекция для врачей // Доктор Ру. 2011; 3: 36–43.
[Luss L. V. Allergy and pregnancy. Lektsiya dlya vrachey // Doktor Ru. 2011; 3 (62): 36–43.]
3. Боровкова Е. И., Боровков И. М., Королева В. И., Пашченко А. А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2020; 3: 70–76.
[Borovkova E. I., Borovkov I. M., Koroleva V. I., Pashchenko A. A. Modern approach to the treatment of allergic diseases during pregnancy // Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat i ditya. 2020; 3 (2): 70–76.]
4. Циркин В. И., Хлыбова С. В. Роль гистамина в репродукции (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2006; 3–4: 62–67.
[Tsirkin V. I., Khlybova S. V. The role of histamine in reproduction (literature review) // Vjatskiy medicinskiy vestnik. 2006; 3–4: 62–67.]
5. Gilboa S. M., Ailes E. C., Rai R. P. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature // Expert Opin Drug Saf. 2014; 13 (12): 1667–1698.
6. Ayrim A., Keskin E. A., Ozol D. et al Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy // Arch Gynecol Obstet. 2011; v. 283 (2): 195–199.
7. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с.
[Allergology. Federal clinical guidelines / Ed. Khaitova R. M., Ilyina N. I. M.: Farmarus Print Media, 2014. 214 p.]
8. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020. 75 с.
[Atopic dermatitis. Clinical recommendations. 2020. 75 p.]
9. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. 2019. 97 с.
[Bronchial asthma. Federal clinical guidelines / Ed. Chuchalina A. G. 2019. 97 p.]
10. Li Q., Mitchell A. A., Werler M. M. et al. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects // Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1 (6): 666–74.
11. Namazy J. A., Schatz M. J. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start // Allergy Clin Immunol. 2016; 138 (1): 105–106.
12. Yau W. P., Mitchell A. A., Lin K. J. et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects // Am J Epidemiol. 2013; 178 (2): 198–208.
13. Мельниченко Г. А., Семичева Т. В., Фадеев В. В., Чеботникова Т. В. Применение глюкокортикоидов во время беременности // Вестник репродуктивного здоровья. 2008; 1–2: 7–17.
[Mel'nicenko G. A., Semicheva T. V., Fadeev V. V., Chebotnikova T. V. The use of glucocorticoids during pregnancy // Vestnik reproduktivnogo zdorov'ja. 2008; 1–2: 7–17.]
14. Bandoli G. A., Palmsten K., Forbess Smith C. J., Chambers C. D. Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes // Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43 (3): 489–502.
15. Murphy V. E., Jensen M. E., Gibson P. G. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant // Semin Respir Crit Care Med. 2017; 38 (2): 160–173.
16. Namazy J. A., Blais L., Andrews E. B. et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort // J Allergy Clin Immunol. 2020; 145 (2): 528–536.
17. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2018. 23 с.
[Allergic rhinitis. Clinical recommendations. 2018. 23 p.]

Сведения об авторе:

Клеменов Алексей Викторович, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; klemenov_av@list.ru

Information about the author:

Aleksei V. Klemenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950; klemenov_av@list.ru

Поступила/Received 08.11.2021

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

А

Аллергология

Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша на примере клинического случая/ Н. А. Ильенкова, Л. В. Степанова, Д. Ф. Сергиенко. № 5-6. С. 34.

Б

Бронхопульмонология

Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме/ М. К. Курбаналиев, Т. А. Поцелуева, Е. А. Лях, Д. А. Штонда, И. В. Родионова, В. В. Скворцов. № 10. С. 16.

Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы)/ Л. Ю. Пальмова, А. Р. Зиннатуллина, Е. В. Кулакова. № 10. С. 6.

Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов/ Д. С. Суханов, В. С. Марьюшкина, Д. Ю. Азовцев. № 3. С. 70.

Тяжелая пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19 (случай из практики)/ З. Г. Тагирова, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, С. В. Шабалина, С. А. Магомедова, З. М. Даниялбекова, И. Т. Шахбанов. № 12. С. 100.

Г

Гастроэнтерология/Гепатология

Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай)/ Л. В. Тарасова, Е. И. Бусалаева. № 7-8. С. 57.

Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника/ В. А. Ахмедов, О. В. Гаус. № 2. С. 32.

Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция/ О. В. Первишко,

Н. Г. Соболева, Т. Г. Баум, Д. В. Волик, Д. Ю. Калиновская. № 2. С. 20.

Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр/ Т. Е. Афанасенкова, Е. Е. Дубская. № 2. С. 13.

Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом/ И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко. № 7-8. С. 62.

Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита/ О. В. Головенко. № 11. С. 82.

Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике/ А. М. Харитидис, О. Б. Шукина. № 2. С. 25.

Физическая активность как мультитаргентная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени/ Е. А. Лялюкова, И. В. Друк, Е. Н. Чернышева, А. В. Лялюков, И. В. Прихода. № 2. С. 8.

Гинекология

Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов/ Е. В. Семелева, О. А. Смирнова, Е. А. Миронова. № 3. С. 88.

Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике/ Т. В. Клинышкова. № 12. С. 26.

Дифференциальная диагностика новообразования придатков матки с использованием контраст-усиленного ультразвука (клиническое наблюдение)/ Н. Е. Сафонова, Н. М. Подзолкова, В. Б. Осадчев, К. В. Бабков, И. Е. Фадеев. № 5-6. С. 14.

Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин/ В. Н. Кузьмин. № 11. С. 76.

Опыт применения органосохраняющих технологий

в лечении пациенток с шейной беременностью/ М. С. Селихова, М. А. Яхонтова, А. А. Смольянинов. № 12. С. 36.

Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриoidных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе/ Ф. Т. Алиева, Д. В. Брюнин. № 12. С. 32.

Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде/ Ф. Т. Алиева, Д. В. Брюнин. № 12. С. 41.

Симптоматика герпесвирусной инфекции при нарушениях репродуктивной функции в семейных парах/ Е. К. Шушакова, В. С. Маркина, С. В. Николаева, Т. А. Руженцова. № 7-8. С. 86.

Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза/ В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, Р. Ю. Бангаров, Н. Д. Матвеев. № 5-6. С. 9.

Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19 (обзор литературы)/ М. Д. Санаева, Ю. А. Дударева. № 5-6. С. 20.

Экология эрозии шейки матки женского населения сельской местности Республики Дагестан/ У. А. Магомедова. № 3. С. 94.

Д

Дерматовенерология

Влияние чрезмерного употребления алкоголя на течение и развитие дерматозов/ А. Ф. Гатина, Н. П. Теплюк. № 5-6. С. 25.

Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне/ М. М. Тлиш, М. И. Сашко, М. Е. Шавилова, Ф. А. Псавок. № 11. С. 11.

Воспалительный линейный веррукозный эпидермальный невус

(ILVEN): клинический случай и обзор литературы/ Р. В. Саранюк, Т. А. Гостева, П. М. Абезяева. № 11. С. 7.

Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан/ К. М. Гаджимурадова, М. А. Иванова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева. № 2. С. 54.

Лейомиома кожи из мышц, поднимающих волос: описание нового клинического синдрома — миалгии в фазу быстрого сна (клиническое наблюдение)/ И. А. Кузнецов, М. М. Кохан, В. А. Игликов, И. Д. Кузнецов, М. К. Кукулина, Е. В. Редькина. № 12. С. 96.

Обобщение клинического опыта использования комбинированного препарата в форме крема для наружного применения в комплексной терапии больных хроническими дерматозами/ Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, И. А. Кукулин, О. Г. Римар, Я. В. Кашеева, Е. И. Стукова. № 10. С. 72.

Современное состояние проблемы розацеа/ К. Р. Аюпова, Л. А. Юсупова. № 5-6. С. 30.

Современные возможности поддержания pH кожи средствами дерматокосметического ухода/ Н. В. Зильберберг, А. И. Полищук. № 5-6. С. 39.

И

Из практики

Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия и эффективности/ М. Д. Васильев, Е. В. Макарова, А. А. Костров, С. А. Палевская, С. М. Сибатян. № 7-8. С. 14.

Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения/ В. Ф. Левшин, Н. И. Слепченко, Н. И. Рыжова, Л. А. Савлущинская, Л. Г. Соленова. № 10. С. 81.

Однопочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII

(лоноктоког альфа): опыт применения в России/ М. В. Косинова. № 2. С. 49.

Пролежни: новые подходы к лечению/ И. Н. Пасечник, Т. В. Новикова. № 4. С. 38.

Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков/ Е. С. Введенская. № 1. С. 46.

Экономические аспекты реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами при помощи эпитезов (эктопротезов)/ А. А. Халапян. № 4. С. 60.

Иммунология

Опыт применения синтетического иммуностимулятора в амбулаторной практике уролога/ Е. В. Ткаченко, А. А. Белополюский. № 11. С. 71.

Инфекции

и вакцинопрофилактика

Анализ эпидемиологической ситуации истинной пузырчатки в Азербайджане в процессе многолетней динамики/ Г. З. Фараджева. № 11. С. 44.

Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы)/ А. А. Скрыбина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов, М. С. Застрожин. № 11. С. 48.

Грипп у беременных: клинический случай/ Г. Э. Рыжов, А. Н. Турапова, Ж. Б. Понежева, В. Б. Ромейко. № 4. С. 44.

Заболееваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер/ А. З. Хашукоева, Т. Е. Дмитришко, З. А. Беслангурова, Д. М. Ляпишева. № 11. С. 37.

Изменение гематологических показателей при COVID-19/ Д. Н. Задумина, В. В. Скворцов. № 11. С. 30.

Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций/ В. А. Петров. № 3. С. 76.

Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов

с артериальной гипертензией/ И. А. Демина, А. Г. Комарова, М. В. Ильина, А. А. Плоскирева. № 4. С. 54.

Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией/ А. Л. Вёрткин, А. Р. Аскаров, О. В. Зайратьянц, М. А. Рудницкая. № 7-8. С. 10.

Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники/ И. В. Ковалёва. № 11. С. 96.

Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами/ А. Л. Вёрткин, М. М. Шамуилова, Г. Ю. Кнорринг. № 9. С. 61.

Особенности течения инфекции COVID-19 у молодых людей на примере студентов медицинского университета/ В. А. Сергеева, Т. Е. Липатова, Л. А. Сычева, А. А. Панина. № 11. С. 16.

Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b/ А. В. Мордык, О. Г. Иванова, К. Ю. Самсонов, С. В. Ситникова, А. Н. Шувалов, О. В. Паршина, Т. С. Гусева. № 7-8. С. 36.

Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии/ Е. А. Лялюкова. № 5-6. С. 77.

Подходы к профилактике гриппа у пожилых/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова. № 9. С. 72.

Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа/ Н. К. Левчик, Н. В. Зильберберг, М. В. Пономарева, О. А. Белых. № 4. С. 33.

Что нового в этиотропной терапии коронавирусной инфекции?/ А. В. Будневский. № 9. С. 32.

Эффективность восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом/ А. А. Зуйкова, Д. Ю. Бугримов, О. Н. Красноруцкая. № 11. С. 21.

COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом/ Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, Т. А. Зиминая, И. И. Степанова, Н. А. Кудрявцева. № 3. С. 80.

К

Кардиология/Ангиология

Алкоголь-индуцированные изменения фактора роста эндотелия сосудов и электрическая неомогенность миокарда у лиц молодого возраста/ П. В. Белогубов, В. И. Рузов, В. В. Скворцов, С. Г. Трефилов, В. Д. Шевченко, Е. И. Егоров. № 3. С. 34.

Возможности влияния телемедицины на уровень систолического артериального давления у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией/ Ф. Ф. Гаджиева, В. А. Азизов, А. А. Агаев, Г. Ш. Ширалиева. № 12. С. 11.

Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме/ А. А. Старичкова, О. В. Цыганкова, Л. Д. Хидирова, А. А. Старичков, П. И. Литвиненко. № 3. С. 49.

Кардиопротективные меры у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и полиморбидностью. № 7-8. С. 92.

Особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19/ Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский. № 3. С. 40.

Пациентка с очень высоким сердечно-сосудистым риском и псевдорезистентной артериальной гипертензией: фокус на приверженность к лечению/ Ю. А. Лутохина. № 5-6. С. 91.

Повторное заболевание новой коронавирусной инфекцией у больного с инфарктом миокарда:

клинический случай/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова. № 3. С. 44.

Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»/ П. В. Алябьева, М. А. Храменко, Н. А. Шнайдер, Д. С. Каскаева, М. М. Петрова, Р. Ф. Насырова. № 7-8. С. 21.

Факторы, влияющие на уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде/ М. А. Мельникова, В. И. Рузов, Р. Х. Гимаев, Р. Р. Миннабетьдинова, А. М. Ибрагим. № 12. С. 6.

Эффективность применения эплеренона в клинической практике с позиций доказательной медицины (двадцать лет на страже жизни)/ А. Г. Евдокимова, Р. И. Стрюк, В. В. Евдокимов, А. К. Каптаева. № 12. С. 16.

Н

Нутрициология

Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона/ К. А. Лыткина. № 5-6. С. 70.

Лечебное питание как одно из важнейших звеньев терапии инсульта и его осложнений/ И. В. Ковалёва, Т. В. Новикова. № 3. С. 99.

Нужны ли пробиотики здоровым людям?/ О. А. Боковская, В. В. Чикуннов, Н. А. Ильенкова. № 1. С. 53.

Обучение персонала правилам кормления — обязательный аспект логопедической работы по преодолению постинсультной дисфагии/ О. Д. Ларина, Ю. Ю. Рудомётова, Т. В. Новикова. № 5-6. С. 64.

Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам/ А. С. Духанин. № 9. С. 66.

Эффективность нутритивной поддержки при комплексном восстановительном лечении

пациентов, перенесших COVID-19/ А. А. Зуйкова, Д. Ю. Бугримов, О. Н. Красноруцкая. № 12. С. 74.

О

Отоларингология

Отоневрологические и неврологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний/ О. В. Зайцева. № 12. С. 79.

Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы/ О. В. Зайцева. № 4. С. 49.

Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы/ К. В. Егорова, Н. Х. Жамлиханов, Д. А. Маллин. № 10. С. 11.

П

Педиатрия

Альтернативное введение молочных смесей на основе козьего молока: открытия и перспективы/ Н. А. Геппе, М. Д. Великорецкая, С. И. Шаталина, М. Б. Аксенова, А. А. Венерин, А. В. Полянская, С. Н. Чебышева. № 5-6. С. 46.

Анализ состояния здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения/ Н. П. Проватар, В. Н. Кузьмин, Е. И. Каширская, Н. Р. Пименова. № 5-6. С. 54.

Анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области в 2021 году/ Ю. Ю. Разуваева, В. С. Леднёва, Л. В. Ульянова. № 7-8. С. 76.

Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2/ Л. Б. Голден, А. А. Плоскирева. № 12. С. 67.

Болезнь Норри у ребенка: клинический случай/ Т. А. Крючкова, Е. В. Матвиенко. № 7-8. С. 81.

Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста — обзор фактических данных/

В. А. Булгакова, Л. Р. Селимзянова,
Т. Е. Привалова, Д. А. Юсупова.
№ 10. С. 55.

Витамины D и C при COVID-19/
Ф. И. Руснак. № 1. С. 14.

**Влияние детских молочных смесей,
обогащенных длинноцепочечными
жирными кислотами
и лютеином, на формирование
центральной нервной системы
и зрения с позиций пищевого
программирования/** И. Н. Холодова,
Е. С. Киселева, В. В. Нечаева.
№ 10. С. 48.

**Возможности использования
оценочной шкалы pSOFA
для диагностики сепсиса
у новорожденных/** О. К. Кирилочев,
А. С. Эйберман, Л. Г. Бочкова.
№ 1. С. 8.

**Изменения нутритивного статуса
у детей с внебольничными
пневмониями: новые возможности
диагностики и коррекции/**
С. П. Кремплевская, А. Д. Музыка,
В. И. Барыкин, Е. В. Мелехина.
№ 1. С. 18.

**Исследование агрегационной
функции тромбоцитов у детей для
определения нормативных значений
в различных возрастных группах/**
О. Б. Гордеева, М. С. Карасева,
М. А. Бабайкина, Н. Д. Ватакмадзе,
М. А. Солошенко, О. Я. Смирнова,
Д. С. Овчинников. № 4. С. 27.

**Кальципенические состояния
в педиатрии и невропедиатрии:
подходы к профилактике и лечению/**
В. М. Студеникин. № 9. С. 34.

**Клинико-эпидемиологическая
характеристика головного
педикулеза у детей. Ретроспективное
исследование/** Г. А. Харченко,
О. Г. Кимирилова. № 9. С. 39.

**Клинический случай дефицита
лизосомной кислой липазы —
болезни накопления эфиров
холестерина/** Е. В. Савельева,
А. П. Пахомов, А. А. Вялова,
В. В. Тырсин, И. В. Зорин,
Е. В. Азарова, А. И. Мещерякова.
№ 9. С. 56.

**Клинический случай нейронального
цереоидного липофуциноза 2-го**

**типа, обусловленного гомозиготной
мутацией в гене TPP1/**
А. В. Серёжкина, А. А. Булка,
И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова,
Т. А. Миненкова, М. О. Бабкин.
№ 10. С. 68.

**Клинический случай
экссудативного перикардита
у ребенка после имплантации
электрокардиостимулятора/**
А. В. Серёжкина, А. А. Булка,
И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова,
Т. А. Миненкова, О. Г. Бец,
А. А. Сосновская. № 5-6. С. 60.

**Мультипрофессиональный подход
к диагностике нарушений в системе
коагуляции у детей с различной
патологией/** О. Б. Гордеева,
М. С. Карасева, Д. Е. Лаврецкий,
М. А. Бабайкина, Н. Д. Ватакмадзе,
М. А. Солошенко, Г. В. Ревуненков,
Э. А. Абашидзе, М. В. Егорова.
№ 12. С. 59.

**Олигосахариды грудного молока
в детских смесях: вчера, сегодня,
завтра/** И. В. Гмошинский,
В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик,
О. А. Боковская. № 2. С. 40.

**Острые бактериальные инфекции
верхних отделов органов дыхания:
принципы стартовой этиотропной
терапии (согласованная позиция
педиатров и оториноларингологов)/**
А. А. Гирина, Е. П. Карпова,
Д. А. Тулупов, И. В. Леписева,
А. Л. Заплатников. № 1. С. 30.

**Острый вариолиформный
парапсориаз Мухи — Габермана
с формированием гипертрофических
рубцов у подростка/** Е. В. Павлова,
И. В. Улитина, Е. Н. Ефанова.
№ 2. С. 36.

**Показатели состояния железа
в пуповинной крови недоношенных
детей, рожденных по технологии
ЭКО/** Н. П. Проватар, Е. И. Каширская,
В. Н. Кузьмин, А. А. Николаев,
И. И. Ерачин. № 7-8. С. 71.

**Представления о неклеточной
гиперглициемии в XXI веке/**
В. М. Студеникин. № 9. С. 44.

**Профилактика ожирения
и избыточной массы тела у детей
раннего возраста/** Е. А. Писарева.
№ 3. С. 59.

**Ребенок с кашлем на приеме
у педиатра/** Э. Э. Локшина,
О. В. Зайцева. № 11. С. 60.

**Случай синдрома множественных
геномных аномалий (сочетание
синдромов Элерса — Данлоса
сосудистого типа и Лойеса —
Дитца 2-го типа) у ребенка/**
А. Е. Сипягина, Л. С. Балева,
Е. Н. Якушева, А. Н. Семьякина,
Е. А. Потрохова. № 10. С. 62.

**Трудности диагностики болезни
Лайма у детей. Клинический
случай/** Г. С. Карпович,
Д. С. Марамыгин, Ю. С. Серова,
Е. И. Краснова, И. В. Куимова.
№ 11. С. 66.

**Трудности дифференциальной
диагностики патологии
кожи у новорожденных.
Клиническое наблюдение/**
Т. И. Пожидаева, Е. А. Балакирева,
М. В. Сарычева, Е. В. Матвиенко,
М. АТ Лахлук, А. РМ Альнажабра,
И. В. Кизилова. № 9. С. 49.

**Ходьба на носках у гетерозиготных
носителей болезни Мак-Арда/**
Д. Помарино, А. А. Емелина,
Й. Р. Трен, К. Ростазы.
№ 5-6. С. 57.

**Цитомегаловирусный гепатит
у детей: современное состояние
проблемы/** Г. С. Карпович,
А. Е. Шестаков, М. А. Михайленко,
Ю. С. Серова. № 1. С. 25.

**Эффективность энтеросорбции
при гастроинтестинальной
аллергии у детей раннего возраста/**
Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиятдинова,
З. Р. Шархмуллина, В. А. Ольшанский.
№ 11. С. 55.

**Психоневрология
Влияние стрессогенных факторов
риска на распространенность
злокачественных новообразований
(обзор литературы)/**
Х. Н. Абдуразакова, М. Г. Магомедов,
С. О. Омарова, З. М. Гасанова.
№ 10. С. 44.

**Индивидуальный подход
к медикаментозной коррекции
пациентов с нейропатической
болью/** Э. Ю. Соловьева,
И. П. Амелина, Э. К. Плиева.
№ 12. С. 86.

Исследование пациентов с алкогольной зависимостью и их психокоррекция с учетом гендерных особенностей/ З. Ш. Ашулов, Д. П. Ким. № 4. С. 11.

Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития/ Т. С. Каминская, Л. Г. Хачатрян, Е. В. Касанаве, И. В. Каминский. № 4. С. 19.

Новый способ диагностирования синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с помощью 3D-тестирования/ А. Ж. Лурье. № 4. С. 14.

Нутритивная поддержка как неотъемлемая часть ведения пациента с инсультом в острой стадии заболевания и на этапе реабилитации/ В. В. Ковальчук. № 11. С. 90.

Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19/ Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев, В. И. Шмырев. № 3. С. 64.

Роль логопеда в коррекции афазии и дисфагии на первом этапе реабилитации пациентов с ОНМК/ О. Д. Ларина, Ю. Ю. Рудомётова, Т. В. Новикова. № 10. С. 21.

Современное состояние проблемы хронического алкоголизма, новые подходы к его коррекции (обзор литературы)/ Е. В. Филиппова, К. Е. Букин, А. Д. Дьячкова, Е. В. Сосновская. № 10. С. 36.

Сравнительная оценка изменений болевой чувствительности и поведения экспериментальных животных под влиянием некоторых препаратов с психотропным действием на модели хронического алкоголизма/ Е. В. Филиппова, Н. В. Изможерова, Е. В. Сосновская. № 4. С. 6.

Фармакотерапия дистальных полинейропатий при вибрационной болезни/ Е. Ю. Радоуцкая, Я. И. Онищук, И. И. Новикова. № 10. С. 30.

Р

Ревматология

Боль в спине в терапевтической практике/ Н. А. Варавин, А. Л. Вёрткин. № 7-8. С. 52.

Критерии выбора препарата гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения пациентам разного возраста при остеоартрозе коленного сустава/ Д. И. Ответчикова, Е. Н. Рябков. № 7-8. С. 47.

Опыт клинко-экспериментальных исследований в области рефлексотерапии/ Л. Г. Агасаров. № 7-8. С. 43.

Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт импортозамещения в лечении остеоартрита. № 11. С. 102.

У

Уронефрология

Лечение хронического цистита в сочетании с папилломавирусной инфекцией и урогенитальным герпесом 1-го и 2-го типов/ Е. В. Ткаченко, П. И. Некрасов. № 9. С. 24.

Неклассический случай проявления мочекаменной болезни/ М. В. Тимин, О. В. Симонова, Е. Н. Сухих. № 1. С. 39.

Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него/ Е. В. Коваленко, Л. И. Маркова, О. Л. Белая. № 9. С. 8.

Патология почек у пациентов с COVID-19/ А. В. Киселева, А. В. Лескова, В. В. Скворцов. № 9. С. 20.

Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением/ М. С. Исламова, М. А. Сабилов, К. М. Даминова. № 1. С. 42.

Роль фактора трилистника 3 в оценке влияния базисной терапии на состояние почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом/ Л. В. Пленкина, О. В. Симонова, С. В. Попова. № 1. С. 35.

Э

Эндокринология

Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области за 2009 и 2018 годы/ В. Г. Чобитько, О. В. Максимова, А. В. Фролова. № 3. С. 10.

Возраст-ассоциированные заболевания и менопаузальная гормональная терапия — фокус на прогестагены/ Е. Н. Карева. № 3. С. 27.

К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом/ В. В. Скворцов, Э. А. Малякина, Г. И. Малякин. № 12. С. 44.

Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему/ Л. А. Куденцова, Д. В. Давыдов, С. В. Чернавский, А. А. Стремоухов. № 5-6. С. 84.

Множественные аутоиммунные эндокринопатии/ В. В. Смирнов, И. Д. Гурова. № 12. С. 51.

Особенности ведения и лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа/ Л. Ю. Моргунов, Е. В. Земскова. № 10. С. 88.

Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2 типа/ Д. В. Гражданкина, И. А. Бондарь, А. А. Демин. № 7-8. С. 27.

Сахарный диабет и рак — аверс и реверс/ Л. Ю. Моргунов. № 3. С. 15.

Частота алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией их сочетанием/ И. Е. Сапожникова. № 3. С. 22.

Право взрослеть красиво есть у каждого

Именно так считает вице-президент компании «Мартинекс» Наталья Михайлова. Ведь теперь, благодаря инновационным разработкам компании, такая возможность есть

Экосистема, которая включает в себя научную, производственную, образовательную и бизнес-инфраструктуру — это «Мартинекс». За научную инфраструктуру отвечает Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий АНО «МНИЦИТ Мартинекс», который занимается созданием формул и технологий препаратов для эстетической и клинической медицины. В экосистему компании входят две производственных лаборатории — в России и Швейцарии. Более 15 лет российское наукоемкое предприятие «Лаборатория ТОСКАНИ» в г. Черноголовка Московской области производит высококачественную продукцию для эстетической медицины и косметологии в соответствии с высокими международными стандартами. Компания, работающая в области терапевтической косметологии, эстетической и клинической медици-

ны в России и странах СНГ, экспортирует свою продукцию в более чем 30 стран мира. Задача фундаментальных исследований по разработке новых препаратов и технологий эстетической медицины — продление активного долголетия человека, сохранение молодости и красоты через здоровье. Так, в 2006 г. «Мартинекс» регистрирует первые инъекционные препараты собственного производства HYALUFORM («Гиалуформ») на основе гиалуроновой кислоты. В 2010 году именно ученые из «Мартинекс» зарегистрировали мезотерапию в России как медицинскую технологию и представили первые препараты — биорепаранты HYALREPAIR («Гиалрипайер»). Это — уникальная технология, которая позволяет длительно удерживать биологически активные вещества с геропротекторным действием в тканях, благодаря чему происходит запуск собственного восстановления и кожи на клеточном уровне. ■



В составе HYALREPAIR® Lift Eyes гиалуроновая кислота (ГК), модифицированная витамином С, пролином, лицином, глицином, и нативная ГК.

Показания к применению:

- морщины и заломы;
- обезвоженность кожи;
- снижение тургора и тонуса;
- признаки фотоэластоза;
- птоз на фоне перерастяжения кожного лоскута;
- восстановление и реабилитация при агрессивных косметологических процедурах (пилинг, аппаратные методики, лазерные пилинги);
- восстановление и подготовка при хирургических операциях (блефаропластика, эндоскопическая подтяжка лба и т. д.);
- пигментация, неравномерный тон.



MARTINEX представила новые препараты для сохранения красоты и молодости кожи на II Форуме «Актуальные практики в работе косметолога»



Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, стоматологи, хирурги, врачи скорой медицинской помощи, оториноларингологи, урологи, психиатры, клинические фармакологи, анестезиологи и др.	07.02-07.03	1 мес
Диагностика и лечение болезней печени	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	13.02-18.02	1 нед
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	23.01-18.02	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, врачи общей практики (семейные врачи), пульмонологи, хирурги, генетики, наркологи и др.	27.02-24.04	2 мес
Актуальные вопросы острых респираторных инфекций и COVID-19	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты, терапевты, анестезиологи, вирусологи, врачи общей практики (семейные врачи), пульмонологи, эпидемиологи, рентгенологи и др.	06.02-11.02	1 нед
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи скорой медицинской помощи	10.02-24.02	2 нед
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи, психиатры, психотерапевты	30.01-27.02	1 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Нефрологи, терапевты, ревматологи, врачи общей практики (семейные врачи), эндокринологи, кардиологи, урологи	20.02-21.03	1 мес
Инструментальные методы диагностики в работе врача общей практики	РМАНПО, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии терапевтического факультета, Москва	Врачи общей практики (семейные врачи), педиатры	23.01-28.01	1 нед
Профпатология у работников основных отраслей промышленности и сельского хозяйства	РМАНПО, кафедра профпатологии и производственной медицины терапевтического факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.01-11.02	1 мес

Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

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

ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия
Уронефрология

02 Кардиология
Ангиология
Гастроэнтерология
Гепатология

03 Эндокринология
Гинекология

04 Аллергология
Ревматология

05 Психоневрология
Дерматовенерология

06 Педиатрия
Нутрициология

07 Кардиология
Ангиология
Ревматология

08 Гастроэнтерология
Гепатология

09 Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

10 Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

11 Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология
Эндокринология



Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Совместим и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами¹



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



P N000017/01
P N001142/02
P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – совместимы и хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами, глюкокортикостероидами, ВИФЕРОН® Гель/Мазь – взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020