

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 9 2023



УРОНЕФРОЛОГИЯ

• Хроническая болезнь почек в клинической практике • Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе



ПЕДИАТРИЯ

• Мышечная масса и саркопения как критерии нутритивного статуса • Оценка эффективности пробиотиков в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами • Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита витаминов и микроэлементов • Новые возможности в адаптации детских смесей • Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы • Синдром Ди Джорджи: ранняя диагностика

Актуальная тема.
Акушерство и гинекология

Актуальная тема

• Применение современного пролонгированного гормонального контрацептива: актуальность, востребованность и опасения

• Опыт лечения детей с полиартикулярным серонегативным юношеским артритом • Гангренозная пиодермия как клинический дебют болезни Крона • Прогнозирование и профилактика ишемического инсульта с использованием приложения для смартфонов

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ

Импланон НКСТ®
этоногестрел, имплантат, 68 мг

в России контрацептивный имплантат,
содержащий этоногестрел^{1,2}



Эффективность >99%
в течение 3 лет^{2,3}
(Индекс Перля
составил 0,00*)



Благоприятный
профиль безопасности²



Быстрое восстановление
нормального овуляторного
менструального цикла
после удаления²



Возможность удалить в
любой момент по
желанию женщины²



ДИ – доверительный интервал; *(95% ДИ: 0,00 – 0,14)². Список литературы: 1. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ИМПЛАНОН НКСТ®; 3. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011; 83: 397-404.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ИМПЛАНОН НКСТ® (этоногестрел). ПОКАЗАНИЯ. Контрацепция. Эффективность и безопасность применения препарата подтверждены у женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Ключевая информация по безопасности. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. • беременность (в том числе предполагаемая); • тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); • наличие антител к фосфолипидам; • мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; • рак молочной железы, в том числе в анамнезе; • диагностированные или предполагаемые злокачественные новообразования, чувствительные к половым гормонам (в том числе, рак молочной железы в настоящее время или в анамнезе); • доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; • тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени), в том числе желтуха, врожденные гипербилирубинемии, в том числе в анамнезе; • неконтролируемая артериальная гипертензия; • возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности имплантата с этоногестрелом у девочек-подростков до 18 лет); • кровотечение из влагалища неясной этиологии; • гиперчувствительность к этоногестрелу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ • состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, обширная травма); • сахарный диабет, в том числе сахарный диабет с диабетической ангиопатией; наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным тромбозам, в том числе недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III; • заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени; • терапия антикоагулянтами; • тяжелая депрессия; • хлоазма, в том числе и в анамнезе. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Рак молочной железы Риск у женщин, применяющих методы контрацепции, содержащие только гестагены, возможно, аналогичен риску при применении КОК. Заболевания печени В случае возникновения острых или обострения хронических заболеваний печени женщине следует обратиться к специалисту для обследования и консультации. Тромбоз и другие сосудистые расстройства Существует связь между применением КОК (эстроген + прогестаген) и увеличением частоты развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) и артериальной тромбоэмболии (АТЭ, инфаркт миокарда или ишемический инсульт). Клиническая значимость этих результатов в отношении этоногестрела (биологически активного гестагена, используемого в качестве контрацептивного гормонального средства, в отсутствие эстрогенного компонента неизвестна. Не выявлено увеличенного риска возникновения ВТЭ или АТЭ у женщин, применяющих имплантат. Женщины с тромбоэмболическими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива. Имплантат следует удалить в случае подтвержденного тромбоза. Рассмотреть вопрос об удалении имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие оперативного вмешательства, травмы или заболевания. Артериальная гипертензия. Если в период применения препарата Импланон НКСТ® развивается стойкая артериальная гипертензия или значительно повышенное артериальное давление не снижается адекватно в ответ на проводимую гипотензивную терапию, следует удалить имплантат. Влияние на углеводный обмен. Применение контрацептивов, содержащих прогестаген, может оказывать влияние на инсулинорезистентность и на толерантность к глюкозе. Поэтому женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением врача в первые месяцы применения препарата Импланон НКСТ®. Хлоазма. Иногда может возникать хлоазма, в особенности у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Масса тела. Контрацептивное действие препарата связано с концентрацией этоногестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается с течением времени после введения препарата. Нельзя исключать, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предусмотреть более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела. Осложнения при введении. Перемещение имплантата в руке относительно массы введения. Редко сообщалось об имплантатах, расположенных в сосудах верхней конечности и легочной артерии. Если в любой момент времени не удается пальпировать имплантат, то необходимо определить его местоположение и рекомендовать его удаление. Если имплантат не удален, то контрацепция и риск нежелательных эффектов, связанных с прогестагеном, могут сохраниться сверх времени, желаемого женщиной. В результате местного воспаления или если имплантат введен не в соответствии с инструкциями, может произойти экспульсия имплантата. Киста яичников. Может происходить рост фолликулов. Обычно подобные фолликулы исчезают спонтанно и часто бессимптомно; в некоторых случаях отмечается легкая боль внизу живота. Внематочная беременность. Предупреждение внематочной беременности традиционными средствами контрацепции гормональными средствами не столь эффективна, как при применении КОК, что связано с частым возникновением овуляции во время применения этих методов. Несмотря на то, что препарат Импланон НКСТ® подавляет овуляцию, в случае наличия у женщины аменореи или более в животе при дифференциальной диагностике следует учитывать риск эктопической беременности. Нарушения психики. Подавленное настроение и депрессия – известные нежелательные реакции при применении контрацептивных гормональных препаратов. Депрессия может быть тяжелой и являться известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Другие состояния. Сообщено о состояниях: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом; (наследственный) ангионевротический отек, но связь с применением прогестагенов не была установлена. Медицинские обследования/консультации. Перед началом применения или перед заменой препарата Импланон НКСТ® следует ознакомиться с анамнезом женщины (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Рекомендуется, чтобы женщина через 3 месяца после введения препарата Импланон НКСТ® посетила врача для медицинского осмотра. Частоту и характер дальнейших периодических медицинских осмотров устанавливают индивидуально (не реже 1 раза в 6 месяцев). Препарат Импланон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем. Снижение эффективности при совместном применении с другими лекарственными препаратами. Эффективность препарата может быть снижена при применении препарата в сочетании с другими лекарственными препаратами. Изменения характера кровянистых выделений. Изменения частоты (отсутствие, менее или более частые, или продолжительные), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Лабораторные показатели. Может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели. Информация о безопасности при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Импланон НКСТ® безопасен при проведении МРТ. Нарушение целостности или формы имплантата, находящегося в тканях плеча пациентки. Скорость высвобождения этоногестрела может незначительно увеличиваться. После того как имплантат был удален, необходимо убедиться, что удален весь имплантат. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕЙСТВИЯ. Изменения характера менструальных кровотечений, которые незначительно предсказать заранее: изменения частоты кровотечений (отсутствие, менее или более частые, продолжительные), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Отсутствие менструальноподобных кровянистых выделений, более частое и/или длительное кровотечение. В клинических исследованиях изменение характера кровянистых выделений из влагалища было наиболее частой причиной для прекращения применения имплантата (примерно 11%). Нежелательные эффекты с частотой «Очень часто >1/10»: вагинальная инфекция (вульвовагинит), головная боль, акне, болезненность в молочных железах, боль в груди, нерегулярные менструации, увеличение массы тела; «Часто <1/10, ≥1/100»: повышение аппетита, эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, сниженное либидо, головокружение, «приливы», боли в животе, тошнота, вздутие живота, алопеция, дисменорея, киста яичника, боль в месте расположения имплантата, реакция в месте расположения имплантата, утомляемость, гриппоподобное состояние, боль, снижение массы тела; «Нечасто <1/100, ≥1/1000»: фарингит, ринит; инфекция мочевыводящих путей (уретрит, цистит); реакции гиперчувствительности к любому компоненту препарата, тревога, бессонница, мигрень, сонливость, рвота, запор, диарея, гипертрихоз, сыпь, зуд, боль в спине, артралгия, миалгия, скелетно-мышечная боль, дисурия, выделения из влагалища, дискомфорт в области вульвы и влагалища, галакторея, увеличение молочных желез, зуд в области вульвы и влагалища, гипертермия, отёк. Анафилактические реакции, крапивница и ангионевротический отек (или его более тяжелое течение) и/или более тяжелое течение наследственного ангионевротического отека. Введение и удаление имплантата может вызвать некоторые вазогагальные реакции, например: артериальную гипотензию (снижение артериального давления), головокружение или обморок; образование кровоподтеков, незначительное местное раздражение, боль или зуд. В месте расчесывания может развиться фиброз, образоваться рубец или развиваться абсцесс. Парестезия или подобные ей явления. Выпадение или миграция имплантата, в том числе редко в грудную стенку. В редких случаях имплантаты были обнаружены в сосудистой сети, включая легочную артерию (боли в груди и/или одышка или отсутствие симптомов). Несоблюдение инструкции может привести к неправильному введению, затрудняющим при локализации или сложному удалению имплантата. Регистрационный номер: ENC-EGL-0059-RU. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



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 № 9 2023

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

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

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© ООО «Издательство «Открытые Системы», 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 — 27.09.2023 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 в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

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.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 26 № 9 2023

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

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, Dobrolyubovpr-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 — 27.09.2023

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

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaya, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The 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.

PRESIDENT MICHAEL Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Editorial board

RUSSIA

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)
- N. G. Astafieva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- E. B. Bashnina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. 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. Gepppe**, 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. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, 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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mirkutmyan**, 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. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- V. V. Smirnov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. 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)

FOREIGN COUNTRIES

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

Лечащий Врач

ТОМ 26 № 9 2023

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

Уронефрология

Uro nephrology



8 Хроническая болезнь почек в клинической практике: *non progredi est regredi*/ А. Л. Вёрткин, Н. А. Буракова, Ю. В. Седякина, С. С. Курджиева, М. М. Шамуилова, Е. М. Леденева

8 Chronical kidney disease in clinical practice: *non progredi est regredi* (lat. *not to go forward is to go back*)/ A. L. Vertkin, N. A. Burakova, Yu. V. Sedyakina, S. S. Kurdzhieva, M. M. Shamuilova, E. M. Ledeneva

15 Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии/ Е. В. Парабина, О. В. Фатенков, М. Н. Мякотных, А. А. Миронов, А. Г. Додонов

15 Evaluation of the results of treatment of kidney recipients at the outpatient stage against the background of minimizing immunosuppressive therapy/ E. V. Parabina, O. V. Fatenkov, M. N. Myakotnykh, A. A. Mironov, A. G. Dodonov

Педиатрия. Нефрология

Pediatry. Nephrology



22 Соматический пул белка, мышечная масса и саркопения — как критерии нутритивного статуса в педиатрии/ М. Т. Шакурова, А. Ю. Вашура, Т. А. Ковтун, Т. Н. Сорвачева

22 Somatic protein pool, muscle mass and sarcopenia as criteria for nutritional status in pediatrics/ M. T. Shakurova, A. Yu. Vashura, T. A. Kovtun, T. N. Sorvacheva

31 Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях/ М. С. Савенкова, Г. Н. Красева, Н. А. Абрамова, М. Б. Шабат, Е. Н. Ветрова, О. Е. Латышев, Р. В. Душкин

31 Efficiency assessment of probiotics for children on complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder at out-patient's clinics/ M. S. Savenkova, G. N. Kraseva, N. A. Abramova, M. B. Shabat, E. N. Vetrova, O. E. Latyshev, R. V. Dushkin

43 Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита некоторых витаминов и микроэлементов у детей/ О. Б. Гордеева, А. В. Доброток, Д. С. Овчинников, М. А. Солошенко, Н. Л. Алешенко

43 Disorders of the aggregation function of platelets against the background of a deficiency of certain vitamins and microelements in children/ O. B. Gordeeva, A. V. Dobrotok, D. S. Ovchinnikov, M. A. Soloshenko, N. L. Aleshenko



Молочные
питьевые каши
«ФРУТО
НЯНЯ»



- ★ 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 пребиотиками, кашка молочная рисовая, обогащенная пребиотиками, кашка молочная овсяная, обогащенная пребиотиками, кашка молочная мультизлаковая (кукурузно-рисово-гречневая), обогащенная пребиотиками, кашка молочная гречневая с яблоками, обогащенная пребиотиками, кашка молочная овсяная с бананом, обогащенная пребиотиком. Рецепттура 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.

- 50 Ферментация молочной основы с естественным образованием олигосахаридов грудного молока — новые возможности в адаптации детских смесей/** О. Н. Комарова, А. И. Данилова
-
- 50 Fermentation of the milk base with the natural formation of breast milk oligosaccharides — new opportunities in the adaptation of infant formula/** O. N. Komarova, A. I. Danilova
-
- 57 Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению/** Е. М. Рашкова, А. А. Шакирова, Е. А. Саркисян, Л. А. Левченко, С. В. Черкасова, Е. И. Шабельникова
-
- 57 Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment/** E. M. Rashkova, A. A. Shakirova, H. A. Sarkisyan, L. A. Levchenko, S. V. Cherkasova, E. I. Shabelnikova
-
- 64 Синдром Ди Джорджи: ранняя диагностика в практике педиатра/** А. А. Павликов, И. М. Мельникова, Т. И. Пахомова, Н. П. Мякин
-
- 64 Di George syndrome: early diagnosis in pediatric practice/** A. A. Pavlikov, I. M. Melnikova, T. I. Pakhomova, N. P. Myakin
-
- 70 Применение современного пролонгированного гормонального контрацептива: актуальность, востребованность и опасения. Развенчание мифов/** Ю. А. Сорокин
-
- 70 The use of modern long-acting hormonal contraceptives: relevance, demand and concerns. Debunking myths/** Yu. A. Sorokin
-
- 76 Опыт применения антицитокинового препарата адалимумаб у детей с полиартикулярным серонегативным юношеским артритом, проживающих в Самарском регионе/** С. В. Плахотникова, Г. В. Санталова, Ю. В. Серёжкина, О. В. Служаева
-
- 76 Experience of use of the anti-cytokine drug adalimumab in children with polyarticular seronegative junior arthritis living in the Samara region/** S. V. Plakhotnikova, G. V. Santalova, Yu. V. Serezhkina, O. V. Sluzhaeva
-
- 82 Гангренозная пиодермия как клинический дебют болезни Крона (клинический случай)/** О. В. Фатенков, Ю. Ю. Пирогова, П. Е. Коннов, А. А. Арсеньева, Е. В. Орлов
-
- 82 Pyoderma gangrenosum as a clinical debut of Crohn's disease (clinical case)/** O. V. Fatenkov, Yu. Yu. Pirogova, P. E. Konnov, A. A. Arsenyeva, E. V. Orlov
-
- 89 Прогнозирование и профилактика ишемического инсульта у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма с использованием приложения для смартфонов/** Т. И. Дутова
-
- 89 Prediction and prevention of ischemic stroke in young people depending on genetic polymorphism using a smartphone application/** T. I. Dutova
-

Актуальная тема.

Акушерство и гинекология

Topical theme.

Obstetrics and Gynecology

Актуальная тема

Topical theme

Адиарин®

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДИАРЕИ



3+ мес

1

Адиарин® (желатина таннат)

Помогает при любом виде диареи

- Создает на слизистой кишечника барьер, защищающий от вирусов, бактерий и токсинов
- Сокращает частоту стула уже в первые 12 часов приема¹



+



0+

2

Адиарин® Регидрокомплекс®

- Профилактика и устранение обезвоживания при диарее и рвоте
- Соответствует рекомендациям ВОЗ²



245мОсм/л

+



0+

3

Адиарин® Пробио

- Помогает восстановить микрофлору кишечника
- Специальная комбинация штаммов с доказанным антидиарейным действием³
- Способствует защите микрофлоры от негативного влияния антибиотиков



jgl

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

Адиарин® №РЗН 2017/5412 от 19.07.2021 г., Адиарин® Регидрокомплекс® RU.77.99.32.004.E.001035.03.19 от 22.03.2019 г.,
Адиарин® Пробио №КЗ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.2017г.

1. Наблюдательное проспективное исследование с участием 2 когорт пациентов с острой диареей, принимавших желатина таннат, с оценкой показателей через 0 и 12 чот момента начала (представлено на конференции SED — Semana de las Enfermedades Digestivas, июнь 2007, г. Мадрид)
2. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al/ European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence- based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 | J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59.Nº1. P.132-152.

WWW.ADIARIN.RU



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Хроническая болезнь почек в клинической практике: *non progredi est regredi**

А. Л. Вёрткин, <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>, [elibrary.ru SPIN: 9605-9117, kafedrakf@mail.ru](mailto:kafedrakf@mail.ru)

Н. А. Буракова, natalyaburakova97@gmail.com

Ю. В. Седякина, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, [elibrary.ru SPIN: 2897-5838, sedyakinayulia@gmail.com](mailto:sedyakinayulia@gmail.com)

С. С. Курджиева, kafedrakt@mail.ru

М. М. Шамуилова, elibrary.ru SPIN: 7201-2830; kafedrakf@mail.ru

Е. М. Леденева, docled@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме

Введение. В статье представлен клинический случай ведения коморбидной пациентки 74 лет с ишемической болезнью сердца в анамнезе, госпитализированной в сосудистый центр по поводу инфаркта миокарда, с развившимся впоследствии острым повреждением почек на фоне хронической болезни почек.

Цель работы. Целью описания данного клинического случая является демонстрация важности оценки и учета значимости и модифицируемости факторов риска развития хронической болезни почек, а также своевременности их коррекции. Клинический пример иллюстрирует связь нарушения функции почек с прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Пациентка, описанная в клиническом случае, несмотря на длительный анамнез гипертонической болезни, не получала амбулаторно комбинированную антигипертензивную терапию согласно современным клиническим рекомендациям, а получала монопрепарат из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента без достижения целевого уровня артериального давления. В 2012 году пациентке было проведено стентирование коронарных артерий по причине нестабильной стенокардии, после чего из препаратов, рекомендованных клиническими рекомендациями, пациентка получала только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы и не получала антиромботическую и липидснижающую терапию. У пациентки 20 лет назад был диагностирован сахарный диабет 2 типа без последующего контроля уровня глюкозы и подбора сахароснижающей терапии. Помимо этого, у пациентки наблюдались такие модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, как длительный стаж курения, ожирение. При госпитализации в стационар пациентке была выполнена коронароангиография с внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества, по результатам которой выявлен стеноз правой коронарной артерии, выполнено ее стентирование стентами с лекарственным покрытием. В период госпитализации ведущим в клинике было нарастание уровня креатинина и мочевины сыворотки крови с максимальными значениями 570,7 мкмоль/л и 37,1 ммоль/л соответственно. При выявлении этих изменений пациентка была дважды консультирована нефрологом, было принято решение о проведении сеансов заместительной почечной терапии ввиду выраженной азотемии с персистирующим восстановлением почечной функции. При стабилизации состояния пациентка была выписана из стационара с рекомендациями о продолжении программного гемодиализа. Однако еще при поступлении в стационар уровень креатинина у пациентки составлял 260 ммоль/л, что может указывать на то, что хроническая болезнь почек развивалась длительно еще до инфаркта миокарда и до введения рентгенконтрастного вещества во время коронароангиографии.

Заключение. Таким образом, в связи с ведением пациентки на амбулаторном этапе без соблюдения клинических рекомендаций, отсутствием коррекции модифицируемых факторов риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистой патологии, у пациентки не удалось предотвратить развитие острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек и инфаркта миокарда в связи с поздней диагностикой хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, факторы риска.

Для цитирования: Вёрткин А. Л., Буракова Н. А., Седякина Ю. В., Курджиева С. С., Шамуилова М. М., Леденева Е. М. Хроническая болезнь почек в клинической практике: *non progredi est regredi*. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 8-14. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.001>

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

* Лат.: не идти вперед — значит двигаться назад.

Chronical kidney disease in clinical practice: *non progredi est regredi* (lat. *not to go forward is to go back*)

Arkadiy L. Vertkin, <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>, elibrary.ru SPIN: 9605-9117, kafedrakf@mail.ru

Natalya A. Burakova, natalyaburakova97@gmail.com

Yulia V. Sedyakina, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, elibrary.ru SPIN: 2897-5838, sedyakinayulia@gmail.com

Svetlana S. Kurdzhieva, kafedrakt@mail.ru

Marina M. Shamuilova, elibrary.ru SPIN: 7201-2830, kafedrakf@mail.ru

Ekaterina M. Ledeneva, docled@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Background. In the article, a clinical case of managing a comorbid 74-year-old patient with a history of ischemic heart disease, who was hospitalized in a vascular center due to myocardial infarction, with subsequently developed acute kidney injury against the background of chronic kidney disease is presented.

Objective. The purpose of describing this clinical case is to demonstrate the importance of assessing and considering the significance and modifiability of risk factors for the development of chronic kidney disease, as well as their timely correction. The clinical example illustrates the connection between impaired kidney function and the progression of cardiovascular pathology.

Results. The patient described in the clinical case, despite a long history of hypertension, did not receive ambulatory combined antihypertensive therapy in accordance with actual clinical recommendations, but received a monopreparation from the class of angiotensin-converting enzyme inhibitors without achieving the target blood pressure. In 2012, the patient underwent coronary artery stenting due to unstable angina, after which she received only angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers from the drugs recommended by clinical guidelines and did not receive antithrombotic and lipid-lowering therapy. The patient was diagnosed with type 2 diabetes mellitus 20 years ago without subsequent control of glucose levels and choice of hypoglycemic therapy. In addition, the patient had modifiable risk factors of cardiovascular diseases and chronic kidney disease: long smoking history, obesity. Upon admission to the hospital, coronary angiography was performed with intravenous administration of iodine-containing contrast medium, according to the results of which stenosis of the right coronary artery was detected, and its stenting was performed with drug-coated stents. During the hospitalization period, there was an increase in the level of creatinine and urea in the blood serum with maximum values of 570.7 $\mu\text{mol/L}$ and 37.1 mmol/L respectively. When these changes were detected, the patient was consulted twice by a nephrologist, and a decision was made to conduct sessions of replacement kidney therapy due to severe azotemia with persistent restoration of kidney function. Upon stabilization of the patient's condition, she was discharged from the hospital with recommendations to continue the program hemodialysis. However, even upon admission to the hospital, the patient's creatinine level was 260 $\mu\text{mol/L}$, which may indicate that chronic kidney disease had been developing for a long time before myocardial infarction and before the administration of X-ray contrast medium during coronary angiography.

Conclusion. Thus, due to the management of the patient at the outpatient stage without compliance with clinical recommendations, lack of correction of modifiable risk factors for chronic kidney disease and cardiovascular pathology, it was not possible to prevent acute kidney injury against the background of chronic kidney disease and myocardial infarction due to late diagnosis of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, acute kidney failure, replacement renal therapy, hemodialysis, coronary heart disease, acute myocardial infarction, risk factors.

For citation: Vertkin A. L., N. A. Burakova, Sedyakina Yu. V., Kurdzhieva S. S., Shamuilova M. M., Ledeneva E. M. Chronical kidney disease in clinical practice: *non progredi est regredi* (lat. *not to go forward is to go back*). Lechaschi Vrach. 2023; 9 (26): 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.001>

Conflict of interests. Not declared.

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена в популяции и существенно снижает качество жизни больных, повышает риск инвалидизации, госпитализаций и летальности. У многих пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивается частота встречаемости ХБП, что является предиктором неблагоприятного течения заболевания, высокой смертности и проблем с выбором фармакотерапии. Однако при своевременном учете и коррекции модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования ХБП возможно осуществление своевременных мер оказания первичной и вторичной профилактики данной нозологии.

Актуальность проблемы

Понятие ХБП является наднозологическим, однако не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии

конкретного заболевания почек. ХБП — это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции [1]. Фиброз — необратимое хроническое состояние, возникающее в ответ на воздействие различных по этиологии повреждающих факторов. Временной критерий в три месяца выбран потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинко-морфологическим признакам хронизации процесса [2].

Распространенность ХБП в популяции увеличивается с возрастом. По данным эпидемиологических исследований в РФ, симптомы ХБП наблюдаются у 36% населения старше 60 лет. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболевани-

ями частота выявления ХБП увеличивается до 26%. Многие модифицируемые факторы риска (ФР), ассоциирующиеся с патологией сердечно-сосудистой системы, являются ФР развития дисфункции почек: артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), табакокурение. Также к ФР относятся инфекции мочевых путей, лекарственная токсичность, высокое потребление белка [3, 4].

Распространенность сердечно-сосудистой патологии в популяции почечных пациентов значительно выше, так как взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) выстраиваются по типу обратной связи. Это позволяет рассматривать сам факт снижения функции почек как причину ускоренного развития изменений ССС. Риск смерти у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в десятки раз выше, чем в общей популяции, что связано с резким ускорением процессов сосудистого повреждения [1].

При сохранной или повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/моль), изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ (табл. 1) и уровня альбуминурии, поскольку СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение [5].

Целью описания данного клинического случая было показать, что во избежание развития и прогрессирования ХБП важно уделять внимание факторам риска развития данной нозологии. Только при их учете и оценке значимости и модифицируемости возможно осуществление мер первичной и вторичной профилактики ХБП. Приводимый ниже клинический случай иллюстрирует важность своевременной коррекции существующих факторов риска ХБП, а также демонстрирует связь нарушения функции почек с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 1 Классификация ХБП по уровню СКФ [5] / Classification of CKD by GFR level [5]		
Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
G1	> 90	Высокая или оптимальная*
G2	60-89	Незначительно сниженная*
G3a	45-59	Умеренно сниженная
G3b	30-44	Существенно сниженная
G4	15-29	Резко сниженная
G5	< 15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**
Примечание. * При отсутствии признака повреждения почек категории СКФ G1 или G2 не удовлетворяют критериям ХБП. ** Если пациент получает ЗПТ, следует указывать ее вид — диализ (Д) или трансплантация (Т).		

Задача описания клинического случая заключалась в том, чтобы проанализировать клинический пример ведения на амбулаторном и стационарном этапах коморбидной пациентки с ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе, госпитализированной по поводу инфаркта миокарда (ИМ), с развившимся острым поражением почек на фоне ХБП.

Клинический случай

Больная Б, 74 года, поступила 26.07.2022 г. в блок реанимации и интенсивной терапии сосудистого центра больницы скорой медицинской помощи с жалобами на выраженную боль в межлопаточной области.

Анамнез заболевания: у пациентки выявлена длительно протекающая ИБС: стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в 2012 г. по причине нестабильной стенокардии. Длительная гипертоническая болезнь с максимальными цифрами артериального давления (АД) более 210/100 мм рт. ст., адаптирована к АД на уровне 130-140/90 мм рт. ст. Применяла постоянную терапию на амбулаторном этапе: лизиноприл — 50 мг 2 раза в сутки, метопролол — 25 мг 1 раз в сутки утром. Настоящее ухудшение началось 26.07.2022 г., когда стала беспокоить интенсивная боль в межлопаточной области, не связанная с физической нагрузкой. Пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи, на догоспитальном этапе выполнено обезболивание морфином, пациентка получила ацетилсалициловую кислоту (250 мг), клопидогрел (300 мг), гепарин (5000 ЕД). Госпитализирована в блок реанимации и интенсивной терапии сосудистого центра больницы скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни: в течение длительного времени болеет СД 2 типа, амбулаторно уровень глюкозы не контролирует, препараты не принимает. Хроническая ишемия головного мозга. Левосторонняя мастэктомия в 2005 г., правосторонняя — в 2010 г. Курит в течение 35 лет по 5 сигарет в сутки, злоупотребление алкоголем отрицает. Аллергические реакции на медицинские препараты отрицает. Гинекологический анамнез: 1 беременность, 1 роды, менопауза в течение 23 лет.

Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное. Положение активное. Цвет кожных покровов бледно-розовый, избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки. Отеки голеней и стоп нижних конечностей. Рост — 169 см, вес — 109 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 38,16 кг/м². Температура тела — 36,4 °С.

Состояние органов дыхания: грудная клетка обычной формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно — ясный легочный звук над всеми отделами легких. При аускультации выслушиваются жесткое дыхание, мелкопузырчатые хрипы до углов лопаток. Частота дыхательных движений — 25 в минуту, ритм дыхания регулярный. Сатурация на атмосферном воздухе — 94%.

Состояние ССС: аускультативно тоны сердца глухие, ритмичные. Патологические сердечные шумы не выслушиваются. АД — 195/100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 115 ударов в мин. Пульс — 115 уд./мин, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, напряженный.

Состояние органов желудочно-кишечного тракта: язык розовый, чистый, умеренной влажности. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без особенностей.

Состояние мочеполовой системы: мочеиспускание не нарушено, безболезненное, цвет мочи светло-желтый. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований на момент госпитализации представлены в табл. 2 и 3.

Тропониновый тест — положительный от 26.07.2022 г.

Данные электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении: синусовый ритм, ЧСС — 110 уд./мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Отрицательный зубец Т в отведениях V1, V2. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Низкий вольтаж ЭКГ.

Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, лучевая нагрузка 3,7 мЗв: КТ-картина интерстициального отека легких, легочной гипертензии, малого двустороннего плеврального выпота. Лимфаденопатия средостения. На нативном снимке аорта на всем протяжении с участками кальцинирования, не расширена, признаков расслоения не наблюдается. Атеросклероз коронарных сосудов.

В экстренном порядке 26.07.2022 г. проведена диагностическая коронароангиография. Контрастный препарат — Омнипак (йогексол).

Левая коронарная артерия — без гемодинамически значимого стенозирования. Огибающая ветвь диффузно изменена, без значимого стенозирования. Правая коронарная артерия (ПКА) — в проксимальной трети обнаруживается нестабильный стеноз до 75-80%, в средней трети — пограничный стеноз до 65%, в дистальной трети — до 95%. Выполнено стентирование ПКА стентами с лекарственным покрытием: в зону поражения в проксимальной, средней и дистальной трети последовательно имплантированы стенты Калипсо (3,0 × 38 мм), Cruz (3,0 × 48 мм), Калипсо (3,0 × 23 мм) с формированием зоны суперпозиции стентов.

Результаты эхокардиографии от 27.07.2022 г.: аорта — 3,3 см, аортальный клапан — 1,7 см, левое предсердие — 4,5 см (до 4,0 см), конечный диастолический размер — 5,4 см, конечный систолический размер — 4,5 см (3,8 см), конечно-

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований на момент госпитализации: биохимический анализ крови [таблица составлена авторами] / The results of laboratory tests at the time of hospitalization: a biochemical blood test [table compiled by the authors]

Показатель	26.07	Референсные значения
Билирубин общий	3,9	2,0-21 мкмоль/л
Аспартатаминотрансфераза	16	0-40 Ед/л
Аланинаминотрансфераза	8,0	0-41 Ед/л
Холестерин	6,4	3,0-5,2 ммоль/л
Липопротеины низкой плотности	4,23	до 3,3 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	2,17	до 1,9 ммоль/л
Общий белок	72,8	64-83 г/л
Мочевина	13,7	2,76-8,07 ммоль/л
Креатинин	255	62-106 мкмоль/л
Глюкоза	9,9	4,11-6,38 ммоль/л
Креатинфосфокиназа миокарда и сыворотки	42	0-24 Ед/л
Креатинфосфокиназа	42	20-200 Ед/л
Лактатдегидрогеназа	169	135-225 Ед/л
Калий	5,5	3,5-5,1 ммоль/л
Протромбиновое время	9,6	9,4-12,5 сек
Протромбиновый индекс	131	80-130%
Международное нормализованное отношение	0,84	0,9-1,3
Фибриноген	4,4	2,0-3,93 г/л
Активированное частичное тромбопластиновое время	62,2	25,4-36,9 сек

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований на момент госпитализации: общий анализ крови [таблица составлена авторами] / The results of laboratory tests at the time of hospitalization: complete blood count [table compiled by the authors]

Показатель	26.07	Референсные значения
Количество лейкоцитов	9,1	3,6-10,0/л
Количество эритроцитов	3,49	4,0-5,2/л
Гемоглобин	113	115,0-160,0 г/л
Гематокрит	35,1	35,0-47,0%
Средний объем эритроцита	97	80,0-100,0 фл
Количество тромбоцитов	235	140-400/л
Относительное количество лимфоцитов	20	19,0-45,0%
Относительное количество моноцитов	1,0	2,0-11,0%
Относительное количество нейтрофилов	76,2	40,0-78,0%
Относительное количество эозинофилов	0,6	0,5-5,0%
Относительное количество базофилов	0,1	0,0-1,0%

диастолический объем — 158 мл (до 147 мл), конечно-систолический объем — 91 мл (до 58 мл), фракция выброса — 42% (55-65%). Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу — 1,5 см, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу — 1,1 см. Правое предсердие не увеличено. Правый желудочек — 3,2 см. Атеросклеротические изменения аорты, аортального клапана. Кальциноз фиброзных колец и створок аортального клапана. Расширение левого предсердия. Умеренная гипертрофия левого желудочка. Гипо- и акинез средних передне-перегородочного, переднего, верхушечных сегментов. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 2-й степени. Систолическое давление в легочной артерии — 30 мм рт. ст. Снижение глобальной сократимости миокарда.

У пациентки развилось острое повреждение почек на фоне ХБП и ИМ. Динамика лабораторных показателей указана в табл. 4.

Результаты осмотра нефрологом от 29.07.2022 г.: нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая). Острое повреждение почек (ОПП) от 26.07.2022 г. на фоне ХБП. СД 2 типа. Диабетическая нефропатия. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 4. Нефроангиосклероз. Сохранный диурез.

Рекомендовано: профилактика гипотонии/гипертензии (целевое АД — 120-139/60-79 мм рт. ст.), Кетостерил — 4 таблетки 3 раза в сутки (амбулаторно), Энтеросгель —

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у пациентки с ОПП на фоне ХБП и ИМ [таблица составлена авторами] / Dynamics of laboratory parameters in a patient with acute kidney injury on the background of CKD and AMI [table compiled by the authors]

Дата	26.07	28.07	30.07	01.08	02.08	04.08	05.08
Мочевина (ммоль/л)	13,70	16,10	25,80	28,40	32,30	37,10	30,50
Креатинин (мкмоль/л)	255	287	356,6	390	471,8	570,7	478,2
СКФ по формуле СКД-EPI: мл/мин/1,73 м ²	16	13	10	9	7	6	7
Гемоглобин (г/л)	113	91	91	90	98	87	70
Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV, фл)	97	101,2	99,8	100,3	99,6	94	95

по 1 столовой ложке 3 раза в сутки внутрь, исключить препараты, содержащие ионы калия, аминогликозиды, цефалоспорины первого и второго поколения. Ограничить прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), контроль биохимического анализа крови: мочевины, креатинина, гематокрит, скорость оседания эритроцитов. Наблюдение у нефролога по месту жительства.

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек от 29.07.2022 г.: диффузные изменения печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. УЗИ-признаков патологии почек не выявлено.

На фоне проводимой терапии продолжался рост показателей уровня креатинина, мочевины с прогрессированием снижения СКФ. Также снижался уровень гемоглобина при показателе среднего объема эритроцита в нормальных референсных пределах.

Результаты повторного осмотра нефрологом от 04.08.2022 г.: нефропатия смешанного генеза. Острое повреждение почек от 26.07.2022 на фоне ХБП. СД 2 типа. Субкомпенсация. Диабетическая нефропатия. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск ССО — 4. Нефроангиосклероз. Анемия вторичная. Сохранный диурез.

Рекомендовано: учитывая выраженную азотемию (мочевина — 37,1 ммоль/л, креатинин — 571 мкмоль/л), пациентка нуждается в проведении ЗПТ — гемодиализа (ЗПТГ). Сеанс ЗПТГ от 04.08.2022 г.

Ввиду выраженной азотемии пациентке проведен сеанс ЗПТГ в рамках анестезиолого-реанимационного отделения. 05.08.2022 г. выполнена гемотрансфузия эритроцитарной массы в связи с прогрессированием снижения уровня гемоглобина и эритроцитов и развитием анемии тяжелой степени с дальнейшей консервативной терапией препаратами железа, В₁₂, фолиевой кислотой. Пациентка была проконсультирована хирургом — данных за желудочно-кишечное кровотечение нет.

После относительной стабилизации состояния больную перевели в кардиологическое отделение. На фоне терапии болевой синдром в груди не рецидивировал. Сохранялась стабильная гемодинамика, показатели АД — на уровне 105-130/70-80 мм рт. ст. Одышка значительно уменьшилась. Проявления недостаточности кровообращения постепенно регрессировали. Нестабильный уровень азотемии потребовал неоднократного проведения сеансов ЗПТГ, после чего отмечалось медленное восстановление почечной функции. Учитывая тенденцию к усугублению анемии на фоне проводимой терапии, повторно проведено переливание эритроцитарной массы. Также пациентка была проконсультирована эндокринологом.

Результаты осмотра эндокринологом: СД 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина — менее 7,5%.

Рекомендовано: основной вариант стандартной диеты (ОВД, 9), контроль гликемии, инсулин человеческий (генно-инженерный) 6 ЕД 3 раза в сутки при гликемии свыше 10 ммоль/л. На выписку — линаглиптин (5 мг) 1 раз в сутки.

На основании жалоб пациентки, анамнеза жизни и заболелания, данных объективного статуса, а также результатов лабораторно-инструментального обследования установлен клинический диагноз:

Основной: ИБС — повторный ИМ левого желудочка без элевации сегмента ST от 26.07.2022 г. Стентирование правой коронарной артерии от 26.07.2022 г., стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (2012).

Фоновый: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск ССО 4. СД 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина — менее 7,5%. Ожирение II степени (ИМТ — 38,16 кг/м²).

Осложнения: Killip 2. Нарушение кровообращения — ПБ, функциональный класс III по NYHA. Нефроангиосклероз. ОПП от 26.07.2022 г. на фоне ХБП 5-й стадии (СКФ по формуле СКД-EPI: 7 мл/мин/1,73 м²). Системный гемодиализ от 04.08.2022 г. Нормоцитарная анемия тяжелой степени. Гемотрансфузии от 05.08.2022 г., 07.08.2022 г.

Сопутствующие: хроническая ишемия головного мозга. Двусторонняя мастэктомия (2005 и 2010 г.).

Назначенная терапия: тикагрелор перорально (90 мг) 2 раза в сутки утром и вечером, ацетилсалициловая кислота перорально (75 мг) 1 раз в сутки вечером, аторвастатин перорально (80 мг) 1 раз в сутки вечером, амлодипин перорально (5 мг) 2 раза в сутки утром и вечером, омега-3 перорально (40 мг) 1 раз в сутки утром за 30 минут до еды, бисопролол перорально (2,5 мг) 2 раза в сутки утром и вечером, Энтеросгель перорально — по 1 столовой ложке 3 раза в сутки, инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) — 6 ЕД 3 раза в сутки при гликемии более 10 ммоль/л, фуросемид (40 мг) внутривенно 2 раза в сутки утром и днем под контролем диуреза и уровня калия с последующей коррекцией дозы, железо-сахарозный комплекс в/в капельно через день. Последний сеанс гемодиализа — от 11.08.2022 г.

Пациентка выписана с рекомендациями по дальнейшему лечению и наблюдению: продолжение двойной антиагрегантной терапии с последующей консультацией кардиолога, прием дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (амлодипин перорально — 5 мг по 1 таблетке в сутки утром) и кардиоселективных β-блокаторов (бисопролол перорально — 2,5 мг 2 раза в сутки утром и вечером), липидснижающая, гастропротективная терапия,

продолжение программного гемодиализа амбулаторно, консультация нефролога для определения дальнейшей тактики лечения и коррекции терапии. В качестве сахароснижающей терапии рекомендован ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 — линаглиптин.

Заключение

Данный клинический пример привлекает внимание к проблеме ХБП в клинической практике. Задача врача-клинициста — предупреждение развития нефропатий, наиболее раннее выявление пациентов с факторами риска развития ХБП и проведение профилактических и лечебных мероприятий. Ведение пациентки на амбулаторном этапе с соблюдением клинических рекомендаций могло предотвратить развитие ОПП на фоне ХБП и ИМ в связи с ранней диагностикой и терапией ХБП.

Существуют активные стратегии успешной профилактики и замедления прогрессирования ХБП. Необходимо выделить и скорректировать модифицируемые факторы риска, которые являются факторами прогрессирования заболевания. Изменение образа жизни включает коррекцию массы тела, снижение количества употребляемого белка, отказ от курения и увеличение физической активности. Нефропротективная терапия предполагает использование препаратов, способных достоверно снижать скорость падения фильтрационной функции почек, тем самым оказывая ренопротективный эффект. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II: начиная с небольшой дозы, постепенно наращивая до эффективной; обязательно соблюдение низкосолевой диеты (< 3 г в сутки); контроль уровня АД, креатинина и калия сыворотки (особенно при снижении СКФ). Прием этих препаратов прекращается при гиперкалиемии более 6 ммоль/л, при повышении креатинина на 30% от его исходного уровня через 15 суток после назначения иАПФ, при повышении показателей креатинина более 265 мкмоль/л [2, 4, 6].

При ХБП и артериальной гипертензии и ССЗ, включая фибрилляцию предсердий, проводится лечение основных заболеваний, снижение АД до целевых значений (менее 130-140/80-90 мм рт. ст.); при метаболических нарушениях, ожирении и СД — мониторинг и коррекция выявляемых изменений уровня глюкозы, липидных маркеров; выявление и коррекция минеральных и костных нарушений; терапия анемии.

При выборе терапии обязателен учет лекарственной нефротоксичности, в т. ч. в зависимости от СКФ, с уменьшением дозы и/или кратности приема ряда препаратов. К препаратам с нефротоксическим эффектом относятся обезболивающие и НПВС, ряд антимикробных препаратов (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В, сульфаниламиды и др.), мочегонные, иммуноглобулины, иммунодепрессанты, препараты лития, цитостатики, цисплатин. При назначении этих препаратов обязательно следует учитывать СКФ для коррекции частоты и/или дозы введения лекарств.

Клинические стратегии лечения ХБП включают нормализацию АД, коррекцию нарушений липидного и минерального обмена.

Ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) оказывают благоприятное влияние на ремоделирование сердца и обладают нефропротективным действием за счет подавления провоспалительных и профибротических факторов, уменьшения ишемии тканей сердца и почек.

Учитывая, что СД является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ХБП, в качестве сахароснижающей терапии рекомендован данный класс препаратов [4].

Пациенты с ХБП входят в группу высокого риска развития ОПП и требуют особой осторожности при проведении рентгеноконтрастных исследований. При решении вопроса о необходимости проведения визуализирующих исследований с применением рентгеноконтрастных препаратов у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² во избежание ухудшения функции почек необходимо тщательно взвесить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития ОПП. Пациентам необходимо обеспечить адекватную гидратацию с использованием физиологического раствора до, во время и после проведения исследования. Также при возможности отменить потенциально нефротоксичные препараты до и после исследования.

Важно избегать применения высокоосмолярных средств и использовать минимально возможную дозу рентгеноконтрастного препарата. Применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов при ХБП С5 не рекомендуется и допустимо только при невозможности заменить его другими методами исследования. Пациентам с ХБП С4-С5 рекомендуется использовать гадолиниевые препараты на основе макроциклических хелатных комплексов [2, 6].

Пожилая коморбидная пациентка, описанная в клиническом примере, поступила в стационар с уровнем креатинина 260 ммоль/л, что, вероятно, указывает на длительное развитие ХБП до инфаркта миокарда и введения рентгеноконтрастного вещества во время коронароангиографии. Амбулаторно пациентка формально получала нефропротективную терапию (иАПФ). Однако не был достигнут целевой уровень АД, уровень глюкозы сохранялся выше референсных значений. Также после процедуры стентирования коронарных артерий в 2012 г. больная получала амбулаторно иАПФ и β-адреноблокаторы, не была назначена антитромботическая и липидоснижающая терапия [7]. Не проводилась оценка функции почек. Также не была осуществлена коррекция модифицируемых факторов риска, таких как табакокурение и ожирение. Таким образом, в связи с некорректным ведением пациентки на амбулаторном этапе ХБП достигла терминальной стадии, требующей проведения ЗПТ. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Ассоциация нефрологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 469. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (Дата обращения — 18.10.2022). [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Assotsiatsiya nefrologov. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy Minzdrava Rossii. 2021. ID: 469. Dostup: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (Accessed: 18.10.2022). (In Russ.)]
2. Вёрткин А. Л., Прохорович Е. А. Хроническая болезнь почек: руководство для практических врачей. Эксмо, 2022. 196 с. [Vertkin A. L., Prokhorovich Ye. A. Chronic kidney disease: a guide for practitioners. Eksmo, 2022. p 196. (In Russ.)]

3. Kalantar-Zadeh K., Jafar T. H., Nitsch D., Neuen B. L., Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021; 398 (10302): 786–802. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5.
4. Верткин А. Л., Прохорович Е. А., Кнорринг Г. Ю. Хроническая болезнь почек: диагностика, ведение и терапия ассоциированной анемии. *Терапия*. 2022; 6. 109–119.
[Vertkin A. L., Prokhorovich Ye. A., Knorring G. Yu. Chronic kidney disease: diagnosis, management and therapy of associated anemia. *Terapiya*. 2022; 6. 109–119. (In Russ.)]
5. Мусеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. с соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (8): 7–37.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>.
[Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V. s soavt. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioneuroprotection. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2014; (8): 7–37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37> (In Russ.)]
6. Luyckx V. A., Cherney D. Z. I., Bello A. K. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep*. 2019; 5 (3): 263–277. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.12.003. Erratum in: *Kidney Int Rep*. 2020 May 04; 5 (5): 758.
7. Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеишиков Д. А. с соавт. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (4): 4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
[Barbarash O. L., Duplyakov D. V., Zateyshchikov D. A. s soavt. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (4): 4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Буракова Наталья Андреевна, ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; natalyaburakova97@gmail.com

Седякина Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; sedyakinayulia@gmail.com

Курджиева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Шамуилова Марина Мириновна, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Леденева Екатерина Михайловна, ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; docled@yandex.ru

Information about the authors:

Arkadiy L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

Natalya A. Burakova, resident of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; natalyaburakova97@gmail.com

Yulia V. Sedyakina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; sedyakinayulia@gmail.com

Svetlana S. Kurdzhieva, assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakt@mail.ru

Marina M. Shamuilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

Ekaterina M. Ledeneva, resident of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; docled@yandex.ru

Поступила/Received 28.04.2023

Поступила после рецензирования/Revised 10.05.2023

Принята в печать/Accepted 16.05.2023

Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии

Е. В. Парабина, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>, parabinaev@mail.ru

О. В. Фатенков, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, o.v.fatenkov@samsmu.ru

М. Н. Мякотных, <https://orcid.org/0000-0003-0166-6878>, maksim_miakotnykh@mail.ru

А. А. Миронов, <https://orcid.org/0000-0002-3811-5802>, alexey.a.mironov@gmail.com

А. Г. Додонов, a.g.dodonov@samsmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Цель работы. Изучение влияния иммуносупрессивной терапии, основанной на снижении стандартных дозировок и целевых показателей концентраций такролимуса, на результаты послеоперационного периода у реципиентов с пересаженной почкой. **Материалы и методы.** В исследование включено 176 реципиентов почки. В соответствии с целью и задачами исследования реципиенты были разделены на две группы. В первую группу (контрольную) включено 78 пациентов, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус пролонгированного действия) в сочетании со стандартными дозировками микофеноловой кислоты. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 7–8 нг/мл. Во вторую группу (основную) включено 98 пациентов, которые получали иммуносупрессивную терапию по схеме — такролимус пролонгированного действия в уменьшенных дозировках в сочетании с микофеноловой кислотой. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 5–6 нг/мл. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, виду и сроку нахождения на заместительной почечной терапии, а также по основному диагнозу, приведшему к терминальной хронической почечной недостаточности. Оценка уровня качества жизни проводили с помощью опросника SF-36.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что минимизация иммуносупрессивной терапии приводит к улучшению отдаленных результатов трансплантации. В позднем послеоперационном периоде, в группе со снижением доз и целевых значений концентрации такролимуса, показатель уровня креатинина оставался достоверно более низким, чем в контрольной подгруппе. Также отмечалось значимое различие в показателях скорости клубочковой фильтрации — в исследуемой группе она была достоверно выше на 20%, чем в контрольной. Снижение целевых концентраций такролимуса в послеоперационном периоде достоверно привело к снижению частоты дозозависимых побочных эффектов, что впоследствии вылилось в значительное улучшение качества жизни реципиентов в контрольной группе.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, такролимус, терминальная хроническая почечная недостаточность.

Для цитирования: Парабина Е. В., Фатенков О. В., Мякотных М. Н., Миронов А. А., Додонов А. Г. Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 15–21. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.002>

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

Evaluation of the results of treatment of kidney recipients at the outpatient stage against the background of minimizing immunosuppressive therapy

Elena V. Parabina, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>, parabinaev@mail.ru

Oleg V. Fatenkov, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, o.v.fatenkov@samsmu.ru

Maksim N. Myakotnykh, <https://orcid.org/0000-0003-0166-6878>, maksim_miakotnykh@mail.ru

Aleksey A. Mironov, <https://orcid.org/0000-0002-3811-5802>, alexey.a.mironov@gmail.com

Aleksandr G. Dodonov, a.g.dodonov@samsmu.ru

Abstract

Objective. To study the effect of immunosuppressive therapy based on a reduction in standard dosages and target values of tacrolimus concentrations on the results of the postoperative period in recipients with a transplanted kidney.

Materials and methods. The study included 176 kidney recipients who are under outpatient supervision of a nephrologist at the Samara Center for Organ and Tissue Transplantation. In accordance with the purpose and objectives of the study, the recipients were divided into two groups. The first group (control) included 78 patients receiving standard immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors (tacrolimus prolonged action) in combination with standard dosages of mycophenolic acid. The target concentration of tacrolimus in this group was 7–8 ng/ml. The second group (the main one) included 98 patients who received immunosuppressive therapy according to the tacrolimus prolonged action scheme in reduced dosages in combination with mycophenolic acid. The target concentration of tacrolimus in this group was 5–6 ng/ml. Both groups were comparable by gender, age, type and duration of stay on renal replacement therapy, as well as by the main diagnosis that led to chronic kidney disease.

Results. In the course of the study, it was revealed that the minimization of IST leads to an improvement in the long-term results of transplantation. In the late postoperative period, in the group with reduced doses and target values of tacrolimus concentration, the creatinine level remained significantly lower than in the control subgroup. There was also a significant difference in the glomerular filtration rate — in the study group it was significantly higher by 20% than in the control group. A decrease in the target concentrations of tacrolimus in the postoperative period significantly led to a decrease in the frequency of dose-dependent side effects, which subsequently led to a significant improvement in the quality of life of recipients in the control group.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, tacrolimus, chronic kidney disease.

For citation: Parabina E. V., Fatenkov O. V., Myakotnykh M. N., Mironov A. A., Dodonov A. G. Evaluation of the results of treatment of kidney recipients at the outpatient stage against the background of minimizing immunosuppressive therapy. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.002>

Conflict of interests. Not declared.

Такролимус — ингибитор кальциневрина, широко используемый для предотвращения острого отторжения после трансплантации почки. Использование иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на базе такролимуса — зачастую компромисс между эффективностью и нежелательными побочными эффектами. С одной стороны, высокие дозы такролимуса обеспечивают надежность иммуносупрессии, однако они могут обладать высокой нефротоксичностью, что может привести к неблагоприятным исходам для почечного аллотрансплантата [1, 2]. Также имеют место тяжелые дозозависимые побочные эффекты, что в значительной степени отражается на качестве жизни реципиентов. В то же время низкая доза такролимуса обеспечивает минимизацию неблагоприятных эффектов, однако увеличивает риск острого отторжения и иммунологической сенсibilизации [3]. Современные тенденции поддерживающей иммуносупрессии нацелены на ее минимизацию, однако оптимальный минимальный уровень такролимуса для разных временных точек после трансплантации почки для предотвращения как рисков острого отторжения, так и токсичности препарата еще не установлен [1].

Целью данного исследования было изучить влияние ИСТ, основанной на снижении стандартных дозировок

и целевых показателей концентраций такролимуса, на результаты послеоперационного периода у реципиентов с пересаженной почкой.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 176 реципиентов почки, которые находятся на амбулаторном наблюдении нефролога в Самарском центре трансплантации органов и тканей. В соответствии с целью и задачами исследования реципиентов разделили на две группы. В первую (контрольную) включено 78 получающих стандартную ИСТ ингибиторами кальциневрина (такролимус пролонгированного действия) в сочетании со стандартными дозировками микофеноловой кислоты. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 7–8 нг/мл. Во вторую группу (основную) включено 98 пациентов, которые получали ИСТ по схеме — такролимус пролонгированного действия в уменьшенных дозировках в сочетании с микофеноловой кислотой. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 5–6 нг/мл. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, виду и сроку нахождения на заместительной почечной терапии (ЗПТ, табл.).

Обе группы были сопоставимы по основному диагнозу, приведшему к терминальной хронической почеч-

ной недостаточности (ТХПН) (рис. 1). В обеих группах преобладающим диагнозом был морфологически верифицированный гломерулонефрит, который встречался в 75,6% наблюдений у реципиентов контрольной группы и у 72,4% реципиентов основной группы.

Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп рассчитывали t-критерий Стьюдента в случае, если показатели распределены по нормальному закону. Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп, в случае отсутствия нормального распределения анализируемых показателей, был использован непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистические различия признавались значимыми при значении уровня $p < 0,05$.

Результаты

В послеоперационном периоде схемы ИСТ в группах сравнения отличалась. В контрольной группе целевая концентрация такролимуса составляла 7–8 нг/мл. В основной группе применялась схема с минимизацией дозировок такролимуса. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 5–6 нг/мл. Первый прием такролимуса у всех пациентов был через

Характеристика пациентов групп сравнения [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients in comparison groups [table compiled by the authors]

Показатель	Группа исследования (n = 78)	Контрольная группа (n = 98)	Уровень значимости p
Средний возраст на момент АТПП*, лет	37,12 ± 12,5	39,82 ± 9,7	p = 0,174
Мужчин/женщин	38/40 (49%/51%)	45/53 (46%/54%)	p = 0,712
Вид ЗПТ	ПГД — 61,5% (48/78) ПД — 29,5% (23/78) Без ЗПТ — 9% (7/78)	ПГД — 69,4% (68/98) ПД — 25,5% (25/98) Без ЗПТ — 5,1% (5/98)	p = 0,447
Средний срок нахождения на ЗПТ до АТПП, лет	4,4 ± 3,7	3,8 ± 2,1	p = 0,074
Функция трансплантата	Первичная — 70% (54/78) Отсроченная — 30% (24/78)	Первичная — 77,5% (76/98) Отсроченная — 22,5% (22/98)	p = 0,213

Примечание. АТПП — аллотрансплантация почки, ПГД — программный гемодиализ, ПД — перитонеальный диализ.

са. Так, в первой группе к 60-му месяцу после аллотрансплантации почки (АТПП) дозировка такролимуса снизилась в среднем на 28% и достигла 7,85 (8; 11) мг/сут. В группе исследования дозировка такролимуса за 5 лет наблюдения уменьшилась на 50% и к 60-му месяцу наблюдения составила 6,5 (6; 10) мг/сут и была достоверно ниже на 32%, чем в контрольной группе. Несмотря на значительное снижение дозировки такролимуса, концентрация препарата в крови реципиентов оставалась стабильной. Представленные в диаграмме колебания концентрации были статистически незначимыми.

Одним из основных показателей функции трансплантата является уровень креатинина сыворотки крови. В контрольной группе средний уровень креатинина на момент включения в исследование составил 112 (96,5; 126,5) мкмоль/л и статистически не отличался от среднего уровня креатинина в группе 2 — 111 (101; 125) (p > 0,05) (рис. 4).

Начиная с 12-го месяца наблюдения у реципиентов обеих групп отмечается повышение среднего уровня креатинина, отличия этого показателя между группами были незначительными. С 36-го месяца наблюдается прогрессивное повышение среднего уровня креатинина сыворотки крови у пациентов обеих групп, при этом его средний уровень через 36, 48 и 60 месяцев после АТПП у пациентов контрольной группы был достоверно выше. К 60-му месяцу наблюдения средний уровень креатинина у реципиентов контрольной группы повысился более чем на 26% и достиг 151,5 (117,75; 197,5)

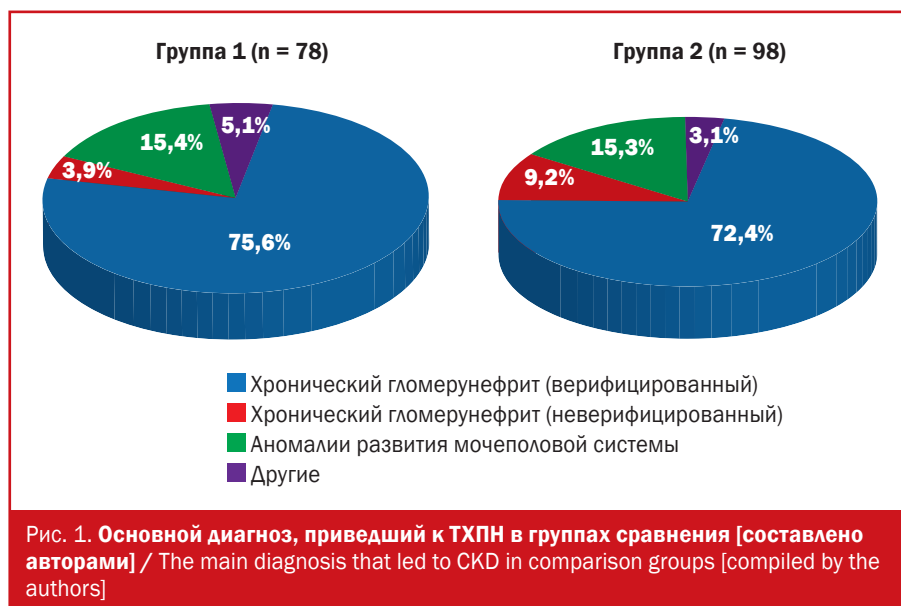


Рис. 1. Основной диагноз, приведший к ТХПН в группах сравнения [составлено авторами] / The main diagnosis that led to CKD in comparison groups [compiled by the authors]

сутки после операции. Стартовая доза препарата в обеих группах исследования составляла 0,2 мг/кг/сут. Целевая концентрация такролимуса в раннем послеоперационном периоде была 9–10 нг/мл. На момент включения пациентов в исследование средние дозы такролимуса достоверно не отличались (p > 0,05) и составили 13,25 (12; 15,5) мг/сут в контрольной группе и 13 (11,75; 15) мг/сут — в основной (рис. 2). Также на момент включения в исследование не отличались и средние концентрации препарата в группах сравнения — 9,55 (8,7; 10,35) нг/мл и 9,35 (8,6; 10,1) нг/мл соответственно (рис. 3).

В отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах происходило снижение суточной дозы такролимуса

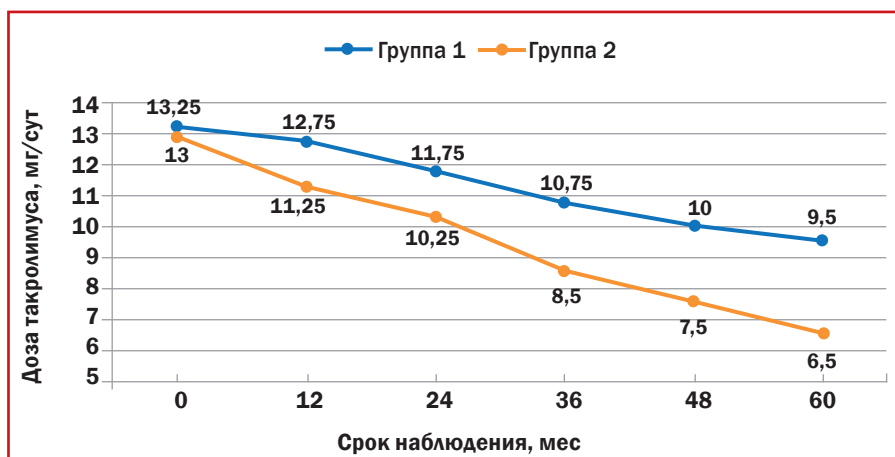


Рис. 2. Изменение средней дозы такролимуса у реципиентов исследуемых групп [составлено авторами] / Change in the average dose of tacrolimus in the recipients of the studied groups [compiled by the authors]

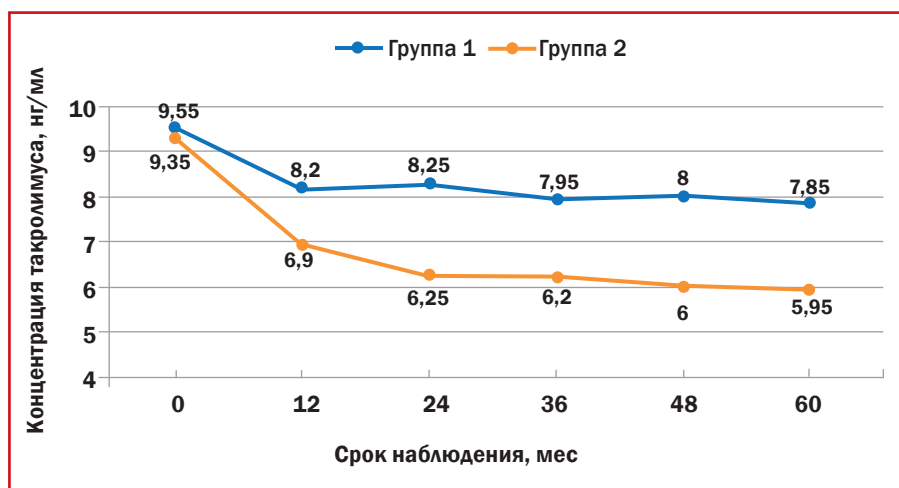


Рис. 3. Изменение концентрации такролимуса в крови у реципиентов исследуемых групп [составлено авторами] / Changes in the concentration of tacrolimus in the blood of recipients of the studied groups [compiled by the authors]

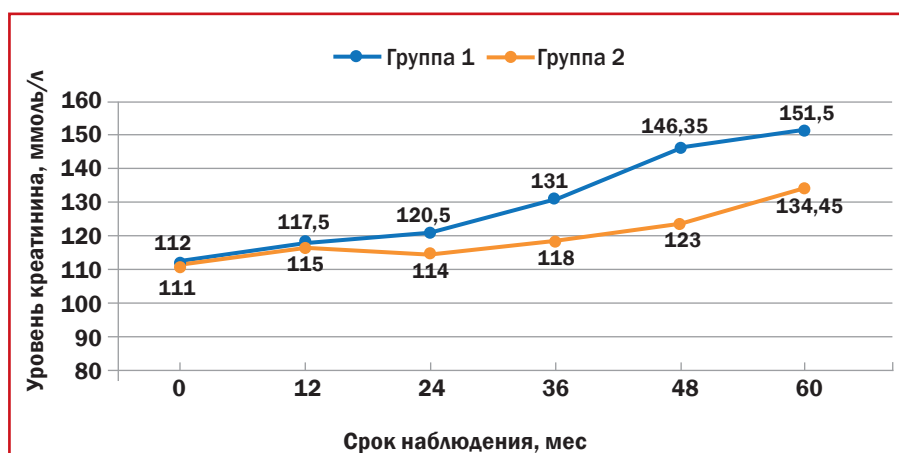


Рис. 4. Изменения уровня креатинина в сыворотке крови у реципиентов групп сравнения [составлено авторами] / Changes in serum creatinine levels in recipients of comparison groups [compiled by the authors]

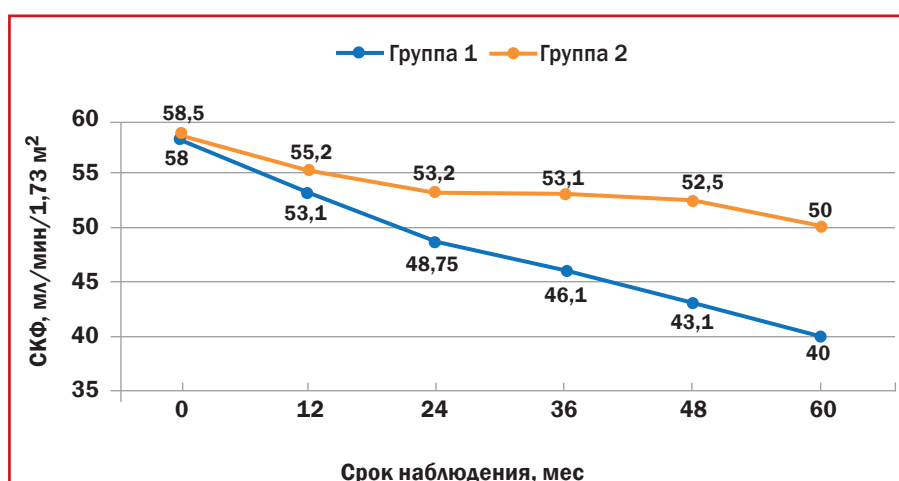


Рис. 5. Изменение показателей СКФ у реципиентов групп сравнения [составлено авторами] / Changes in glomerular filtration rate in recipients of comparison groups [compiled by the authors]

мкмоль/л. Во второй группе уровень креатинина к 60-му месяцу наблюдения повысился на 17% и достиг уровня 134,45 (102; 166) мкмоль/л, при этом данный показатель был достоверно более чем на 10% ниже по сравнению с таковым у реципиентов контрольной группы.

Другим не менее значимым параметром функции трансплантата является показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанный по формуле CKD-EPI. На момент начала исследования СКФ в группах сравнения достоверно не отличалась ($p > 0,05$). Указанный параметр в контрольной группе в начале исследования составил 58 (51,25; 64,75) мл/мин/1,73 м², в исследуемой группе – 58,5 (44; 68) мл/мин/1,73 м² (рис. 5).

Через 12 месяцев после АТП СКФ у реципиентов первой группы составила 53,1 (43,7; 56,3) мл/мин/1,73 м² и была на 4% ниже, чем у реципиентов исследуемой группы – 55,39 (47,3; 58,3) мл/мин/1,73 м², но эта разница была статистически недостоверной. Однако к 60-му месяцу наблюдения разница в показателях СКФ в группах сравнения достигала 20% и была достоверно ниже у реципиентов первой группы – 40 (33,4; 42,3) мл/мин/1,73 м² и 50 (41,0; 53,2) мл/мин/1,73 м² соответственно. Стоит отметить, что за пятилетний срок наблюдения СКФ у реципиентов исследуемой группы уменьшилась на 15%, в то время как у реципиентов первой группы – более чем на 30%.

Наши наблюдения показали, что прием такролимуса в дозировках ниже стандартных не привел к статистически значимым результатам в частоте возникновения кризов отторжения трансплантатов у реципиентов сравниваемых групп. Так, в течение пятилетнего наблюдения в контрольной группе частота кризов отторжения составила 15,3% (12/78), а в исследуемой группе – 17,3% (17/98) ($p = 0,728$, рис. 6). В обеих группах кризы отторжения наблюдались в течение первых 36 месяцев наблюдения. Отторжение купировано консервативно. За период пятилетнего наблюдения у реципиентов первой и второй групп отторжение не привело к потере трансплантата.

Нами установлено, что у пациентов в основной группе отмечалось снижение частоты наиболее часто возникающих дозозависимых побочных эффектов такролимуса (рис. 7).

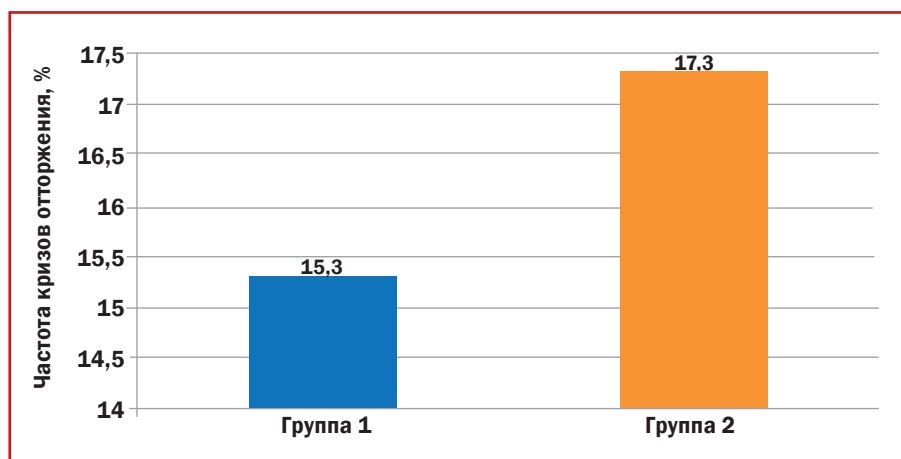


Рис. 6. Частота кризов отторжения за весь период наблюдения у реципиентов контрольной и исследуемой групп [составлено авторами] / Frequency of rejection crises over the entire follow-up period in control group and study group recipients [compiled by the authors]

Результаты пятилетней выживаемости почечных трансплантатов в группах исследования представлены на рис. 9.

Пятилетняя выживаемость почечных трансплантатов во второй группе исследования была достоверно выше, чем в первой ($p = 0,034$). В первой группе за указанный период вернулись на ЗПТ 12 пациентов, из них двое в течение первых 12 месяцев после АТПП. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата в этой группе составила 85%, а во второй — 97%. Вернулись на ЗПТ 3 пациента, из них двое в течение первых 12 месяцев после АТПП. Большинство потерь трансплантатов в контрольной группе было связано с нефротоксическим действием такролимуса, что подтверждено морфологически.

Обсуждение

Нефротоксичность такролимуса является одной из важнейших проблем ИСТ реципиентов почечного трансплантата и побуждает исследователей и клиницистов постоянно искать методы, позволяющие снизить риск ее развития [4].

В отсутствие точных рекомендаций для определения оптимального уровня иммуносупрессии, необходимого каждому отдельному пациенту, трудно объективно дать определение минимальной иммуносупрессии. Обычно используемое определение — это наименьшее количество иммуносупрессии, которое не приведет к отторжению. Однако уровни иммуносупрессии, необходимой для предотвращения отторжения, сильно различаются не только у разных людей, но и у одних

Как видно из диаграммы, у пациентов, принимающих такролимус в уменьшенных дозах, не отмечалось таких побочных эффектов, как миалгии, артралгии и кожный зуд, хотя в контрольной группе указанные побочные эффекты такролимуса встречались в 17,9% и 11,5% соответственно. В основной группе отмечалось достоверное снижение частоты развития диареи более чем в три раза по сравнению с контрольной группой. Достоверно снизилась частота астении (с 7,7% до 1%) и шума в ушах (с 8,9% до 1%). Однако, несмотря на общее снижение частоты побочных эффектов, частота возникновения тошноты и развития такролимус-ассоциированного сахарного диабета в группах сравнения достоверно не различалась.

Нами была изучена пятилетняя выживаемость реципиентов и транс-

плантатов в группах исследования, которая рассчитывалась по формуле Kaplan — Maier.

В основной группе пятилетняя выживаемость реципиентов составила 100%, а в контрольной она была достоверно ниже ($p = 0,047$) и составила 92%. Результаты пятилетней выживаемости реципиентов представлены на рис. 8.

В основной группе за пятилетний период наблюдения летальных исходов не было, а в контрольной в течение 5 лет после АТПП их зафиксировано шесть. Причинами смерти реципиентов указанной группы в двух случаях был сепсис на фоне бактериально-вирусной пневмонии, в двух случаях — острое нарушение мозгового кровообращения, в одном случае — суицид и еще в одном случае — цирроз печени в исходе вирусного гепатита С.

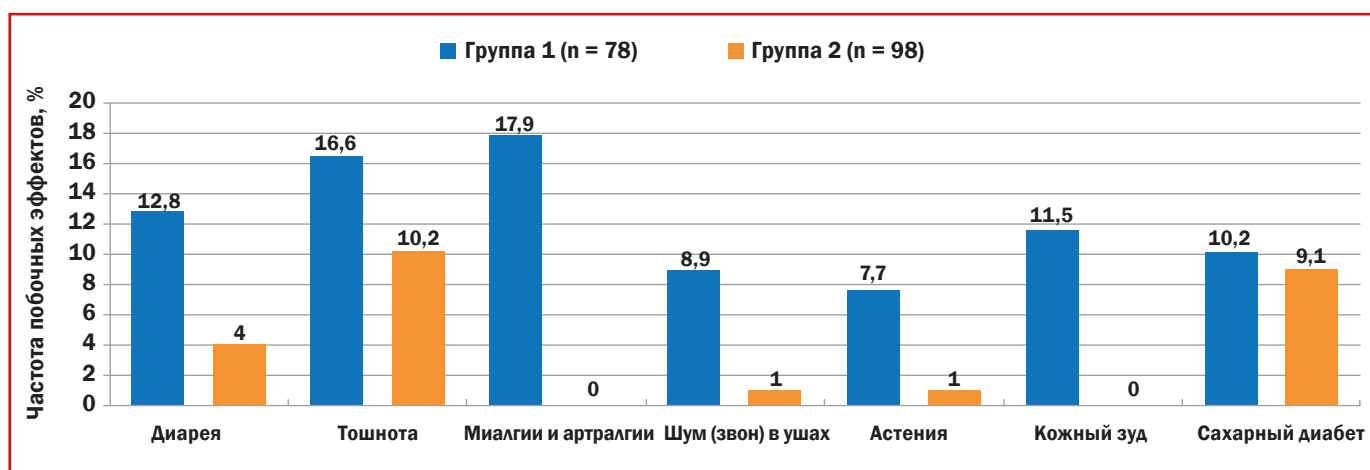


Рис. 7. Частота побочных эффектов такролимуса у реципиентов контрольной и основной групп [составлено авторами] / Frequency of tacrolimus side effects in control and main group recipients [compiled by the authors]

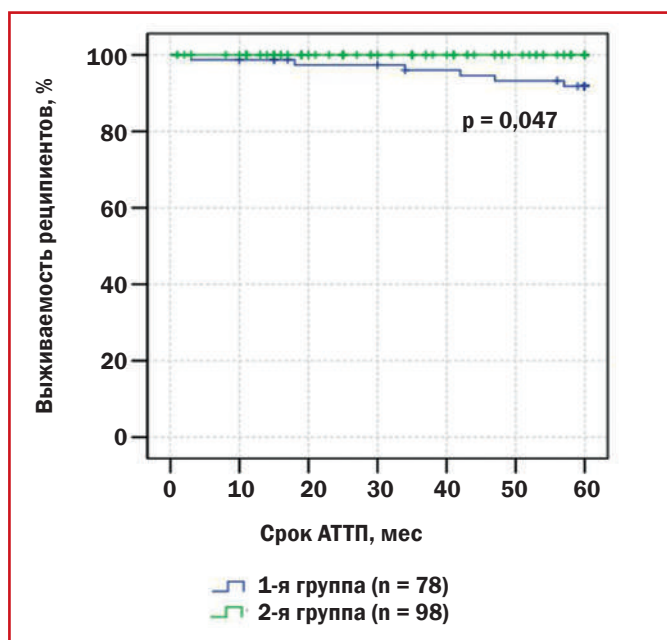


Рис. 8. Пятилетняя выживаемость реципиентов в первой и второй группах [составлено авторами] / Five-year survival of recipients in groups 1 and 2 [compiled by the authors]

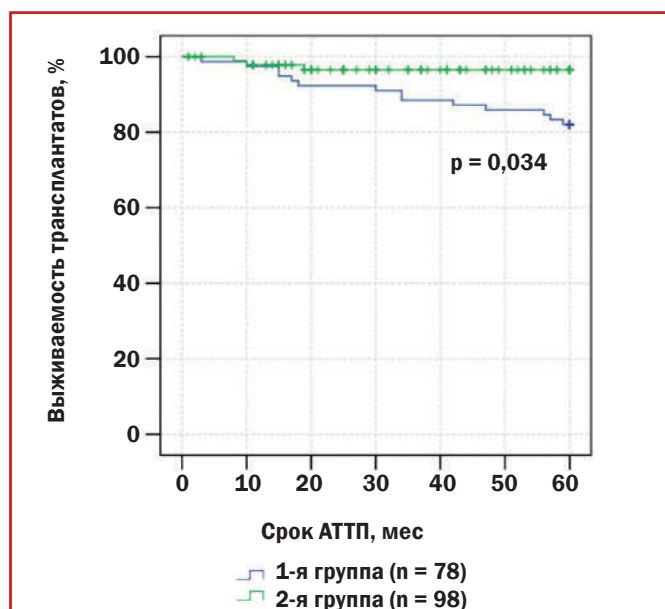


Рис. 9. Пятилетняя выживаемость трансплантатов у реципиентов контрольной и основной групп [составлено авторами] / Five-year graft survival in recipients of the control and main groups [compiled by the authors]

и тех же пациентов с течением времени. Таким образом, чтобы соответствовать этому определению, потребуются снижать дозы реципиентам, пока не произойдет отторжение. Более полезным определением минимизации ИСТ является достижение состояния, при котором количество иммуносупрессивных препаратов снижается до уровней, которые не вызывают клинически значимых побочных эффектов, но в то же время предотвращают отторжение [5].

Для решения проблемы снижения нефротоксичности ингибиторов кальциневрина предложены различные стратегии. Одной из них является назначение низких доз такролимуса (с достижением целевой концентрации вплоть до 3 нг/мл) в комбинации с ингибиторами mTOR сразу после трансплантации [6-8]. При этом, по данным одних авторов, снижение концентрации такролимуса не приводит к повышению частоты развития острого отторжения [9, 10], по другим данным — риск отторжения значительно повышается [11, 12]. Наше исследование не выявило частоту кризов отторжения при назначении ИСТ в минимизированных дозах.

Иммуносупрессия на основе такролимуса очень эффективна в предотвращении отторжения у реципиентов почечного трансплантата. Однако она может быть связана с нефротоксично-

стью, которую можно снизить, избегая слишком высоких уровней препарата. И наоборот, не следует пытаться проводить ультраминимизацию такролимусом [13].

Выводы

- Уменьшение дозы принимаемого такролимуса приводит к уменьшению необратимых нефротоксических повреждений донорского органа, что в конечном итоге обеспечивает более длительное функционирование трансплантата без снижения его функции.
- Снижение дозы такролимуса достоверно приводит к снижению частоты развития дозозависимых побочных эффектов.
- Снижение частоты и тяжести нефротоксичности увеличивает выживаемость трансплантата. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Jung H. Y., Cho S. Y., Choi J. Y., et al. Comparison of transplant outcomes for low-level and standard-level tacrolimus at different time points after kidney transplantation. *Journal of Korean medical science*. 2019; 34 (12): e103. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e103.

2. Пинчук А. В. Современные возможности индивидуализации иммуносупрессивной терапии. *Трансплантология*. 2012; (4): 52-55. DOI: 10.23873/2074-0506-2012-0-4-52-55. [Pinchuk A. V. Up-to-date potential of individualized immune suppression therapies. *Transplantologiya*. 2012; (4): 52-55. (In Russ.) DOI: 10.23873/2074-0506-2012-0-4-52-55.]
3. Томилина Н. А., Столяревич Е. С., Ким И. Г., Артюхина Л. Ю. Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии. *Трансплантология*. 2014; (3): 6-16. [Tomilina N. A., Stolyarevich E. S., Kim I. G., Artyukhina L. Yu. Long-term outcomes of kidney transplantation in terms of different variants of maintenance immunosuppression. *Transplantologiya*. 2014; (3): 6-16. (In Russ.)]
4. Шабунин А. В., Дроздов П. А., Макеев Д. А., Нестеренко И. В. и др. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 52-61. DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-52-61. [Shabunin A. V., Drozdov P. A., Makeev D. A., Nesterenko I. V., et al. Personalized dosing protocol for extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients in the early postoperative period. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2023; 25 (1): 52-61. (In Russ.) DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-52-61. (In Russ.)]

5. Orlando G. Finding the right time for weaning off immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010; 6: 879-892. DOI: 10.1586/eci.10.71.
 6. Thölking G., Schütte-Nütgen K., Schmitz J., Rovas A., et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med*. 2019; 8 (10): 1586. DOI: 10.3390/jcm8101586.
 7. El-Agroudy A. E., Alarrayed S. M., Al-Ghareeb S. M., Farid E., et al. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. *Indian journal of nephrology*. 2017; 27 (1): 28-36. DOI: 10.4103/0971-4065.176146.
 8. Ульянкина И. В., Резник О. Н., Мойсюк Я. Г. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (4): 103-109. DOI: 10.15825/1995-1191-2009-4-103-109. [Ulyankina I. V., Reznik O. N., Moysyuk Y. G. The use of everolimus in kidney transplantation from expanded criteria donors. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2009; 11 (4): 103-109. (In Russ, English abstract). DOI: 10.15825/1995-1191-2009-4-103-109. (In Russ.)]
 9. Галеев Ш. Р., Галеев Р. Х., Хасанова М. И., Готье С. В. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 44-52. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-44-52. [Galeev S. R., Galeev R. K., Khasanova M. I., Gautier S. V. Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (2): 44-52. (In Russ, English abstract). DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-44-52. (In Russ.)]
 10. Ghadimi M., Dashti-Khavidaki S., Khatami M. R., Mahdavi-Mazdeh M., et al. Comparing the effect of immediate versus delayed initiation of tacrolimus on delayed graft function in Kidney transplant recipients: A randomized open-label clinical trial. *Journal of research in pharmacy practice*. 2018; 7 (2): 69-76. DOI: 10.4103/jrpp.jrpp_17_90.
 11. Liu Y., Liu H., Shen Y., Chen Y., Cheng Y. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function. *Transplant Proc*. 2018; 50 (8): 2368-2370. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.101.
 12. Park W. Y., Paek J. H., Jin K., Park S. B., Han S. Long-term Clinical Significance of Tacrolimus Trough Level at the Early Period After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2019; 51 (8): 2643-2647. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.065.
 13. Jouve T., Rostaing L., Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (7): 845-855. DOI: 10.1080/14740338.2017.1328051.
- Сведения об авторах:**
- Парабина Елена Валерьевна**, нефролог, заведующая нефрологическим отделением Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; parabinaev@mail.ru
- Фатенков Олег Вениаминович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; o.v.fatenkov@samsmu.ru
- Мякотных Максим Николаевич**, к.м.н., хирург Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; maksim_miakotnykh@mail.ru
- Миронов Алексей Александрович**, к.м.н., доцент, руководитель Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; alexey.a.mironov@gmail.com
- Додонов Александр Геннадьевич**, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; a.g.dodonov@samsmu.ru
- Information about the authors:**
- Elena V. Parabina**, nephrologist, Head of the Nephrology Department of the Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; parabinaev@mail.ru
- Oleg V. Fatenkov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Faculty therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; o.v.fatenkov@samsmu.ru
- Maksim N. Myakotnykh**, Cand. of Sci. (Med.), surgeon of the Samara Center for Organ and Tissue Transplantation of the Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; maksim_miakotnykh@mail.ru
- Aleksey A. Mironov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Samara Center for Organ and Tissue Transplantation Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; alexey.a.mironov@gmail.com
- Aleksandr G. Dodonov**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work of the Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; a.g.dodonov@samsmu.ru

Соматический пул белка, мышечная масса и саркопения как критерии нутритивного статуса в педиатрии

М. Т. Шакурова¹, <http://orcid.org/0009-0006-7140-1639>, shakurova.mt@mail.ru

А. Ю. Вашура^{1, 2}, <http://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, avashura@gmail.com

Т. А. Ковтун¹, <http://orcid.org/0000-0002-0303-6899>, kovtunfnkc@gmail.com

Т. Н. Сорвачева³, <http://orcid.org/0000-0001-5587-3560>, sorvacheva@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

² 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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Нутритивный статус отражает взаимосвязь потребления и метаболизма пищевых веществ в виде объективных параметров тела, его биологических сред и компонентов.

Результаты. Представлен обзор литературы. Для оценки нутритивного статуса используются доступные антропометрические параметры, имеющие доказанное клиническое и прогностическое значение (масса тела, индекс массы тела и др.). Тем не менее эти показатели не отражают в полной мере компонентный состав тела, что критически важно при некоторых заболеваниях и состояниях. Более информативным показателем является соматический пул белка — запас/физиологический резерв аминокислот в организме, который обеспечивает пул скелетно-мышечной массы. Мышечная ткань является основным резервом аминокислот в организме, она становится донором необходимого белка для репарации и обеспечения повышенных нужд в острую фазу заболевания/лечения пациентов с гиперкатаболизмом при хронических заболеваниях, травмах, в онкопедиатрии и др. Важным критерием оценки нутритивного статуса является анализ риска саркопении. Саркопения (снижение мышечной массы) и динапения (снижение мышечной силы) приводят к увеличению риска заболеваний, смертности и ухудшению качества жизни. Саркопения может иметь место не только при гиперкатаболизме, но и у детей с ожирением, что увеличивает риски инсулинорезистентности и метаболического синдрома, при этом кратно потенцируется неблагоприятный прогноз. Это свидетельствует о необходимости применения различных методов оценки мышечной массы/силы, а также выявления риска развития саркопении для адекватной, дифференцированной в зависимости от этиологических факторов нутритивной поддержки и других факторов реабилитации. В коррекции саркопении важно учитывать ее этиопатогенез.

Заключение. Увеличение белка в суточном рационе является эффективным средством, чтобы замедлить или предотвратить мышечный катаболизм и саркопению, в том числе у детей с ожирением. Однако восстановление скелетно-мышечной массы и профилактика саркопении это не изолированное увеличение белка в рационе, а полноценное питание с достаточным содержанием легкоусвояемого белка и с поиском и возможным устранением причин саркопении и факторов, способствующих ее усугублению.

Ключевые слова: педиатрия, нутритивный статус, саркопения, оценка нутритивного статуса.

Для цитирования: Шакурова М. Т., Вашура А. Ю., Ковтун Т. А., Сорвачева Т. Н. Соматический пул белка, мышечная масса и саркопения как критерии нутритивного статуса в педиатрии. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 22-30. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.003>

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

Somatic protein pool, muscle mass and sarcopenia as criteria for nutritional status in pediatrics

Medina T. Shakurova¹, <http://orcid.org/0009-0006-7140-1639>, shakurova.mt@mail.ru

Andrey Yu. Vashura^{1, 2}, <http://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, avashura@gmail.com

Tatiana A. Kovtun¹, <http://orcid.org/0000-0002-0303-6899>, kovtunfnkc@gmail.com

Tatyana N. Sorvacheva³, <http://orcid.org/0000-0001-5587-3560>, sorvacheva@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Samora Mashela str., Moscow, 117198, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Background. Nutritional status reflects the relationship between consumption and metabolism of nutrients, in the form of objective parameters of the body, its biological media and components.

Results. A review of the literature is presented. To assess nutritional status, available anthropometric parameters that have proven clinical and prognostic significance (body weight, body mass index, etc.) are used. However, these indicators do not fully reflect the component composition of the body, which is critically important for some diseases and conditions. A more informative indicator is the somatic protein pool – the reserve/physiological reserve of amino acids in the body, which provides a pool of skeletal muscle mass. Muscle tissue is the main reserve of amino acids in the body; it becomes a donor of the necessary protein for repair and to meet increased needs in the acute phase of the disease/treatment of patients with hypercatabolism in chronic diseases, injuries, oncopediatrics, etc. An important criterion for assessing nutritional status is the analysis of the risk of sarcopenia. Sarcopenia (decreased muscle mass) and dynapenia (decreased muscle strength) lead to increased risk of disease, mortality, and poor quality of life. Sarcopenia can occur not only in hypercatabolism, but also in obese children, which increases the risks of insulin resistance and metabolic syndrome, while the unfavorable prognosis is greatly enhanced. This indicates the need to use various methods for assessing muscle mass/strength, as well as identifying the risk of developing sarcopenia for adequate differentiated nutritional support and other rehabilitation factors depending on the etiological factors. In the correction of sarcopenia, it is important to take into account its etiopathogenesis. Increasing protein in the daily diet is effective in slowing or preventing muscle catabolism and sarcopenia, including in obese children. However, restoration of skeletal muscle mass and prevention of sarcopenia is not an isolated increase in protein in the diet, but a nutritious diet with a sufficient content of easily digestible protein and the search and possible elimination of the causes of sarcopenia and factors contributing to its aggravation.

Keywords: pediatrics, nutritional status, sarcopenia, assessment of nutritional status.

For citation: Shakurova M. T., Vashura A. Yu., Kovtun T. A., Sorvacheva T. N. Somatic protein pool, muscle mass and sarcopenia as criteria for nutritional status in pediatrics. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 22-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.003>

Conflict of interests. Not declared.

Нутритивный (НС), или пищевой, статус — это состояние питания и здоровья ребенка. НС отражает взаимосвязь потребления и метаболизма пищевых веществ в виде объективных параметров тела, его биологических сред и компонентов.

Для оценки нутритивного статуса у детей используют антропометрические показатели, данные фактического питания, биохимических параметров, а также анализ компонентного состава тела. НС отражает фактическое структурно-функциональное состояние организма (активной массы тела, жировых запасов, белков крови, мышц и др.), обусловленное предшествующим питанием и конституциональными, половыми, возрастными особенностями организма, а также изменениями в обмене веществ (катаболизм, гиперметаболизм) вследствие заболеваний и травм [1]. НС является определяющим показателем состояния здоровья человека, а в случае заболеваний, операций, истощающего лечения и травм — показателем его репаративного потенциала. Нутритивные нарушения являются прогностическим клиническим фактором, оказывающим непосредственное

влияние на смертность и количество госпитализаций [2]. Поэтому в клинике (как в стационарных, так и амбулаторных условиях) важной задачей является раннее выявление нутритивных нарушений или риска их развития для своевременной коррекции и мониторинга эффективности проводимой коррекции.

Оценка НС должна быть комплексной, основываться на антропометрических, инструментальных, лабораторных данных, результатах осмотра и опроса. Хотя существуют быстрые и легкодоступные параметры, отражающие НС и имеющие доказанное клиническое прогностическое значение, — прежде всего масса тела (относительно роста и возраста) и индекс массы тела (ИМТ) [3], тем не менее они не отражают в полной мере компонентный состав тела. Например, масса тела (и, соответственно, ИМТ) отражает в совокупности как жировую массу (избыток массы тела часто ассоциирован с ожирением), так и безжировую, в частности ее ключевую составляющую — скелетно-мышечную массу, имеющую критическое прогностическое значение. Однако при одновременном увеличении жировой массы и снижении безжировой

(потере соматического пула белка) ИМТ не дает в полной мере объективной оценки НС.

Особенно сложно выявить имеющийся белковый катаболизм по ИМТ у детей с нестабильным или тяжелым клиническим статусом, а также с ожирением. Нутритивная недостаточность может также маскироваться под показателем нормальной массы тела за счет отеков, роста солидной опухоли и накопления жировой массы [4]. В связи с этим масса тела и ИМТ не могут быть единственными достоверными показателями НС. Безусловно, основными скрининговыми методами оценки НС и его мониторинга в динамике остаются антропометрия (соматометрия) в силу своей доступности, неинвазивности и скорости выполнения [5]. В отдельных случаях необходимо проведение расширенной антропометрии с измерением окружностей плеча и мышц плеча, калиперометрии (измерение толщины кожной складки), динамометрии для выявления скрытых нутритивных нарушений и риска их развития [6]. Безусловно, более полную картину дают инструментальные методы анализа компонентного состава тела, позволяющие оценить удельный вес жировой массы (как подкожный, так и висцеральный пул), безжировую массу (и конкретно скелетно-мышечную), жидкость (вне- и внутриклеточную), состояние костной ткани (плотность и ее изменения) и т. д. Исследование компонентного состава тела необходимо для более точной оценки НС пациента и влияния проводимой нутритивной поддержки на состояние энергетических и пластических запасов организма. В настоящее время рекомендуются несколько видов инструментального исследования компонентного состава тела: биоимпедансный анализ (БИА), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Универсального «золотого стандарта» в исследовании тканевого состава тела среди этих методов нет, особенно у детей с хроническими заболеваниями, однако, в комплексе с данными анамнеза, осмотра и антропометрии, каждый из данных методов позволяет существенно прояснить характеристику НС [5].

Дополнительными критериями оценки НС и его скрытых изменений (особенно величины висцерального пула белка), а также мониторинга адекватности и переносимости нутритивной поддержки являются лабораторные параметры. Величина соматического пула белка может непосредственно отражать белково-энергетическую недостаточность, указывать на гиперкатаболизм, дефицит или недостаточность обеспечения белковой потребности. Также белковый метаболизм тесно связан с углеводным и жировым, а при дефиците энергии (прежде всего за счет глюкозы) активизируется глюконеогенез, субстратом которого являются в том числе и аминокислоты. Соматический пул белка – это прогностический показатель, его прогрессирующее истощение или длительный дефицит ассоциированы с неблагоприятными исходами.

Соматический пул белка – это запас, а вернее физиологический резерв аминокислот в организме, который обеспечивает пул скелетно-мышечной массы (СММ). Необходимые для различных нужд аминокислоты (обеспечения глюконеогенеза, поддержания висцерального пула белков-транспортёров, иммуноглобулинов, ферментов, обеспечения активных репаративных процессов) изымаются из мышечной ткани,

особенно при отсутствии их пополнения алиментарным путем. СММ выступает донором необходимых организму (здесь и сейчас!) аминокислот точно так же, как скелет выполняет роль донатора необходимого количества кальция, если таковое в крови оказывается ниже текущих потребностей. Это критически важно для детей с хроническими истощающими заболеваниями, подвергающихся токсичным или истощающим методам лечения, после обширных хирургических вмешательств, тяжелых и длительных инфекций, обширных органических поражений, требующих огромного количества белка для репарации [7].

Учитывая, что от 50 до 75% всего белка организма находится в мышцах, уровень СММ является важным показателем физического развития, определяет прогностическую значимость состояния соматического (и висцерального) пула белка и клиническую значимость его определения в рутинной практике. Это важно как для прогноза эффективности терапии, так и способности больного перенести болезнь и ее лечение и восстановиться. Параметры, характеризующие СММ, можно разделить на морфологические (определяющие величину, массу и объем мышечной ткани – локальной или на уровне всего организма) и функциональные (определяющие функцию мышечной массы и ее состояние). Величина соматического пула белка является одной из ключевых составляющих нутритивного статуса организма и в этом плане объединяет массу мышечной ткани и ее функцию.

Наиболее распространенным антропометрическим методом оценки соматического пула белка является вычисление окружности мышц плеча (ОМП). По факту, ОМП является вторым (после ИМТ) ключевым показателем антропометрии для оценки нутритивного статуса, поскольку дает возможность косвенно оценить величину соматического пула белка, независимо от величины массы тела пациента [5]. Однако, как и все антропометрические параметры, ОМП крайне чувствительна к методике измерения – при малейшем ее нарушении показания могут существенно искажаться.

Для косвенной оценки пула белка используется безжировая (или тощая) масса тела, которая складывается из общей воды организма и сухой массы тела без жира, основным (по массе) компонентом которой является СММ. Безжировая масса тела – один из ключевых расчетных параметров БИА, который является недорогим, легковоспроизводимым и корректным методом как для амбулаторных, так и для стационарных пациентов разных возрастов [8].

Но при выраженном истощении, нарушениях гидратации часто наблюдаются изменения водных сред организма (существенный дисбаланс объемов вне- и внутриклеточной жидкости и др.), в результате которых данный показатель состояния белкового обмена становится малоинформативным. С учетом этого некоторые авторы предлагают использовать «сухую массу тела без жира», которая рассчитывается как разница между безжировой массой и общей водой организма. Фактически данный показатель отражает массу сухого вещества клеток организма (за исключением жировой ткани), которая складывается преимущественно из белков скелетных мышц и внутренних органов.

Идеальным является прямое исследование СММ, однако это пока инструментально невозможно на живом организме. В настоящее время для оценки СММ использует-

ся широкий спектр различных методик. Компьютерная томография (КТ) и МРТ считаются золотыми стандартами оценки мышечной массы из-за их точности, особенно при оценке состояния мышц и их трофики [9]. Однако ряд факторов ограничивает использование методов визуализации в обычной клинической практике, включая высокую стоимость, ограниченный доступ к оборудованию, облучение и противопоказания для сканирования [8]. ДРА в настоящее время является наиболее широко используемым методом количественного определения мышечной массы, поскольку этот метод быстрый, простой, недорогой, более доступный, чем КТ/МРТ, и связан с минимальным облучением [9]. Несмотря на доказанную эффективность и определенную точность указанных методик, пока нет четких универсальных референсных показателей для педиатрической популяции, особенно для детей с хроническими, истощающими метаболическими заболеваниями [10]. К тому же ДРА, как и БИА, довольно чувствительна к состоянию гидратации пациента [11]. Тем не менее их рутинное применение позволяет с достаточной точностью выявлять дефицит СММ — соматического пула белка, особенно скрытый.

Что касается функциональной составляющей СММ, нужно учитывать, что ее функция не ограничивается только поддержанием позиции тела (баланса) и выполнением движения (как связанного непосредственно с локомоцией, так и с осуществлением иных опосредованных, но жизненно важных функций — приемом пищи, дыханием и пр.). СММ также является органом, критически важным для инсулин-ассоциированного клиренса глюкозы — де-факто для обеспечения контроля уровня гликемии посредством депонирования и утилизации избытка глюкозы в крови, которые организм регулирует через инсулин [12]. Кроме того, СММ продуцирует цитокины (миокины), фактически действуя как эндокринный орган, и выполняет функцию термогенеза. С одной стороны, снижение объема и (или) массы мышц (особенно в результате болезни или голодания) приводит к нарушению функций СММ. С другой стороны, в прогностическом плане целесообразна оценка (в скрининге или динамически) функции СММ. Показано, что величина СММ (особенно определяемая при измерении ОМП и другими косвенными показателями) и ее моторная функция не строго коррелируют друг с другом (по крайней мере у взрослых) [13].

Для определения моторной функции традиционно используется измерение силы мышц — динамометрия. Наиболее распространена кистевая динамометрия — измерение силы мышц-сгибателей пальцев кисти. Считается, что она является не только отражением силы рук, но и показателем развития мышц всего тела, функциональных возможностей организма и важным диагностическим критерием оценки общего состояния здоровья человека [14]. Также исследователи давно используют становую динамометрию и измерение силы разгибания и сгибания колена (в том числе с помощью специальных современных динамометров) [15]. Результаты кистевой динамометрии предлагается использовать в качестве прогностического индикатора кардиометаболического риска [16], для определения возбудимости центральной нервной системы [17], оценки риска развития недостаточности питания, осложнений после хирургических операций, переломов, риска госпитализаций, скорости восстановления

после перенесенных заболеваний, прогноза риска смерти и инвалидизации [18, 19], а также как интегральный показатель физического развития. Вследствие чего данное исследование широко используется при массовых обследованиях различных категорий населения.

Следует также упомянуть о методах оценки физической работоспособности, которые хотя и не оценивают мышечную силу и функцию как таковую, но давно зарекомендовали себя в качестве эффективных скрининговых интегральных методов, с успехом применяемых как во взрослой практике, так и в педиатрии. Для этого, например, используют тесты физического функционирования: измерение времени прохождения 8 футов (около 2,5 метра), времени подъема со стула и возвращения в сидячее положение 5 раз, баланса и устойчивости в стойке на двух ногах и других позициях [20]. Также для исследования работоспособности и функциональных резервов измеряют скорость ходьбы [21] и проводят широко известный тест 6-минутной ходьбы [22]. Для детей младшего возраста (2-12 лет) используют тест Бруинкса — Озерского на моторные навыки (BOT-2), способ оценки движения для детей (MABC-2), моторные шкалы развития (PDMS-2), тест общего моторного развития (TGMD-2) [23]. Параметры моторной функции или оценки физической работоспособности, в составе комплексного обследования детей в условиях стационара или в реабилитационных центрах, позволяют существенно детализировать оценку как эффективности проводимой коррекции (не только нутритивной), так и нарушений и их причин как таковых [24].

Безусловно, важным критерием оценки нутритивного статуса является анализ риска развития саркопении. Термин «саркопения», состоящий из греческих слов *sarco* (плоть) и *penia* (недостаток), впервые был использован Ирвином Розенбергом [25] для обозначения снижения мышечной массы (и ее функции) вследствие естественного процесса старения. Авторы начали связывать потерю мышечной массы не только со снижением мышечной (двигательной, локомоторной) функции, но и с увеличением риска заболеваний, ухудшением их течения и качества жизни. В процессе появления исследовательских работ и анализа клинических наблюдений определение уточнялось, равно как и сам термин. Так, например, Fearon с соавт. в 2011 году [26] предлагали термин «миопения», обозначающий клинически значимую потерю массы мышц и их функции и/или связанный с этим повышенный риск заболеваемости и смертности независимо от возраста.

Delmonico и соавт. [27] определяли этот процесс как синдром, который характеризуется прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц и сопровождается повышением риска таких неблагоприятных исходов, как инвалидность, ухудшение качества жизни и смертность. Поскольку мышечная масса (особенно определяемая косвенными методами оценки, например путем измерения ОМП и БИА) и мышечная сила не строго коррелируют друг с другом и степень этой (не)корреляции существенно зависит от различных патологических состояний, был предложен термин «динапения», отражающий именно снижение мышечной силы, которое, по мнению авторов, более тесно ассоциировано как с состоянием мышц (степенью их повреждения, нарушения трофики), так и с неблагоприятными клиниче-

скими прогнозами [28]. На данный момент авторы не пришли к единой терминологии и диагностическим критериям данного состояния.

Важно, что исследователи уже с середины 2000-х годов перестали рассматривать саркопению исключительно в рамках неизбежных тканевых изменений в процессе старения. Значительная часть исследователей рассматривают ее как результат (конечный или промежуточный) патологических процессов в различном возрасте, связанных с заболеванием и/или травмой. Согласно приведенному выше определению саркопении (миопении) Fearon и соавт. [29], она рассматривается независимо от возраста. По данным литературы в настоящее время рассматривают два вида саркопении в зависимости от причины:

- первичная, развивающаяся с возрастом;
- вторичная, связанная с ограничением физической активности (постельный режим, ограниченная подвижность, пребывание в условиях невесомости), нарушением питания (нарушение поступления и усвоения белка и энергии с пищей) и тяжелыми заболеваниями (терминальные стадии болезней, воспалительные, эндокринные, онкологические и другие) [9, 30–32].

При первичной саркопении во время старения снижается метаболизм белка, и реакции на анаболические стимулы во время еды притупляются. Предполагается, что эта так называемая анаболическая резистентность служит основным фактором, способствующим потере мышечной массы у взрослых и пожилых людей, чему также способствуют бездействие или обездвиженность, хроническое воспаление и окислительный стресс. Состояние окислительного стресса запускает патогенез мышечной атрофии при хронических заболеваниях, когда высвобождение воспалительных цитокинов приводит к снижению чувствительности мышц к анаболическому действию лейцина [33].

Вторичная саркопения может быть отражением негативных процессов функционирования организма больного и снижения его репаративного потенциала в целом из-за дефицита соматического пула белка как ключевого компонента этого потенциала. Предполагается, что саркопения является результатом множественных факторов, действующих в совокупности и в разных сочетаниях в каждом отдельном случае, при этом невозможно определить общую основную причину [34]. Однако процессы и их направленность при обоих видах саркопении общие [33]. В рутинной практике (особенно в онкологии) нередко саркопению связывают с кахексией, однако это разные состояния, которые могут быть связаны друг с другом или нет [35]. Чаще кахексия как раз и является одним из ключевых факторов развития саркопении [36].

Среди причин саркопении рассматривают:

- генетические — ассоциированные с гормоном роста, экспрессией рецепторов к нему, изменениями синтеза инсулин-подобного фактора роста, (дис)балансом синтеза миостатинов. Это частично объясняет, почему саркопения и миостатоз у некоторых людей с возрастом развиваются быстрее и обширнее, чем у других [37];
- общий воспалительный синдром, ведущий к увеличению катаболизма белка (а при его длительном сохранении и продолжающемся воспалении — к кахексии), синтезу провоспа-

лительных цитокинов, увеличению образования активных свободных радикалов (дополнительному повреждению клеток и тканей). Исследователи отмечают роль воспалительных факторов в разных возрастных популяциях в развитии саркопении/миопении [38]. Определенный интерес вызывают работы по изучению связи повреждения моторных нейронов и (или) эфферентных волокон (как в процессе старения, так и в результате патологического воздействия в детском и молодом возрасте) с мышечной дистрофией и динапенией [39].

В качестве еще одной из причин, конечно же, рассматривается алиментарная, выражающаяся в дефиците поступления нутриентов (причем не только и не столько белка, сколько всех необходимых нутриентов, особенно длительном). Чаще нутритивный дисбаланс входит в общий этиопатогенетический комплекс. Однако алиментарный фактор является существенным и даже критическим на этапе коррекции саркопении у детей.

Отмечают связь выраженных нарушений состава микробиоты человека с риском прогрессирования саркопении [40]. Состав микробиоты кишечника может изменяться при воспалительных и хронических заболеваниях, патогенные виды микроорганизмов выделяют эндотоксины, повреждающие мышечную ткань, и способствуют развитию саркопении [41]. Анализируя соотношение видов бактерий в кишечнике у пациентов с саркопенией, van Tongeren и соавт. [42] наблюдали тенденцию роста патогенной микробиоты — *Ruminococcus* (12,7%), *Atopobium* (4,3%), *Enterobacteriaceae* (0,3%) и снижение здоровой микробиоты за счет *Faecalibacterium* (0,7%), *Lactobacillus* (0,01%), *Bacteroides*/превотелла (9,4%), эубактерии/кlostридии (13,2%). Микробиота пациентов с саркопенией характеризуется уменьшением видового разнообразия за счет *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* и *Actinobacteria* и усиления колонизации оппортунистическими видами *Proteobacteria*, стафилококком, стрептококком, энтерококком [40]. Единого мнения по поводу взаимосвязи кишечной микробиоты и прогрессирования саркопении в настоящее время нет. Все эти изменения, как патофизиологические, так и клинические, свойственные саркопении, миопении и динапении, наблюдаются и в педиатрии. Помимо негативных прогнозов, данные нарушения свидетельствуют о рисках замедления темпов как физического, так и умственного развития [43].

Как во взрослой, так и в педиатрической популяции саркопению рассматривают как результат взаимодействия множества патологических (возможно, не связанных друг с другом) причин. Саркопения отражает истощение физиологических резервов (прежде всего белка), общую метаболическую декомпенсацию и, в конечном итоге, нутритивную недостаточность. Ряд авторов называют такое состояние словом frailty [44], что означает «хрупкость», «слабость», «непрочность». Саркопения очень часто встречается в онкологии и сопровождается противоопухолевым лечением, нередко сохраняясь даже после его успешного завершения и являясь одним из ключевых индикаторов репаративного потенциала [45]. Отмечают прогностическую связь саркопении у онкологических пациентов с неблагоприятными прогнозами. В работе Дикова с соавт. представлен обзор исследований о негативном прогностическом значении саркопении у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, возникшей как

на этапе манифестации основного заболевания, так и в процессе лечения [32].

На данный момент в литературе упоминания о саркопении в педиатрической популяции связаны с еще одним патологическим состоянием — саркопеническим ожирением, которое детально описано в недавнем обзоре А.Н. Завьяловой с соавт. [46]. Термин «саркопеническое ожирение», как и «саркопения», тоже пришел из геронтологии. Ввел его в медицинскую практику Baumgartner [47], описавший в конце 1990-х годов характерные изменения мышечной ткани у пожилых людей. По факту саркопеническое ожирение следует понимать как сосуществование у одного человека двух противоположных состояний — ожирения и истощения [48]. В этом плане понятие «истощение» вполне применимо к детям с ожирением и имеет место в клинической практике (например, известный эффект глюкокортикостероидов, именуемый экзогенным гиперкортицизмом). Саркопеническое ожирение — избыточное накопление жировой ткани, сочетающееся с потерей мышечной массы и силы. Каждое из этих состояний дает свой неблагоприятный эффект и деструктивный вклад, при этом общий негативный эффект существенно потенцируется. Кроме того, одно состояние может быть дополнительным ускорителем неблагоприятных последствий другого. Например, установлено, что саркопения является фактором риска инсулинорезистентности и более высокого риска метаболического синдрома у детей и подростков [49].

Ожирение определяется как избыточное увеличение массы тела за счет чрезмерного накопления жировой ткани. А вместе с избыточным накоплением жировой ткани параллельно может развиваться и саркопения как тканевый дисбаланс в виде уменьшения безжировой массы тела и увеличения жировой. При этом выявить имеющиеся нутритивные нарушения сложно: дефицит безжирового компонента компенсируется увеличением жировой ткани, что внешне показывает «нормальную» массу тела и ИМТ. Соответственно, у детей с ожирением (и по ИМТ, и по данным осмотра) может отмечаться скрытая саркопения. К группам риска по развитию саркопенического ожирения в педиатрической популяции можно отнести детей с мышечными дистрофиями (особенно врожденными), маломобильных пациентов, получающих гормональную терапию (особенно и наиболее часто — глюкокортикостероиды), имеющих распространенный воспалительный процесс и вызванный им гиперкатаболизм, больных с эндокринными нарушениями, а также детей с опухолями центральной нервной системы [50].

Саркопеническое ожирение — серьезное патологическое состояние в педиатрии, неблагоприятная прогностическая роль которого обусловлена тремя причинами:

- 1) описанным выше потенцированием неблагоприятных прогнозов;
- 2) сложностью выявления/диагностики (только антропометрии с ИМТ и определением величины стандартного отклонения или перцентиля этого параметра от нормы здесь недостаточно);
- 3) сложностью коррекции, что связано с разными подходами к диетологической коррекции ожирения и истощения (а точнее саркопении). Но самое главное, они понимаются когнитивно в разных концептуальных (не совсем верных!) ключах: одного ребенка — откормить, другого — ограничить

в калориях. Такое понимание никоим образом не влияет конструктивно на возможности коррекции саркопенического ожирения в педиатрии.

Для диагностики саркопенического ожирения, помимо инструментальных методов анализа состава тела, может быть использована оценка мышечной силы (кистевая динамометрия), а также сбор анамнеза и осмотр ребенка (качественный опрос и осмотр в исполнении грамотного специалиста — надежный диагностический инструмент).

Подходы к коррекции саркопении/дефицита соматического пула белка

Поскольку саркопения и дефицит соматического пула белка имеют неблагоприятную значимость, важной задачей является своевременная коррекция. Подходы не универсальны и зависят от ряда факторов: сочетается ли саркопения с ожирением (имеется ли у пациента саркопеническое ожирение), патогенез саркопении (этиопатогенетическая причина), возраст.

Профилактика и лечение саркопенического ожирения предусматривают, с одной стороны, коррекцию питания — переход к адекватному по пищевой и энергетической ценности рациону с достаточной долей белка и микронутриентов, а с другой стороны — регулярную анаэробную и аэробную физическую нагрузку. Рацион не должен быть дефицитным, ребенок должен получать все необходимые ему нутриенты в полном объеме. Это принципиально, поскольку часто низкокалорийная диета воспринимается как голодание, что может стать дополнительным фактором развития саркопенического ожирения. Важным аспектом является и адекватное пищевое поведение. Необходимо помнить, что на первом году жизни во время введения прикорма следует познакомить ребенка со всеми основными группами продуктов и вкусами, в раннем возрасте формировать режим приема пищи, а также привычку делать пищевой выбор в пользу натуральных продуктов с высокой биологической ценностью. В питании ребенка грудного и раннего возраста целесообразно использовать продукты промышленного выпуска, которые являются не только безопасными по химическим и биологическим показателям, но и удобны в применении. Примером таких продуктов являются продукты для питания детей раннего возраста, выпускаемые под брендом «ФрутоНяня».

Анаэробная нагрузка на практике предусматривает кратковременную интенсивную физическую нагрузку с частотой 2–3 раза в неделю. При этом должны быть задействованы крупные мышцы. Возможно использование тренажеров, утяжелителей или веса собственного тела. Физические упражнения, особенно анаэробная нагрузка, могут улучшить качество мышц. В исследовании у пожилых людей, регулярно выполняющих анаэробные физические упражнения, состояние скелетных мышц существенно не отличалось от молодых [51].

Необходимо учитывать этиопатогенез саркопении. У пациентов, в силу различных причин ведущих малоподвижный образ жизни, часто развивается саркопения, которая может сопровождаться остеопенией [52]. Крайне важными для таких пациентов, помимо адекватного нутритивного сопровождения, являются лечебная физкультура и массаж, которые позволяют улучшить трофику мышечной ткани и профилактировать сарко-/динапению (и неблагоприятные их последствия).

Представляет сложность проблема коррекции саркопении при кахексии, когда имеет место истощающий гиперкатаболизм на фоне системного воспалительного ответа, например, в онкопедиатрии. Важно понимать, что, пока протекают провоспалительные процессы и организм перевел свой метаболизм в сторону гиперкатаболизма, справиться с саркопенией почти невозможно [36]. В качестве средства профилактики, а в дальнейшем и коррекции саркопении может быть использована нутритивная поддержка. Потребление белка с пищей является наиболее важным фактором поддержания массы скелетных мышц, что доказано как в условиях эксперимента, так и у пациентов с нутритивной недостаточностью [53]. Адекватное потребление белка предотвращает потерю мышечной массы у больных с саркопеническим ожирением при диете, направленной на снижение веса. Увеличение белка в суточном рационе является наиболее эффективным средством, чтобы замедлить или предотвратить мышечный катаболизм. Однако в фазе гиперкатаболизма, особенно в критических условиях и при дефиците энергии, организм будет использовать белок прежде всего в энергетических целях. Поэтому восстановление СММ и профилактика саркопении — это не изолированное увеличение белка в рационе, а полноценное (по всем нутриентам) питание с относительно высоким содержанием легкоусвояемого белка [43].

Заключение

Оценка нутритивного статуса требует комплексного подхода и не ограничивается только анализом антропометрических показателей (вес, ИМТ) и состояния фактического питания. Соматический пул белка, важный параметр нутритивного статуса, — это прежде всего (функционально и морфологически) пул СММ, а масса и сила мышц имеют доказанное прогностическое влияние на риски возникновения и течение заболевания, эффективность лечения и качество жизни. Безусловного внимания заслуживает новый взгляд на саркопению в педиатрической практике. Ведь впервые она была описана как возрастная потеря мышечной массы у пожилых людей. В настоящее время саркопения рассматривается как результат множественных факторов, действующих в совокупности и в разных сочетаниях.

В педиатрической практике эта тема не имеет долгой истории исследований. Однако в ряде работ уже показано, что саркопения встречается у педиатрических пациентов, а дефицит соматического пула белка имеет неблагоприятные последствия, усугубляющие прогнозы основного заболевания.

В настоящее время не разработаны стандарты и методические подходы к диагностике и лечению саркопении у детей, в том числе с ожирением. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, причем работы в этом направлении активно проводятся, в том числе отечественной медицинской наукой. Лечащему педиатру важно учитывать состояние СММ (функцию и объем) его пациентов путем анализа хотя бы минимальной антропометрической оценки, тщательного сбора анамнеза, опроса и внимательного осмотра. А в плане коррекции и профилактики необходимо учитывать, что дети с ожирением могут иметь саркопению, поэтому рекомендуемая диета не должна носить ограничительный характер, а, наоборот, адекватно обеспечивать потребность пациента во всех необходимых нутриентах. Не следует также рекомен-

довать ребенку с саркопенией повышенную дозу белка: дефицит соматического пула белка и саркопения не купируются исключительно увеличением легкоусвояемого белка в рационе или нутритивной поддержке. Необходимо полноценное обеспечение всеми необходимыми пищевыми веществами. Также при коррекции саркопении следует учитывать ее этиопатогенетическую причину и устранять причины и факторы, способствующие ее развитию и усугублению. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. *Хорошилов И. Е., Панов П. Б.* Клиническая нутрициология: учеб. пособие. Под ред. А. В. Шаброва. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. 284 с.
[Khoroshilov I. Ye., Panov P. B. Clinical nutritionology: textbook. Allowance. Pod red. A. V. Shabrova. SPb: ELBI-SPb, 2009. p 284 (In Russ.)]
2. *Гудков Р. А., Дмитриев А. В., Федина Н. В.* Нарушения нутритивного статуса и коморбидность у детей. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016; 1: 56–62.
[Gudkov R. A., Dmitriev A. V., Fedina N. V. Nutritional status disorders and comorbidities in children. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya Medicina. 2016; 1: 56–62. (In Russ.)]
3. *Butte N. E., Garza C., de Onis M.* Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. Food Nutr Bull. 2006; 27: 4: Suppl 2: 169–174.
4. *Полевиченко Е. В.* Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. Российский медицинский журнал. Онкология. 2009; 22 (17): 1512–1516.
[Polevichenko E. V. Nutritivnye aspekty lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detey. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. Onkologiya. 2009; 22 (17): 1512–1516. (In Russ.)]
5. *Mehta N. M., Corkins M. R., Lyman B., Malone A., Goday P. S., Carney L., et al.* Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. JPEN. 2013; 37 (4): 460–481.
6. *Klanjssek P., Pajnikihar M., Marcun Varda N., Povalej Brzan P.* Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalised children: a systematic review of validation studies. BMJ Open. 2019; 9 (5): e025444.
7. *Myatt M., Khara T., Collins S.* A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. Food Nutr Bull. 2006; 27 (3): Suppl: S7–S23.
8. *Chien M. Y., Huang T. Y., Wu Y. T.* Prevalence of Sarcopenia Estimated Using a Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equation in Community-Dwelling Elderly People in Taiwan. J Am Geriatr Soc. 2008; 56: 1710–1715. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01854.
9. *Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al.* European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing. 2010; 39 (4): 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
10. *Buckinx F., Landi F., Cesari M., Fielding R. A., Visser M., Engelke K., et al.* Pitfalls in the Measurement of Muscle Mass: A Need for a Reference Standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9: 269–278. DOI: 10.1002/jcsm.12268.
11. *Gilligan L. A., Towbin A. J., Dillman J. R., Somasundaram E., Trout A. T.* Quantification of Skeletal Muscle Mass: Sarcopenia as a Marker of Overall

- Health in Children and Adults. *Pediatr Radiol.* 2020; 50: 455-464.
DOI: 10.1007/s00247-019-04562-7.
12. Meyer C., Dostou J. M., Welle S.L., Gerich J. E. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282: E419-E427.
13. Visser M., Goodpaster B. H., Kritchevsky S. B., Newman A. B., Nevitt M., Rubin S. M., et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60: 324-333.
14. Турушева А. В. Сравнение результатов измерений, полученных с использованием динамометра ДК-50 и динамометра Jamar® plus. Российский семейный врач. 2018; 22 (1): 12-17.
[Turusheva A. V. Comparison of measurement results obtained using a DK-50 dynamometer and a Jamar® plus dynamometer. *Rossiyskiy semeynyy vrach.* 2018; 22 (1): 12-17 (In Russ.)]
15. Guralnik J. M., Simonsick E. M., Ferrucci L., Glynn R. J., Berkman L. F., Blazer D. G., Scherr P. A., Wallace R. B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *The Journal of Gerontology.* 1994; 49 (2): M85-94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85.
16. Peterson M. D., Gordon P. M., Smeding S., Visich P. Grip Strength Is Associated with Longitudinal Health Maintenance and Improvement in Adolescents. *J Pediatr.* 2018; 202: 226-230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.020>.
17. Скоморох С. Е. Кистевая динамометрия как метод определения возбудимости ЦНС. Проблемы развития физической культуры и спорта в новом тысячелетии. 2015; (1): 242-244.
[Skomorokh S. Ye. Carpal dynamometry as a method for determining the excitability of the central nervous system. *Problemy razvitiya fizicheskoy kul'tury i sporta v novom tysyacheletii.* 2015; (1): 242-244 (In Russ.)]
18. Norman K., Stobaus N., Gonzalez M. C., Schulzke J.-G., Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011; 30 (2): 135-142.
19. Leong D. T., Koon R., Sumathy L.-J., Patricio A., Alvaro O., Andres S., et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015; 386 (9990): 266-273.
20. Peel N. M., Kuys S. S., Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.* 2013; 68 (1): 39-46. DOI: 10.1093/gerona/gls174.
21. Griffiths A., Toovey R., Morgan P. E., Spittle A. J. Psychometric properties of gross motor assessment tools for 141 children: a systematic review. *BMJ Open.* 2018; 8 (10): e021734. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021734.
22. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9th ed. Baltimore, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2014: p. 482. ISBN: 978-1-60913-605-5.
23. Dara N., Sayyari A. A., Imanzadeh F. Hepatic encephalopathy: early diagnosis in pediatric patients with cirrhosis. *Iranian Journal of Child Neurology.* 2014; 8 (1): 1-11.
24. Вашура А. Ю., Рябова А. А., Лукина С. С., Касаткин В. Н., Карелин А. Ф. Влияние нутритивных изменений на состояние моторной функции у детей с опухолями ЦНС и ОЛЛ в ремиссии. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019; 1 (3): 18-26. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-18-26.
[Vashura A. Yu., Ryabova A. A., Lukina S. S., Kasatkin V. N., Karelin A. F. The influence of nutritional changes on the motor skills in children with tumors of central nervous system and acute lymphoblastic leukemia in remission. 2019; 1 (3): 18-26. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-18-26 (In Russ.)]
25. Rosenberg I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition.* 1997; 127 (5): 990S-991S.
26. Fearon K., Evans W. J., Anker S. D. Myopenia – a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2: 1-3.
27. Delmonico M. J., Harris T. B., Lee J. S., et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women // *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007; 55 (5): 769-774.
28. Rossi A. P., Bianchi L., Volpato, et al. Dynapenic abdominal obesity as predictor of worsening disability, hospitalization, and mortality in older adults: results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol Med Sci.* 2017; 72: 1098-1104.
29. Fearon K., Evans W. J., Anker S. D. Myopenia – a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2: 1-3.
30. Мокрышева Н. Г., Крупинова Ю. А., Володичева В. Л., Мирная С. С., Мельниченко Г. А. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(3): 21-27.
[Mokrysheva N. G., Krupinova Yu. A., Volodicheva V. L., Mirnaya S. S., Mel'nichenko G. A. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Ozhirenie i metabolism.* 2018; 15 (3): 21-27. (In Russ.)] DOI: 10.14341/OMET9792
31. Geng J., Deng L., Qiu S., Bian H., Cai B., Jin K., et al. Dietary inflammatory potential and risk of sarcopenia: data from national health and nutrition examination surveys. *Aging* 2020; 13 (2): 1913-1928. DOI: 10.18632/aging.202141.
32. Дикова Т. С., Зацепина А. Ю., Федоринов Д. С., Лядов В. К. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. Современная онкология. 2021; 23 (1): 141-147. DOI: 10.26442/18151434.2021.200715.
[Dikova T. S., Zatsepina A. Yu., Fedorinov D. S., Lyadov V. K. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatos as unfavorable prognosis factors for tumors of the gastrointestinal tract: a review of the literature. *Sovremennaya onkologiya.* 2021; 23 (1): 141-147. DOI: 10.26442/18151434.2021.200715. (In Russ.)]
33. Lang T., Streeper T., Cawthon P., et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos International.* 2010; 21 (4): 543-559. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1059-y>.
34. Kim K. M., Jang H. C., Lim S. Differences Among Skeletal Muscle Mass Indices Derived From Height-, Weight-, and Body Mass Index-Adjusted Models in Assessing Sarcopenia. *Korean J Intern Med.* 2016; 31: 643-650. DOI: 10.3904/kjim.2016.015.
35. Chumlea W. C., Cesari M., Evans W. J., Ferrucci L., Fielding R. A., Pahor M., Studenski S., Vellas B. Sarcopenia: designing phase IIB trials. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15: 450-455.
36. Muscaritoli M., Anker S. D., Argiles J., Aversa Z., Bauer J. M., Biolo G., Boirie Y., Bosaeus I., Cederholm T., Costelli P., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010; 29: 154-159.
37. Di Iorio A., Abate M., Di Renzo D., Russolillo A., Battaglini C., Ripari P., Saggini R., Paganelli R., Abate G. Sarcopenia: age-related skeletal muscle changes from determinants to physical disability. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 703-719.
38. Neels J. G., Olefsky J. M. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest.* 2006; 116: 33-35.
39. Luff A. R. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 854: 92-101.
40. Николайчук А. В., Соколова А. В., Драгунов Д. О., Тихомирова М. А., Дуванов И. А. Изменение микробиоты кишечника и риск прогрессирования саркопии. Лечебное дело. 2020; 1: 18-22.
[Nikolaychuk A. V., Sokolova A. V., Dragunov D. O., Tikhomirova M. A., Duvanov I. A. Changes in intestinal microbiota and the risk of progression of sarcopenia. *Lechebnoye delo.* 2020; 1: 18-22 (In Russ.)]

41. Завьялова А. Н., Хавкин А. И., Новикова В. П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр 2022; 67 (2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-4. [Zav'yalova A. N., Khavkin A. I., Novikova V. P. Causes and options for the prevention of sarcopenia in children. Ros. vestn. perinatol. i pediatri. 2022; 67 (2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-4 (In Russ.)]
42. Van Tongeren S. P., Slaets J. P. J., Harmsen H. J. M., Welling G. W. Fecal microbiota composition and frailty. Applied and Environmental Microbiology. 2005; 71 (10): 6438–6442.
43. Orsso C. E., Tibaes J. R. B., Oliveira C. L. P., Rubin D. A., Field C. J., Heymsfield S. B., et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? Clinical Nutrition. 2019; 38 (5): 2002–2015. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.012.
44. Bauer J. M., Sieber C. C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. Exp Gerontol. 2008; 43: 674–678.
45. Ramoukdjian F., Bouillet T., Lévy V., et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. Clin Nutr. 2018; 37 (4): 1101–1113.
46. Завьялова А. Н., Трошкина М. Е., Шербак Л. А., Новикова В. П. Саркопеническое ожирение у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 209 (1): 134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141. [Zav'yalova A. N., Troshkina M. Ye., Shcherbak L. A., Novikova V. P. Sarcopenic obesity in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; 209 (1): 134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141 (In Russ.)]
47. Baumgartner R. N. Body composition in healthy aging. Ann N Y Acad Sci. 2000; 904: 437–448.
48. Roubenoff R. Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes. Lancet Oncol. 2008; 9 (7): 605–607. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70160-8.
49. Benson A. C., Torode M. E., Singh M. A. Muscular Strength and Cardiorespiratory Fitness is Associated With Higher Insulin Sensitivity in Children and Adolescents. Int J Pediatr Obes. 2006. 1: 222–231. DOI: 10.1080/17477160600962864.
50. Ooi P. H., Thompson-Hodgetts S., Pritchard-Wiart L., Gilmour S. M., Mager D. R. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020; 44 (3): 407–418. <https://doi.org/10.1002/jpen.1681>.
51. Melov S., Tarnopolsky M. A., Beckman K., et al. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. PLoS ONE. 2007; 2 (5): e465. DOI: 10.1371/journal.pone.0000465.
52. Ostojic K., Paget S., Kyriagis M., Morrow A. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management. Arch Phys Med Rehabil. 2020; 101 (2): 213–219. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.08.475.
53. Ostojic K., Paget S., Kyriagis M., Morrow A. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management. Arch Phys Med Rehabil. 2020; 101 (2): 213–219. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.08.475.

Сведения об авторах:

Шакурова Медина Тауфиковна, лаборант-исследователь отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1; shakurova.mt@mail.ru

Вашура Андрей Юрьевич, к.м.н., диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической тера-

пии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1; доцент кафедры паллиативной педиатрии факультета дополнительного профессионального образования 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; avashura@gmail.com

Ковтун Татьяна Анатольевна, к.м.н., педиатр, старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1; kovtunfnkc@gmail.com

Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; sorvacheva@mail.ru

Information about the authors:

Medina T. Shakurova, laboratory assistant-researcher of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional-Metabolic Therapy at the Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Samora Mashela str., Moscow, 117198, Russia; shakurova.mt@mail.ru

Andrey Yu. Vasura, Cand. of Sci. (Med.), nutritionist, Head of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional-Metabolic Therapy at the Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Samora Mashela str., Moscow, 117198, Russia; Associate Professor of the Department of Palliative Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; avashura@gmail.com

Tatiana A. Kovtun, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician, senior researcher at the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional-Metabolic Therapy at the Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Samora Mashela str., Moscow, 117198, Russia; kovtunfnkc@gmail.com

Tatyana N. Sorvacheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dietetics and Nutritionology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; sorvacheva@mail.ru

Поступила/Received 20.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 11.09.2023

Принята в печать/Accepted 15.09.2023

Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях

М. С. Савенкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>, mpsavenkov@mail.ru

Г. Н. Красева², krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Н. А. Абрамова², abranata@medgaz.gazprom.ru

М. Б. Шабат², shabmarb@mail.ru

Е. Н. Ветрова³, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>, immunol.lab@mail.ru

О. Е. Латышев³, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>, oleglat80@mail.ru

Р. В. Душкин⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>, romanus.otiosus@gmail.ru

¹ 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

² Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт»; 129110, Россия, Москва, ул. Гиляровского, 48

Резюме

Введение. Сочетанная патология острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами высокоактуальна. Работ по изучению роли респираторных вирусов и кишечных патогенов при одновременном исследовании материала (ротоглотка и кишечник) у детей крайне мало. До конца не ясна роль тех или иных патогенов при сочетанном их течении.

Цель исследования. Определить роль вирусов у детей при острых респираторных инфекциях с желудочно-кишечными расстройствами в зависимости от возраста и времени года в пандемическом периоде инфекции COVID-19. Оценить эффективность популярных пероральных пробиотиков в форме масляных капель на основании результатов клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных острыми респираторными инфекциями с желудочно-кишечными расстройствами.

Материалы и методы. Проведено открытое перспективное наблюдательное исследование в условиях поликлиники во время эпидемии COVID-19 (с апреля 2022 по апрель 2023 г.) при участии 100 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Всем детям проводилось одновременное исследование нуклеиновых кислот вирусов (мультиплексная диагностика методом полимеразной цепной реакции) из ротоглотки и кала. Дополнительно оценена эффективность пробиотиков. Группа 1 (n = 50) получала Адиарин® Пробио (биологически активная добавка к пище, не является лекарством) в дозе 6 капель 1-2 раза в день. Группа 2 (n = 50) получала БиоГая® (биологически активная добавка к пище, не является лекарством) в дозе 5 капель 1-2 раза в день.

Результаты. Результаты лечения показали высокую эффективность и чувствительность проводимой пробиотикотерапии. Однако для группы 1 установлена большая чувствительность при лечении вирусных инфекций по результатам анализа мазков из зева и кала. При этом ширина 95% доверительного интервала группы 1 меньше, чем группы 2, что показывает большую статистическую достоверность при интерпретации результатов.

Заключение. Исследование позволило выявить различия в сезонной циркуляции вирусов в период инфекции COVID-19, смену основных возбудителей в ротоглотке и кале. С точки зрения клинической практики стоит отдавать предпочтение пробиотикам с более короткими сроками лечения пациентов и требующим назначения меньшего количества сопутствующих лекарственных средств, так как для пациента это оборачивается меньшей лекарственной и экономической нагрузкой.

Ключевые слова: пробиотики Адиарин® Пробио и БиоГая®, сочетанная острая респираторная инфекция с желудочно-кишечными расстройствами, обследование, лечение.

Для цитирования: Савенкова М. С., Кraseва Г. Н., Абрамова Н. А., Шабат М. Б., Ветрова Е. Н., Латышев О. Е., Душкин Р. В. Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 31-42. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.004>
Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Efficiency assessment of probiotics for children on complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder at out-patient's clinics

Marina S. Savenkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>, mpsavenkov@mail.ru

Galina N. Kraseva², krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Natalia A. Abramova², abranata@medgaz.gazprom.ru

Mar'yana B. Shabat², shabmarb@mail.ru

Elizaveta N. Vetrova³, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>, immunol.lab@mail.ru

Oleg E. Latyshev³, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>, oleglat80@mail.ru

Roman V. Dushkin⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>, romanus.otiosus@gmail.ru

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

² Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia

³ Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

⁴ Limited Liability Company "A-Ya Expert", 48 Gilyarovsky str., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Background. The combined pathology of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder is highly relevant. At this moment there were only a few studies for children on the subjects of the role of respiratory viruses and gastrointestinal pathogens with examination the materials (oropharynx and intestines). That's why the certain role of particular pathogens in their combination are not completely determined.

Objectives. The purpose of the study was to determine the role of viruses for children with acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder, depending on age and time of year in the period of COVID-pandemic. To evaluate the efficacy of the popular oral probiotics (oil drops dosage form) based on the results of clinical and laboratory tests in the complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder.

Materials and methods. An open prospective observational study was conducted at out-patient's clinics in the period of COVID-pandemic (04.2022-04.2023) and involved 100 children at the age of 1 month to 18 years. All children were examined on the subject of nucleic acids viruses (multiplex PCR diagnostics) from the oropharynx and feces. Additionally, there were evaluated the efficacy of probiotics. Group 1 (n = 50) received Adiarin® Probio at a dose of 6 drops 1-2 times a day. Group 2 (n = 50) received BioGaia® at a dose of 5 drops 1-2 times a day.

Results. The results of the study showed high efficiency and sensitivity of the conducted probiotic therapy. However, for group 1, there was established greater sensitivity in viral infections management based on the test results of pharyngeal and fecal materials. At the same time, the width (95%) confidence interval of the Group 1 was less than for the Group 2, which means greater statistical reliability for the results interpretation.

Conclusion. The study revealed differences in the seasonal circulation of viruses in the period of COVID-pandemic, the change of the main pathogens in the oropharynx and feces. From the point of view of clinical practice, it is worth giving preference to probiotics which let treat patients shorter and need less number of additional medicines, as a result it means less drug and economic overloading for patients.

Keywords: probiotics Adiarin® Probio and BioGaia®, combined acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder, examination, therapy.

For citation: Savenkova M. S., Kraseva G. N., Abramova N. A., Shabat M. B., Vetrova E. N., Latyshev O. E., Dushkin R. V. Efficiency assessment of probiotics for children on complex therapy of acute respiratory syndrome with gastrointestinal disorder at out-patient's clinics. Lechaschi Vrach. 2023; 9 (26): 31-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.004>

Conflict of interests. Not declared.

Пробиотики в лечении инфекционных заболеваний давно заняли одну из основных позиций. Пробиотики по определению — это живые организмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Они оказывают антагонистическое действие по отношению к патогенным бактериям, формируют иммунологическую защиту. Очевидно, по этим причинам сегодня к пробиотикам приковано внимание специалистов разного профиля. В последние годы было проведено большое количество клинических

исследований с оценкой эффективности назначения пробиотиков в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ), дисбиозов, антибиотик-ассоциированной диареи [1].

Микробиом человека — сложная экосистема организма, которая имеет различные внутренние связи, или оси: «кишечник — мозг», «кишечник — легкие», «кишечник — кожа» и другие, которые играют большую роль в процессах заболевания и лечения. В настоящее время эти взаимосвязи активно изучаются [2]. В практических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома

человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) у детей и взрослых представлен обзор пробиотических штаммов, зарегистрированных на территории РФ, а также рекомендации по применению данных штаммов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Было подчеркнуто, что не во всех пробиотиках, зарегистрированных на территории РФ в качестве биологически активных добавок, лекарственных средств (ЛС) и функциональных пищевых продуктов, идентифицирован штамм, что не гарантирует развитие ожидаемого клинического эффекта [3].

Существуют определенные требования к применению пробиотиков:

- клинически доказанная эффективность;
- хорошая жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), то есть устойчивость к действию соляной и желчных кислот, ферментов;
- способность к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника;
- возможность колонизации кишечника;
- антагонистическая активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Пробиотики отличаются по своему составу. В качестве пробиотиков чаще всего применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*.

Наряду с пробиотиками для коррекции дисбиоза также могут применяться пребиотики, синбиотики и метабиотики.

Пробиотики могут содержать один, два или несколько штаммов полезных бактерий (мультипробиотики). На сегодняшний день актуальными можно считать несколько пробиотиков, проверенных временем, содержанием, эффективностью при развитии не только ОКИ, но и при их применении в период подъема вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции (НКИ) [4, 5]. Пробиотики улучшают симптомы различных расстройств, включая воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, инфекционную и антибиотик-ассоциированную диарею, сахарный диабет (СД), неалкогольную жировую болезнь печени, некротизирующий энтероколит у детей с очень низкой массой тела при рождении и печеночную энцефалопатию [6].

В обзоре Roson-Calero et al. в 2023 г. [7] были рассмотрены основные стратегии лечения бактериальных инфекций в стационарах, а именно использование антибиотиков, бактериотерапия, трансплантация микробиоты фекалий, фаготерапия и пробиотики. Некоторые из перечисленных методов довольно спорные и требуют дополнительных исследований.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на сегодняшний день относятся к одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. С 2020 г. в течение почти четырех лет (с декабря 2019 по май 2023 г.) весь мир испытал на себе бремя НКИ COVID-19. В этот период шел процесс определения стратегии лечения, выбора различных препаратов противовирусного, иммуномодулирующего и симптоматического характера. В связи с ростом антибиотикорезистентности были приняты меры по ограничению назначений антибиотиков. Диарея, обусловленная вирусом *SARS-CoV-2*, может наблюдаться и в острой фазе заболевания, и в постковидном периоде. Однако работы по изучению действия пробиотиков не прекращались как во время эпидемии, так и после нее. В работе Е. Р. Мескиной с соавт. [8] был доказан положитель-

ный эффект бифидобактерий в комплексном лечении НКИ. В работе Е. А. Лялюковой [9] было продемонстрировано, что вирус *SARS-CoV-2* в клетках кишечника человека может вызывать персистирующую инфекцию, что обуславливает наличие симптомов и в постковидный период.

В экспериментальных условиях было доказано прямое противовирусное действие пробиотиков, то есть их способность прикрепляться к вирусным частицам [10]. Интересными представляются работы по обнаружению на слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах пробиотиков после перорального их употребления [11–12]. В последние годы стратегия назначения пробиотиков связана с подавлением ими выработки провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-8, 17, 23 (ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), а также усилением синтеза ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина), то есть воздействием на иммунные механизмы, участвующие в воспалительной реакции организма [13].

При респираторных инфекциях закономерно поражается слизистая верхних или нижних дыхательных путей — в зависимости от тропизма вирусов. Однако, помимо возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ) и избирательного поражения респираторного тракта, в последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие также и симптомы со стороны пищеварительной системы, прежде всего рвоту, диарею, боли в животе, разжиженный стул. К сочетанным можно отнести следующие вирусные инфекции с поражением респираторной системы — аденовирусную, герпесвирусную, риновирусную, энтеровирусную, метапневмовирусную, бокавирусную, грипп, различные штаммы коронавирусной инфекции [14]. В то же время при ротавирусной, реовирусной, норовирусной инфекциях выявляют и респираторные симптомы [15–21]. Возникает закономерный вопрос: какие из вирусов вызывают одновременное поражение респираторного тракта и ЖКТ? Или же это сочетанное действие тех и других вирусов?

Работ по изучению роли респираторных вирусов и кишечных патогенов при одновременном исследовании материала (ротоглотка и кишечник) у детей с ОРВИ и желудочно-кишечными расстройствами (ЖКТ) крайне мало. До конца не ясна роль тех или иных патогенов при сочетанном их течении.

Целью настоящей работы было:

- определить роль вирусов у детей при сочетанной патологии респираторного тракта и ЖКТ в зависимости от возраста, времени года в пандемическом периоде инфекции COVID-19;

- оценить эффективность пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® (биологически активные добавки к пище, не являются лекарствами) на основании клинко-лабораторных параметров в комплексной терапии больных ОРИ с ЖКР.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа проводилась на базах ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Поликлиника ОАО «Газпром», филиал № 2, ФГБУ «НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России в течение одного года (с апреля 2022 по апрель 2023 г.). Данный период соответствует официально сохранявшейся эпидемии инфекции COVID-19.

В открытом проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 100 больных (51 мальчик и 49 девочек) (рис. 1).

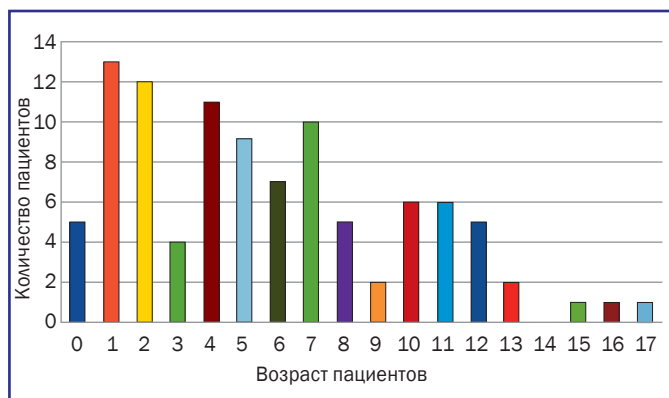


Рис. 1. Возраст пациентов в исследовании (n = 100)
[составлено авторами / Age of patients in the study (n = 100)
[compiled by the authors]

В возрастном аспекте большинство детей находились в периоде от рождения до 3 лет (35%) и от 3 до 6 лет — 27%. Таким образом, преобладали дети дошкольного возраста (62%). Детей других возрастных групп было меньше.

1-я группа (50 детей) получала пробиотик Адиарин® Пробио. Капли принимали во время или после приема пищи. Одна доза — 6 капель, детям с первых дней жизни до 12 лет назначали по 6 капель 1 раз в день, старше 12 лет — по 6 капель 2 раза в день.

2-я группа (50 детей) получала пробиотик БиоГая®. Капли принимали во время или после приема пищи. Одна доза — 5 капель, с первых дней жизни детям назначали по 5 капель 1 раз в день, от 12 до 18 лет — по 5 капель 2 раза.

Выбор пробиотиков обусловлен схожими лекарственными формами и показаниями к применению (масляные капли, которые можно использовать с рождения).

Пробиотик Адиарин® Пробио содержит пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* LGG® и *Bifidobacterium* BB-12® не менее 10⁹ КОЕ (1 млрд жизнеспособных бактерий). Из вспомогательных компонентов: масло подсолнечника, альфа-токоферол. Данный пробиотический комплекс не содержит лактозы и белка коровьего молока и может применяться у детей с лактазной недостаточностью [22]. Комплекс LGG и BB-12 продемонстрировал наилучшую способность к связыванию с кишечной слизью, что свидетельствует о выраженном защитном действии в отношении слизистой кишечника [23–24]. LGG и BB-12 обладают синергическим эффектом, создавая неблагоприятную среду для патогенов. Адиарин® Пробио особо рекомендован при кишечных расстройствах, связанных с поездками, вспышками инфекций в детских коллективах, при диарее, после перенесенных ОКИ и во время антибиотикотерапии [28].

Пробиотик БиоГая® содержит *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 10⁸ КОЕ (100 млн жизнеспособных бактерий), сахарозу (0,005 г). Из вспомогательных веществ — масло подсолнечное, триглицериды каприловые, агент антислеживающий — кремния диоксид (Е 551).

Пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 доказал свою эффективность для профилактики кишечных колик новорожденных, лечения болевого синдрома при дисбиозах, антибиотик-ассоциированной диареи и ОКИ [25, 26].

В нашем исследовании в обеих группах лечение проводилось под наблюдением лечащего врача до 7–8 дня болезни,

далее капли принимали под контролем родителей с соответствующей отметкой в дневнике до 14-го дня.

Возраст и пол детей были сопоставимы в обеих группах. Все дети наблюдались амбулаторно. Основным критерием включения в исследование была ОРИ, протекающая с ЖКР. Критериями включения в исследование была динамика клинических симптомов, которая оценивалась по следующим показателям — повышение температуры, слабость, кашель, ринит, гиперемия зева, рвота, боли в животе, изменение характера стула. Критериями исключения были тяжелые и осложненные формы заболевания, хронические соматические заболевания: СД 1 типа, метаболический синдром, бронхиальная астма, туберкулез, ВИЧ-инфекция, острый лейкоз, тяжелые наследственные генетические и гематологические заболевания.

Осмотр детей педиатрами проводился в первые 3 дня (первый визит) и на 7–8 день (второй визит). При первом визите врач осматривал больного, данные заносились в специально созданную карту больного. Одновременно брали мазки из ротоглотки и кал на исследование. По дням болезни (между первым и вторым посещением врача) заполнялись дневники по симптомам заболевания. Повторное исследование материала со слизистой ротоглотки и кала проводилось на 14-й день болезни.

Пробиотики назначались одновременно с противовирусными, симптоматическими (капли в нос), а при необходимости и антибактериальными препаратами (АБП).

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, а также по результатам диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и латекс-теста на ОКИ. Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах по шкале, где 0 — отсутствие симптомов, 1 — умеренная выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — резко выраженные симптомы. Лабораторная диагностика проводилась в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Минздрава России и поликлинике № 2 медицинского частного учреждения «Отраслевой клинико-диагностический центр» (2 ОКДЦ) ПАО «Газпром».

ПЦР-диагностика осуществлялась с помощью лицензионных тест-систем. Суммарные нуклеиновые кислоты выделяли с использованием набора «ПРОБА-НК» («ДНК-Технология», Москва). Обратную транскрипцию (ОТ) проводили с набором «Реверта L» («АмплиСенс») с последующей ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) на амплификаторе ДТ-lite («ДНК-технология», Москва) с использованием наборов «АмплиСенс ОРВИ скрин-FL» для определения РНК риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа, сезонных коронавирусов, ДНК аденовирусов и бокавируса, «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» — для выявления вирусов гриппа А и В (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). При помощи данного метода, имеющего ряд преимуществ перед другими, осуществляется количественный анализ нескольких типов вирусов в одной пробирке:

IvA и *IAB* — грипп А (*H1N1*), А (*H3N2*), грипп В;
hRS — РС-вирус;
hMpv — метапневмовирус;
hCov — коронавирусы сезонные (*hCov229E*, *hCovOC-43*, *hCovNL-63*);
SARS-CoV-2 — новый коронавирус;
hRv — риновирус;
hAdv — аденовирус (2-й, 5-й тип);
hBov — бокавирус;
hPiv — вирус парагриппа (1-й, 4-й тип).

Методом ПЦР-диагностики изучали также наличие вирусов группы герпеса — цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ЭБВ), герпеса 6-го типа (ВГЧ 6-го типа) и 1-го, 2-го типа (ВГЧ 1-го, 2-го типа).

Кишечные патогены диагностировали при помощи наборов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL». Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02265 от 21 февраля 2019 г. на набор реагентов для выявления и дифференциации ДНК (РНК) микроорганизмов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и по конечной точке. Набор использовали для выявления микроорганизмов рода шигелла (*Shigella* spp.) и энтероинвазивных *E. coli* (EIEC), сальмонелла (*Salmonella* spp.) и термофильных кампилобактерий (*Campylobacter* spp.), аденовирусов группы F (*Adenovirus F*) и ротавирусов группы A (*Rotavirus A*), норовирусов 2-го генотипа (*Norovirus 2*) и астровирусов (*Astrovirus*). При появлении в кале патологических примесей проводился бактериальный посев для исключения ОКИ бактериальной этиологии.

Количество нуклеиновых кислот (НК) вирусов в процессе работы оценивалось по их наличию или отсутствию до и после лечения.

Для статистической обработки результатов использовалась электронная таблица Google Spreadsheet последней версии, доступной онлайн. Также для расчета статистических показателей использовался онлайн-инструмент MedCalc, доступный по адресу <https://www.medcalc.org/>. В качестве методов обработки применялись очистка и нормализация «сырых» протокольных данных, метод Стьюдента для оценки статистической достоверности, метод максимального правдоподобия для подбора параметров статистических распределений, расчет доверительных интервалов, построение графиков и диаграмм для визуализации результатов.

Для оценки эффективности лечения применялись следующие метрики:

- Чувствительность — вероятность того, что лечение даст положительные результаты при наличии заболевания.
- PLR — соотношение между вероятностью положительных результатов лечения при наличии заболевания и вероятностью положительных результатов лечения при отсутствии заболевания.
- Проявленность — доля когорты пациентов, у которых было обнаружено заболевание.
- Точность — общая вероятность того, что заболевание у пациента корректно распознано и вылечено.

Для показателей «чувствительность», PLR и «точность» рассчитывался 95%-й доверительный интервал.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем детям проводилось одновременное исследование НК вирусов (мультиплексная ПЦР-диагностика) из ротоглотки и кала.

При обследовании 100 больных из ротоглотки методом ПЦР было выделено 137 вирусов (с апреля 2022 г. по апрель 2023 г.) (табл. 1).

Из всех выделенных из ротоглотки вирусов преобладали риновирус (35%) и вирус парагриппа (18,2%). Вирус гриппа А (9,5%) был представлен типом А(H1N1), тогда как грипп В был диагностирован всего у одного ребенка. Аденовирусов в зеве выделялось мало (5%). На долю пневмотропных вирусов пришлось 9,6%, причем преобладал метапневмовирус. Ни у кого не был обнаружен РС-вирус. Коронавирусы были обнаружены практически у 1/5 больных, что составило 18,2%,

Таблица 1

Вирусы, выделенные из ротоглотки 100 больных (n = 137) [таблица составлена авторами] / Viruses from oropharynx on 100 patients (n = 137) [table compiled by the authors]

Вирусы (ротоглотка)	Количество (n, %)
Риновирус	48 (35)
Парагрипп	25 (18,2)
Грипп А	13 (9,5)
Грипп В	1 (0,7)
Аденовирус	7 (5,1)
Метапневмовирус	11 (8,1)
Бокавирус	2 (1,5)
Коронавирус NL-63	8 (5,8)
Коронавирус 229E	3 (2,2)
Коронавирус OC-43	1 (0,7)
Новый коронавирус SARS-CoV-2	13 (9,5)
ЭБВ	2 (1,5)
ЦМВ	1 (0,7)
ВГЧ 6-го типа	2 (1,5)

причем на долю SARS-CoV-2 пришлось половина обнаруженных НК вирусов. Исследование показало, что в настоящее время наряду с вирусом SARS-CoV-2 активно циркулируют и сезонные коронавирусы с преобладанием варианта hCoVNL-63. Наряду с вирусами респираторной группы у 5 детей (3,7%) в зеве обнаружены герпесвирусы (рис. 2).

Следует отметить тенденцию, которая формируется после эпидемии коронавирусной инфекции, — изменение привычной сезонной циркуляции вирусов респираторной группы. Настоящее исследование показало, что увеличение случаев ОРИ с ЖКР отмечалось с июня по декабрь с максимальным подъемом в июле (за счет вирусов гриппа и парагриппа) и октябре (за счет коронавирусов и риновирусов).

Графики циркуляции преобладающих вирусов представлены на рис. 3-5.

Циркуляция коронавирусов продолжается в основном в летне-осенний период (максимум пришелся на октябрь). Соответственно, в осенний период можно ожидать подъема

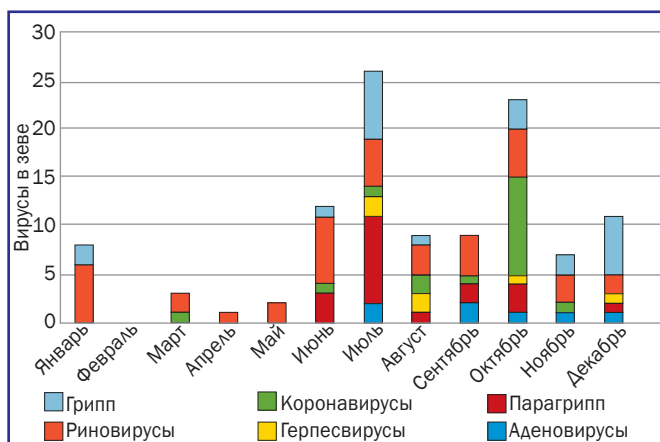


Рис. 2. Распределение вирусов в зеве по месяцам года [составлено авторами] / Distribution of viruses from throat by months of year [compiled by the authors]

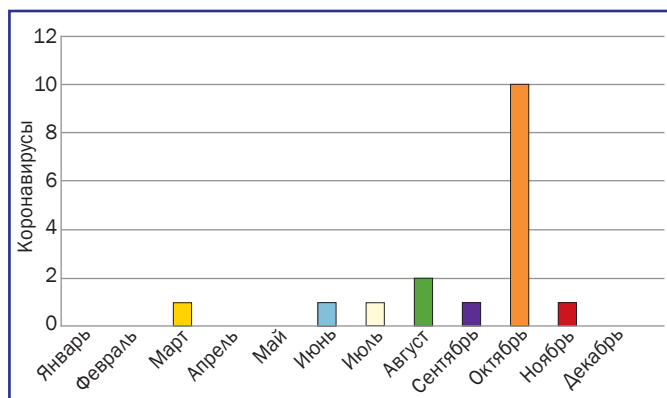


Рис. 3. Циркуляция коронавирусов по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of coronaviruses by months of year [compiled by the authors]

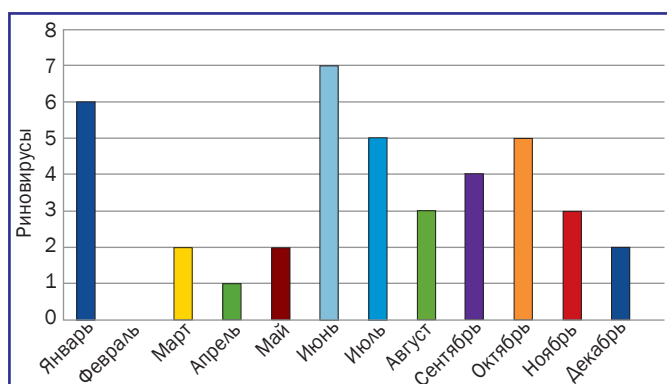


Рис. 4. Циркуляция риновирусов по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of rhinoviruses by months of year [compiled by the authors]

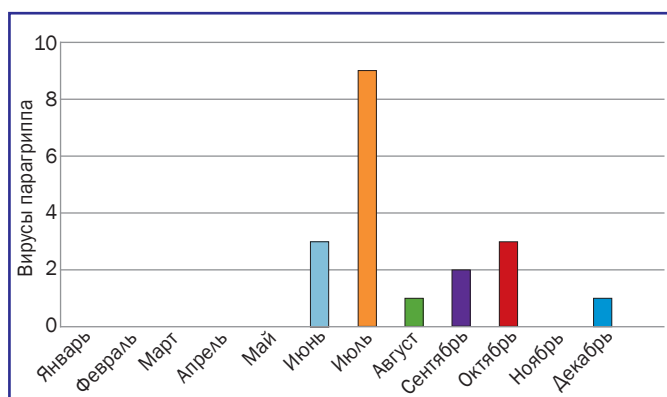


Рис. 5. Циркуляция вируса парагриппа по месяцам года [составлено авторами] / Circulation of parainfluenza viruses by months of year [compiled by the authors]

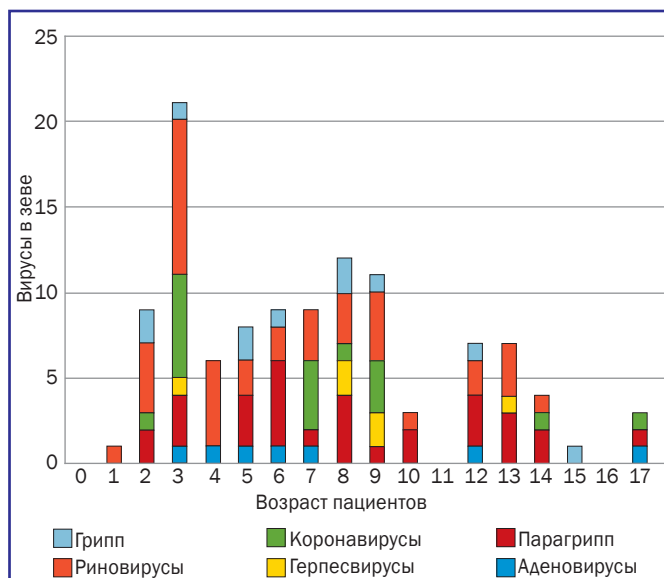


Рис. 6. Наличие вирусов в зеве у пациентов в зависимости от возраста пациентов [составлено авторами] / Viruses detection from throat in dependence patient's age [compiled by the authors]

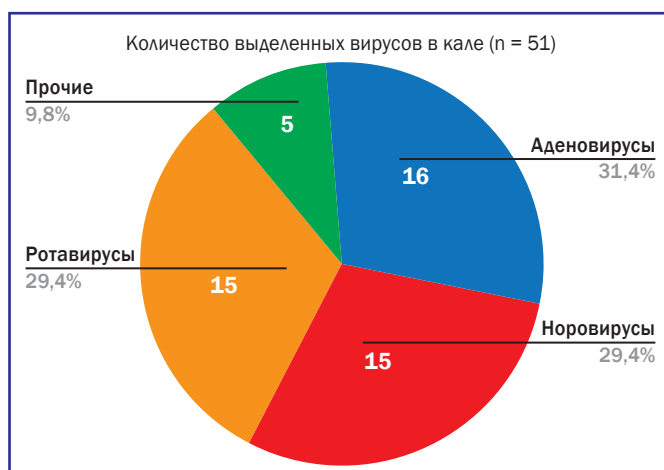


Рис. 7. Количество выделенных вирусов в кале [составлено авторами] / Number of isolated viruses in feces [compiled by the authors]

данной инфекции, и не исключено появление новых штаммов вируса.

Как показало исследование, циркуляция риновирусной инфекции не прекращается в течение всего года, причем увеличение случаев отмечено в летние (июнь-июль) и осенние (сентябрь-октябрь) месяцы, а также зимой – в январе.

Парагриппозная инфекция, подъем которой в прежние годы закономерно отмечался в осенне-зимний период, сегодня сместился на летние и осенние месяцы (максимум в июле).

Нами также изучено наличие вирусов в ротоглотке в зависимости от возраста обследованных детей с ОРИ + ЖКР (рис. 6).

У трехлетних детей обнаруживается максимальное количество вирусов (рино-, корона-, парагрипп). Риновирусная инфекция определялась у всех детей, коронавирусная – преимущественно в возрасте 7-9 лет. У 10 детей пубертатного периода выявлены риновирусы, парагрипп, коронавирусы (рис. 7).

В кале у детей выявлен 51 вирус, причем, в отличие от ротоглотки, преобладал аденовирус (31,4%), а также кишечные вирусы – норо- (29,4%) и ротавирусы (29,4%). Остальные единичные результаты из категории «прочие» (9,8%) относились

Таблица 2

Моно- и микст-инфекция (в ротоглотке и кале) при первичном обследовании 100 детей [таблица составлена авторами] / Mono- and mixed infection (in the oropharynx and feces) at the moment of initial examination on 100 children [table compiled by the authors]

Обнаружение патогенов	Ротоглотка (n)	Кал (n)
Моноинфекция	55	46
Микст-инфекция	24	4
Отрицательный результат	21	50

Таблица 3

Дополнительное лечение, которое получали больные ОРИ с ЖКР по группам [таблица составлена авторами] / Additional treatment received by patients with ARI with GI in the groups [table compiled by the authors]

Лечение	Адиарин® Пробио (n = 50, %)	БиоГая® (n = 50, %)
Симптоматическая терапия:		
• адсорбенты	6 (12)	6 (12)
• спазмолитики	3 (6)	6 (12)
• антисептические таблетки, пастилки для рассасывания	1(2)	9 (18)
• капли в нос	1(2)	3 (6)
Противовирусные препараты, интерферон-содержащие свечи ректальные	5 (10) 6 (12)	7 (14) 3 (6)
АБП	4 (8)	6 (12)
Препараты от кашля	1 (2)	2 (4)

к следующим группам: астро-, энтеро-, корона-, кампило-бактер, сальмонелла.

При анализе наличия вирусов в зеве и кале при одновременном обследовании только у двух детей имело место совпадение вирусов – это были аденовирус и новый корона-вирус. У остальных было сочетание вирусов респираторной и кишечной групп.

При обнаружении патогенов преобладала моноинфекция (ротоглотка – 55, кал – 46; табл. 2). Микст-инфекция выявлялась чаще в зеве (24 ребенка), тогда как в кале – только у четырех детей. В 2 раза больше отрицательных результатов выявлено у детей при первичном исследовании кала на вирусы по сравнению с первичным исследованием материала из ротоглотки.

При микст-инфицировании (24 человека) выявлена комбинация из двух вирусов у 14 детей и из трех вирусов – у 10. При анализе сочетанного течения было установлено, что в основном все обнаруженные коронавирусы (и сезонные, и новый) сочетались с какими-либо другими вирусами – рино-, парагрипп, грипп А, герпесвирусами или же друг с другом.

Из кишечных патогенов у четырех детей имели место сочетания: рота- + астро- (2 человека), адено- + норо- (1), рота- + норо- (1).

Одной из задач настоящего исследования была оценка эффективности пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® на основании клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных ОРИ с ЖКР. Возраст детей и распределение по полу в обеих группах было сравнимое. Основным условием было назначение пробиотиков в обеих

группах, но при необходимости лечащий врач назначал и другие препараты (табл. 3).

При сравнении назначаемых препаратов следует отметить, что в группе детей, получавших Адиарин® Пробио, в 2 раза реже назначались спазмолитики, антисептические препараты для рассасывания и, что очень важно, – АБП, чем в группе сравнения. Следует подчеркнуть, что на фоне пробиотикотерапии врачами были назначены противовирусные и интерферон-содержащие препараты лишь 11 детям в группе Адиарин® Пробио и 10 – в группе БиоГая®.

Результаты лечения в обеих группах оценивались также по результатам ПЦР-диагностики (ротоглотка и кал) (табл. 4-5).

Статистические показатели для табл. 4:

• Чувствительность = 94,87% (95 % ДИ: [82,68%; 99,37%]).

• PLR = 0,95 (95% ДИ: [0,88; 1,02]).

• Проявленность = 78%.

• Точность = 74,00% (95% ДИ: [59,66%; 85,37%]).

Статистические показатели для табл. 5:

• Чувствительность = 92,50% (95% ДИ: [79,61%; 98,43%]).

• PLR = 0,93 (95% ДИ: [0,85; 1,01]).

• Проявленность = 80%.

• Точность = 74,00% (95% ДИ: [59,66%; 85,37%]).

Результаты лечения по данным ПЦР-диагностики (ротоглотка и кал) были сопоставимы в обеих группах. Через 14 дней отрицательные результаты ПЦР-диагностики из ротоглотки были получены у 74% детей обеих групп, что свидетельствует о высокой эффективности и чувствительности проводимой пробиотикотерапии. В то же время результаты ПЦР-диагностики кала показали достоверно большую эффективность терапии Адиарин® Пробио в сравнении с пробиотиком БиоГая®: в группе Адиарин® Пробио отрица-

Таблица 4

Результаты лечения (по ПЦР) у 50 детей, получавших Адиарин® Пробио (ротоглотка) [таблица составлена авторами] / Results of treatment by PCR (oropharynx), 50 children treated with Adiarin® Probio [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
37 (74%)	11 (22%)	2 (4%)

Таблица 5

Результаты лечения (по ПЦР) у 50 детей, получавших БиоГая® (ротоглотка) [таблица составлена авторами] / Results of treatment by PCR (oropharynx), 50 children treated with BioGaia® [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
37 (74%)	10 (20%)	3 (6%)

Таблица 6

Результаты лечения у 50 детей, получавших Адиарин® Пробио (кал) [таблица составлена авторами] / Results of treatment (feces), 50 children treated with Adiarin® Probio [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
26 (52%)	23 (46%)	1 (2%)

Таблица 7

Результаты лечения 50 детей, получавших БиоГая® (кал)
[таблица составлена авторами] / Results of treatment (feces), 50 children treated with BioGaia® [table compiled by the authors]

Результаты		
Был (+) и стал (-)	Был (-) и остался (-)	Был (+) и остался (+)
22 (44%)	27 (54%)	1 (2%)

тельные анализы были получены у 52% пациентов против 44% в группе БиоГая® (табл. 6 и 7).

Статистические показатели для табл. 6:

- Чувствительность = 96,30% (95% ДИ: [81,03%; 99,91%]).
- PLR = 0,96 (95% ДИ: [0,89; 1,04]).
- Проявленность = 54%.
- Точность = 52,00% (95% ДИ: [37,42%; 66,34%]).

Статистические показатели для табл. 7:

- Чувствительность = 95,65% (95% ДИ: [78,05%; 99,89%]).
- PLR = 0,96 (95% ДИ: [0,88; 1,04]).
- Проявленность – 46%.
- Точность – 44,00% (95% ДИ: [29,99%; 58,75%]).

В целом проведенные сравнительные исследования (табл. 4-7) демонстрируют, что Адиарин® Пробио показывает большую чувствительность при лечении вирусных инфекций по результатам анализа мазков зева и кала. При этом ширина 95% доверительного интервала для Адиарин® Пробио меньше, чем для БиоГая®, что показывает большую статистическую достоверность при интерпретации результатов.

Эффективность лечения оценивалась у 91 ребенка в острый период по клиническим симптомам для проведения дифференциальной диагностики между ОРИ и кишечными симптомами.

Для этого все больные были разделены на три группы:

- 1-я группа – положительные результаты ПЦР в ротоглотке;
- 2-я группа – положительные результаты ПЦР в кале;
- 3-я группа – положительные результаты ПЦР одновременно в ротоглотке и кале.

Исключены 9 детей с изначально отрицательными результатами ПЦР.

Температурная реакция была выявлена не у всех детей, а только у 1/4 больных в 1-й и 3-й группах. Слабость преобладала в большей степени у детей со смешанной формой (3-я группа). Ринит одинаково часто (40,7%) встречался у детей в 1-й и 3-й группах. Гиперемия зева чаще отмечалась у детей 1-й группы (36,2%). Боли в животе выявлялись в 1-й группе у 25,3%, тогда как во 2-й – лишь у 1,1%. Изменение характера стула имело место у 1/3 детей в 1-й и 3-й группах (соответственно 36,2% и 37,4%) (табл. 8).

Таким образом, при сравнении трех групп более выраженная клиническая картина наблюдалась у детей из 1-й и 3-й групп (температурная реакция, ринит, изменение характера стула). Слабость преобладала у детей из 3-й группы, гиперемия зева – у детей из 1-й группы.

Нами было проведено сравнительное изучение клинических симптомов на фоне лечения пробиотиками (в баллах). Рассмотрим динамику основных респираторных и кишечных симптомов у детей в обеих группах.

В обеих группах снижение температуры тела на фоне лечения пробиотиками начинается со вторых суток, а нормализация происходит на четвертые сутки (рис. 8).

Таблица 8

Основные клинические симптомы у детей в зависимости от точки обнаружения вирусов при положительной ПЦР (n = 91) [таблица составлена авторами] / The main clinical symptoms in children, depending on the detection of viruses with positive PCR (n = 91) [table compiled by the authors]

Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Температура > 37 °C	25 (27,5%)	9 (9,8%)	26 (28,6%)
Слабость	19 (20,9%)	5 (5,5%)	29 (31,9%)
Кашель	7 (7,6%)	2 (2,2%)	8 (8,8%)
Ринит	37 (40,7%)	8 (8,8%)	37 (40,7%)
Гиперемия зева	33 (36,2%)	10 (10,9%)	28 (30,8%)
Рвота	9 (9,8%)	3 (3,3%)	15 (16,5%)
Боли в животе	23 (25,3%)	1 (1,1%)	11 (12%)
Изменения характера стула	33 (36,2%)	10 (10,9%)	34 (37,4%)

Слабость и недомогание в последние годы особенно часто обсуждались в медицинской литературе в связи с COVID-19, причем после перенесенной инфекции этот симптом у мно-

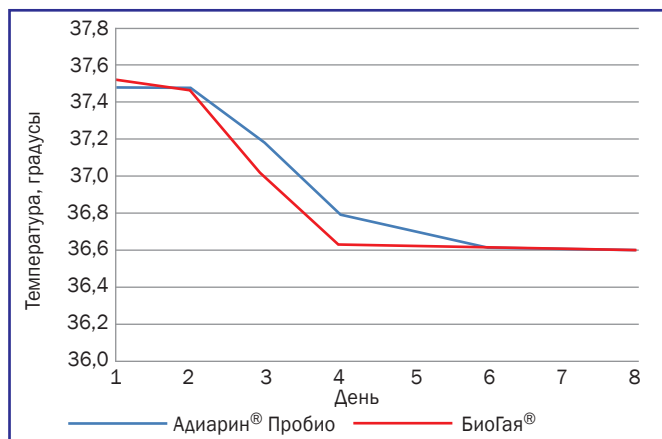


Рис. 8. Температурная кривая в обеих группах на фоне лечения [составлено авторами] / Temperature curve in both groups during treatment [compiled by the authors]

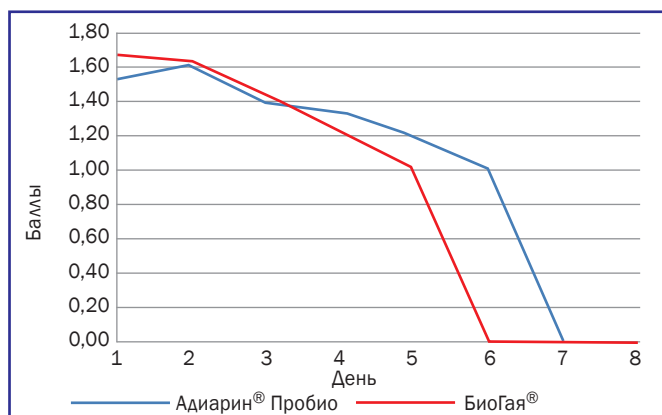


Рис. 9. Динамика регресса симптомов: слабость и недомогание на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of symptoms reduction: weakness, malaise in the study [compiled by the authors]

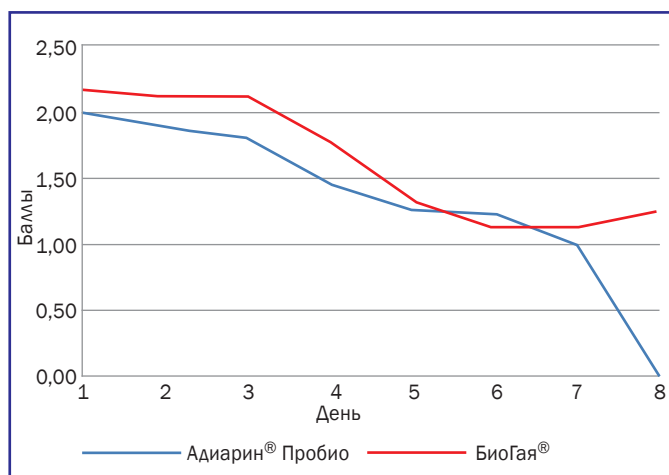


Рис. 10. Динамика регресса кашля на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of cough reduction [compiled by the authors]

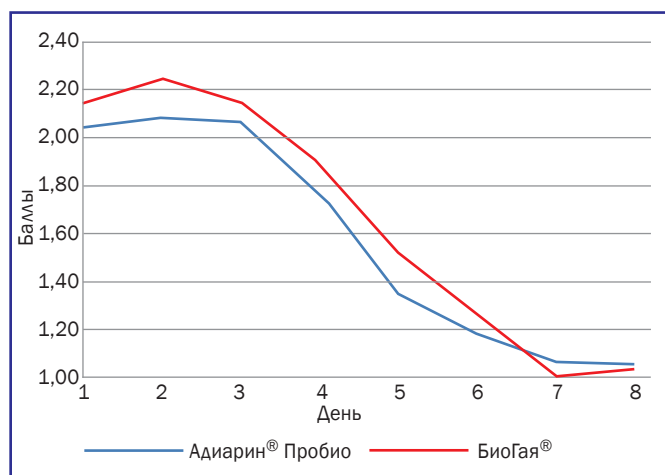


Рис. 11. Динамика регресса симптомов ринита на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of rhinitis symptoms reduction [compiled by the authors]

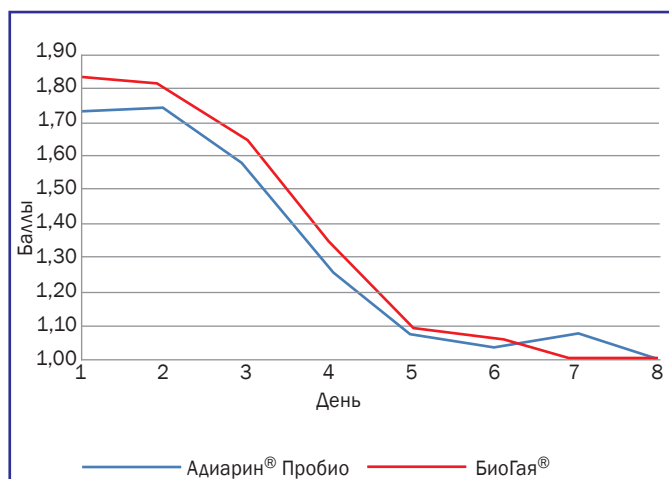


Рис. 12. Динамика регресса гиперемии зева на фоне лечения [составлено авторами] / Dynamics of hyperemia of the throat reduction [compiled by the authors]

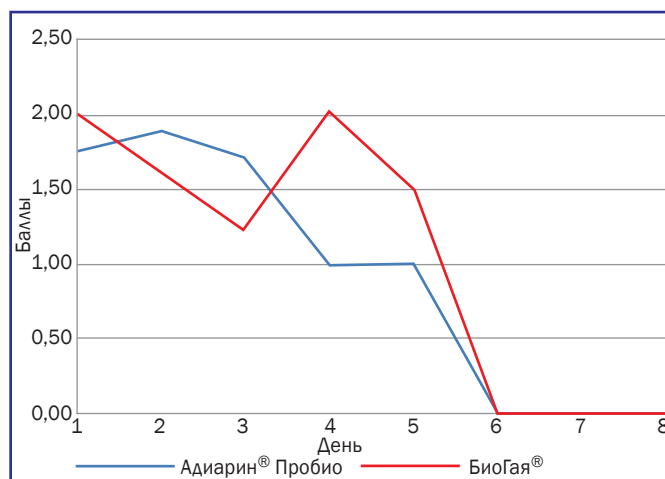


Рис. 13. Динамика регресса симптома рвота [составлено авторами] / Dynamics of vomiting symptoms reduction [compiled by the authors]

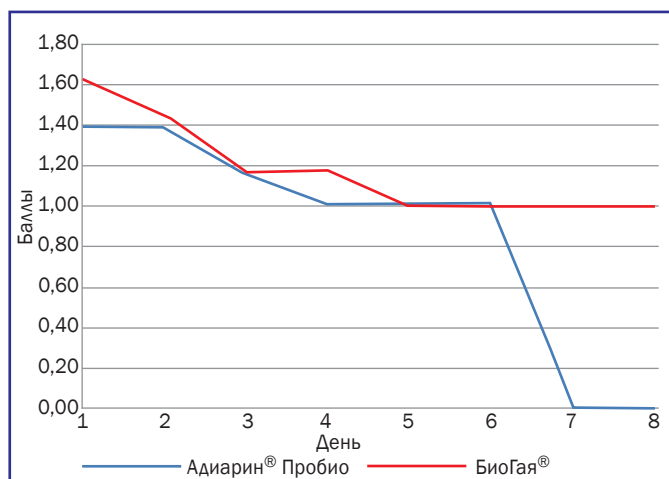


Рис. 14. Динамика регресса абдоминальной боли [составлено авторами] / Dynamics of abdominal pain reduction [compiled by the authors]

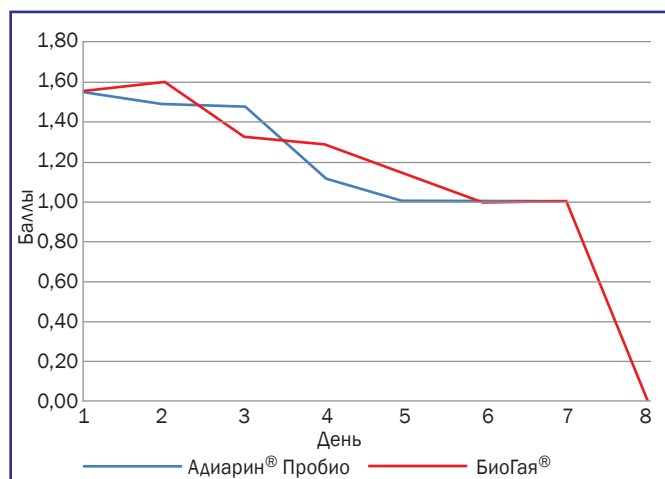


Рис. 15. Динамика регресса симптомов: жидкий стул, примеси [составлено авторами] / Dynamics of regression of symptoms: loose stools, impurities [compiled by the authors]

гих больных сохранялся довольно длительно в постковидном периоде. В нашем исследовании мы оценивали данный симптом у больных с сочетанной патологией, нормализация общего состояния у детей обеих групп происходила постепенно со вторых суток и закончилась к пятым суткам (рис. 9). Более медленное восстановление физического состояния у детей в группе Адиарин® Пробио, по нашему мнению, было связано с большим числом больных НКИ (10 детей), в то время как в группе сравнения их было только трое.

У детей, получавших Адиарин® Пробио, кашель постепенно сокращался начиная со второго дня лечения и исчез совсем к седьмому дню (рис. 10). А в группе детей, получавших БиоГая®, купирования кашля до конца наблюдения так и не произошло. Следует отметить, что Адиарин® Пробио содержит 2 пробиотических штамма — *Lactobacillus rhamnosus* LGG® и *Bifidobacterium* BB-12® в количестве 10^9 КОЕ, тогда как БиоГая® — только один *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в количестве 10^8 КОЕ. В европейской монографии ILSI «Пробиотики, пребиотики и кишечная микробиота» отмечено, что преобладание бифидобактерий и лактобацилл представляет собой «наиболее здоровую микробную композицию» [23].

На рис. 11 и 12 представлена динамика респираторных симптомов — ринита и гиперемии зева, которые имели более быстрый регресс по сравнению с обычным течением в обеих группах, начиная со второго дня лечения. Вероятно, это связано с возможным влиянием пробиотиков на слизистую рото- и носоглотки. В ряде зарубежных работ [11, 12] было показано обнаружение на слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах пробиотических штаммов после перорального их употребления, что, соответственно, усиливает местный иммунитет и положительно влияет на течение инфекции.

Представляет интерес динамика желудочно-кишечных расстройств. Так, у детей, получающих Адиарин® Пробио, динамика регресса рвоты была более ранней и плавной, рвота купировалась уже к четвертому дню, а в группе сравнения ощутимый эффект наблюдался значительно позже — лишь на 3–4 сутки (рис. 13).

Оба препарата влияли на динамику абдоминальной боли, которая уже с первых суток после приема уменьшается и исчезает к 3–4 дню (рис. 14).

Нормализация характера стула на фоне приема Адиарин® Пробио была более быстрой и плавной. На пятый день уже отмечалась нормализация данного симптома (рис. 15). В группе сравнения динамика характера стула носила более медленный характер и нормализация наступала лишь к 8-му дню. Таким образом, положительное действие Адиарин® Пробио на ЖКР более выражено, что приводило к купированию большинства патологических симптомов уже на четвертые сутки болезни.

Заключение

На сегодняшний день важная роль отводится пробиотикам в лечении острых и хронических инфекционных и соматических заболеваний, а также профилактике их последствий, особенно в связи с эпидемией COVID-19 и постковидным периодом. К особенностям настоящего эпидемического периода можно отнести сочетанное течение респираторных инфекций с поражением ЖКР. Однако работ по данной проблеме во время эпидемии COVID-19 крайне мало. В связи с этим нами были поставлены цели:

1) определить роль вирусов у детей при сочетанной патологии респираторного тракта и ЖКР в зависимости от возраста и времени года в пандемический период инфекции COVID-19;

2) оценить эффективность пробиотиков на основании клинико-лабораторных параметров в комплексной терапии больных с ОРИ и ЖКР.

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование во время эпидемии COVID-19 (с апреля 2022 по апрель 2023 г.). Было обследовано 100 больных (51 мальчик и 49 девочек) в возрасте от 1 мес до 18 лет. Всем детям проводилось одновременное исследование нуклеиновых кислот вирусов (мультиплексная ПЦР-диагностика) из ротоглотки и кала. Среди вирусов, выделенных из ротоглотки (137), преобладали риновирус (35%) и вирус парагриппа (18,2%). Вирус гриппа А (9,5%) был представлен типом А(H1N1), грипп В диагностирован всего у одного ребенка. Результаты исследования показали, что коронавирусы активно циркулируют в детской популяции (18,2%), причем на долю нового вируса SARS-CoV-2 пришлось половина из них. Из сезонных коронавирусов преобладал вариант hCovNL-63. Отмечена тенденция изменения привычной сезонной циркуляции вирусов респираторной группы с увеличением случаев ОРИ с ЖКР с июня по декабрь с максимальным подъемом в июле (за счет вирусов гриппа и парагриппа) и в октябре (за счет коронавирусов и риновирусов). Дети трех лет оказались особенно восприимчивы к вирусным инфекциям, у них обнаружено максимальное количество НК вирусов (рино-, корона-, парагрипп). В кале детей выявлен 51 вирус, причем в отличие от ротоглотки преобладал аденовирус (31,4%), а также кишечные норо- (29,4%) и ротавирусы (29,4%). Только у двух детей имело место совпадение вирусов (в зеве и кале) — это были аденовирус и новый коронавирус. При обнаружении патогенов преобладала моноинфекция (ротоглотка — 55, кал — 46). Микст-инфекция выявлялась чаще в зеве у детей (24), тогда как в кале только у 4 больных.

Одной из задач настоящего исследования была оценка клинико-лабораторной эффективности пробиотиков Адиарин® Пробио и БиоГая® в комплексной терапии ОРИ + ЖКР. Через 14 дней отрицательные результаты ПЦР-диагностики из ротоглотки были получены у 74% детей обеих групп, что свидетельствует о высокой эффективности и чувствительности проводимой пробиотикотерапии. В то же время результаты ПЦР-диагностики кала показали достоверно большую эффективность терапии Адиарин® Пробио в сравнении с пробиотиком БиоГая®: в группе Адиарин® Пробио отрицательные анализы были получены у 52% пациентов против 44% в группе БиоГая®. Также следует отметить, что получавшим Адиарин® Пробио в 2 раза реже назначались спазмолитики, антисептические препараты для рассасывания и, что очень важно, АБП. Следует подчеркнуть, что на фоне пробиотикотерапии врачами были назначены противовирусные и интерферон-содержащие препараты лишь 11 детям в группе Адиарин® Пробио и 10 — в группе БиоГая®.

Препараты имели благоприятный профиль переносимости: побочных явлений в обеих группах выявлено не было.

Эффективность лечения была оценена у 91 ребенка (с подтвержденными ПЦР-положительными НК) в остром периоде болезни для проведения дифференциальной диагностики между ОРИ + ЖКР в трех группах: группа 1 — положительные результаты ПЦР в ротоглотке; группа 2 — положительные результаты ПЦР в кале; группа 3 — одновременно обнаруживались НК в ротоглотке и в кале.

При сравнении в трех группах более выраженная клиническая картина наблюдалась у детей 1-й и 3-й групп (температурная реакция, ринит, изменение характера стула). Слабость преобладала у детей из 3-й, а гиперемия зева — из 1-й группы.

Таким образом, проведенная работа на основании метода мультиплексной ПРЦ-диагностики позволила выявить различия в сезонной циркуляции вирусов в период инфекции COVID-19, смене основных возбудителей в ротоглотке и кале. Оценивая результаты лечения пробиотиками (по клиническим и лабораторным показателям), следует обратить внимание врачей на тот факт, что у детей с проявлениями ОРИ и ЖКР оба препарата показали высокую эффективность и чувствительность к проводимой пробиотикотерапии. Однако такие симптомы, как кашель, ринит, рвота, изменение характера стула, имели более быструю динамику исчезновения на фоне лечения Адиарин® Пробио, что, возможно, объясняется более высоким содержанием живых бактерий в одной дозе препарата (10^9 КОЕ) и научно обоснованным сочетанием двух видов бактерий LGG и BB-12, действие которых взаимно усиливает друг друга. С клинической точки зрения рационально использовать препараты, приводящие к сокращению сроков лечения пациентов и назначению меньшего количества сопутствующих ЛС, для пациента это оборачивается меньшей лекарственной и экономической нагрузкой. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

- Мазанкова Л. Н., Рыбальченко О. В., Корниенко Е. А., Перловская С. Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. Росс. вестн. перинат и педиатрии. 2016; 1: 16-26. [Mazankova L. N., Rybalchenko O. V., Kornienko E. A., Perlovskaya S. G. Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61 (1): 16-26. (In Russ.)]
- Захарова И. Н., Дмитриева Д. К., Бережная И. В., Серикова Л. С., Суян Н. Г., Гостюхина А. Д. Клинические эффекты влияния пробиотиков на функционирование «оси кишечник — головной мозг» у детей. Медицинский совет. 2022; 16 (12): 152-159. [Zakharova I. N., Dmitrieva D. K., Berezhnaya I. V., Serikova L. S., Sugan N. G., Gostyukhina A. D. Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children. Meditsinskiy Sovet. 2022; 16 (12): 152-159. (In Russ.)]
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Горелов А. В., Захарова И. Н., Золникова О. Ю., Ивашкина Н. Ю., Корочанская Н. В., Маммаев С. Н., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С., Усенко Д. В., Успенский Ю. П., Цуканов В. В., Шифрин О. С., Бережная И. В., Ивашкин К. В., Лапина Т. Л., Масленников Р. В., Николаева С. В., Суян Н. Г., Ульянин А. И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (2): 65-91. [Ivashkin V. T., Maev I. V., Abdulganieva D. I., Alekseenko S. A., Gorelov A. V., Zakharova I. N., Zolnikova O. Yu., Ivashkina N. Yu., Korochanskaya N. V., Mamyayev S. N., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S., Usenko D. V., Uspensky Yu. P., Tsukanov V. V., Shifrin O. S., Berezhnaya I. V., Ivashkin K. V., Lapina T. L., Maslennikov R. V., Nikolaeva S. V., Sugan N. G., Ulyanin A. I. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31 (2): 65-91. (In Russ.)]
- Плоскирева А. А. Пробиотическая терапия: от показаний к выбору. РМЖ. 2018; 2 (II): 100-101. [Ploskireva A. A. Probiotic therapy: from indications to choice. RMJ. 2018; 2 (II): 100-101. (In Russ.)]
- Pandey K. R., Naik S. R., Vakil B. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. J Food Sci Technol. 2015; 52 (12): 7577-7587.
- Patel R., DuPont H. L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. Clin Infect Dis. Clin Infect Dis. 2015 60 (Suppl 2): S108-121.
- Roson-Calero N., Ballesté-Delpierre C., Fernández J., Vila J. Insights on Current Strategies to Decolonize the Gut from Multidrug-Resistant Bacteria: Pros and Cons. Antibiotics 2023, 12, 1074.
- Мескина Е. Р., Целипанова Е. Е., Хадисова М. К., Галкина Л. А., Сташко Т. В. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 456-464. [Meskina E. R., Tselipanova E. E., Khadisoa M. K., Galkina L. A., Stashko T. V. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 456-464. (In Russ.)]
- Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 77-83. [Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy. Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 77-83. (In Russ.)]
- Николаева С. В., Усенко Д. В., Хлыповка Ю. Н., Горелов А. В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей. Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 22-27. [Nikolaeva S. V., Usenko D. V., Khlypovka Yu. N., Gorelov A. V. Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children. Lechaschi Vrach. 2021; 9 (24): 22-27. (In Russ.)]
- Tapiovaara L., Lehtoranta L., Poussa T., Mäkituokko H., Korpela R., Pitkäranta A. Absence of adverse events in healthy individuals using probiotics — Analysis of six randomised studies by one study group. Benef. Microbes. 2016; 7: 161-169.
- Lehtinen M. J., Hibberd A. A., Männikkö S., Yeung N., Kauko T., Forssten S., Lehtoranta L., Lahtinen S. J., Stahl B., Lyra A., et al. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load, and symptom severity in experimental rhinovirus challenge. Sci. Rep. 2018; 8: 11411.
- Корниенко Е. А. Пробиотики, постбиотики и парабиотики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 240-250. [Kornienko E. A. Probiotics, postbiotics and paraprobiotics. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; 205 (9): 240-250. (In Russ.)]
- Каннер Е. В., Горелов А. В., Печкуров Д. В., Максимов М. Л. Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности. РМЖ. 2018; 2 (II): 84-89. [Kanner E. V., Gorelov A. V., Pechkurov D. V., Maximov M. L. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: a modern challenge. RMJ. 2018; 2 (II): 84-89. (In Russ.)]
- Дондурей Е. А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: автореф. дисс. к. м. н. СПб, 2007. 24 с. [Dondurey E. A. Etiology and clinical and laboratory characteristics of acute viral infections with combined damage to the respiratory and gastrointestinal tracts on children: St. Petersburg, 2007. 24 p.: ill. RGB OD, 9 07-5/343. (In Russ.)]
- Осидак Л. В., Дондурей Е. А., Дринеvский В. П. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей. Пособие для врачей. СПб, 2007. 90 с. [Osidak L. B., Dondurey E. A., Drinevskiy V. P. Acute viral infections with combined respiratory and gastrointestinal tract damage in children. Handbook for doctors. St. Petersburg, 2007. 90 p. (In Russ.)]

17. *Wiegering V.* Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Intern. J. of Infectious Diseases.* 2011; 15: 401-404.
18. *Lau S. K., Yip C. C., Lung D. C., et al.* Detection of human rhinovirus C in fecal samples of children with gastroenteritis. *J. Clin. Virol.* 2012; 53: 290-296.
19. *Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M., et al.* The role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155555
20. *Wilhelmi de Cal I., Mohedano del Pozo R. B., Sanchez-Fauquier A.* Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008; 26 (Suppl. 13): 61-65.
21. *Пронько Н. В., Красько Ю. П.* Норовирусная инфекция: особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений на современном этапе. *Актуальна інфектологія.* 2017; 1 (5): 14-17.
[*Pronko N. V., Krasko Yu. P.* Norovirus infection: features of epidemiology and clinical and laboratory manifestations at the present stage. *Current Infectology.* 2017; 1 (5): 14-17. (In Russ.)]
22. *Бехтерева М. К., Иванова В. В.* Зачем нужны пробиотики в практике педиатра. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 4: 50-55.
[*Bekhtereva M. K., Ivanova V. V.* Why do we need probiotics in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; 4: 50-55. (In Russ.)]
23. *Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., et al.* Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8 (2): 293-296.
24. *Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А.* Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12. Эффективная фармакотерапия. 2013; 4: 8-12.
[*Zakharova I. N., Dmitrieva Yu. A.* Strain-specific properties of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12. Effective pharmacotherapy. 2013; 4: 8-12. (In Russ.)]
25. *Германенко И. Г., Галькевич Н. В., Раевнев А. Е., Будрин Е. А., Ковалько А. К., Маленченко С. В., Клойко Н. М., Королева Т. С., Карась Т. Ю.* Пробиотики как метод коррекции дисбиотических состояний. *Медицинские новости.* 2012; 2: 63-65.
[*Germanenko I. G., Galkevich N. V., Raevnev A. E., Budrin E. A., Kovalko A. K., Malenchenko S. V., Kloiko N. M., Koroleva T. S., Karas T. Y.* Probiotics as a method of correction of dysbiotic states. *Medical news.* 2012; 2: 63-65. (In Russ.)]
26. *Руженцова Т. А.* Роль пробиотиков в формировании иммунитета. 2018; 4: 27-30.
[*Ruzhentsova T. A.* The role of probiotics in the formation of immunity. 2018; 4: 27-30. (In Russ.)]
27. *Binns N.* Probiotics, prebiotics and the gut microbiota / ILSI Europe, Concise Monograph Series, 2013.
28. Инструкция по применению Адиарин Пробио рег.
№: KZ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.17.
[Instructions for use of Adiarin Probio reg. No.: KZ.16.01.98.003.E.000461.06.17 at 06/23/17. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Савенкова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования 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; главный внештатный инфекционист Троицкого и Новомосковского административных округов; mpsavenkov@mail.ru

Красева Галина Николаевна, педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; abranata@medgaz.gazprom.ru

Шабат Марьяна Борисовна, заслуженный врач РФ, врач высшей категории, заместитель по медицинской части заведующего отделением Поликлиники № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп. 5; shabmarb@mail.ru

Ветрова Елизавета Николаевна, научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; immunol.lab@mail.ru
Латышев Олег Евгеньевич, к.б.н., заведующий лабораторией иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oleglat80@mail.ru
Душкин Роман Викторович, генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», 129110, Россия, Москва, ул. Гиляровского, 48; romanus.otiosus@gmail.ru

Information about the authors:

Marina S. Savenkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Chief External Infectious Disease Specialist at Troitsky and Novomoskovsky administrative districts; mpsavenkov@mail.ru

Galina N. Kraseva, pediatrician of the highest category, head of the pediatric department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Natalia A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician of the highest category, Head of the pediatric department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; abranata@medgaz.gazprom.ru

Mar'yana B. Shabat, Honored doctor of the Russian Federation, doctor of the highest category, Deputy head of the department of Polyclinic No. 2 of Clinical and Diagnostic Center of Gazprom; 19 b. 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; shabmarb@mail.ru

Elizaveta N. Vetrova, Researcher of Laboratory of Immunology at the Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; immunol.lab@mail.ru

Oleg E. Latyshev, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Immunology Laboratory at the Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oleglat80@mail.ru
Roman V. Dushkin, general manager of Limited Liability Company "A-Ya Expert", 48 Gilyarovskiy str., Moscow, 129110, Russia; romanus.otiosus@gmail.ru

Поступила/Received 25.07.2023

Поступила после рецензирования/Revised 30.08.2023

Принята в печать/Accepted 06.09.2023

Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита некоторых витаминов и микроэлементов у детей

О. Б. Гордеева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

А. В. Доброток¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598x>, dobrotokav@gmail.com

Д. С. Овчинников¹, <https://orcid.org/0000-0002-1906-5790>, walkman_97@mail.ru

М. А. Солошенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>, margosoloshenko@mail.ru

Н. Л. Алешенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>, nl.aleshenko@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² 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. Целью работы является актуальность многоуровневого влияния дефицита некоторых нутриентов на здоровье детей. В настоящее время довольно часто у детей встречается «необъяснимый» геморрагический синдром. При этом стандартные методы обследования пациентов не позволяют установить причину такой патологии. Лишь прицельное исследование первичного звена гемостаза позволит выявить дизагрегационную тромбоцитопатию. Зачастую тромбоцитопатии у детей имеют стертую клиническую картину и вовремя не диагностируются. В настоящее время известно, что повышение агрегации тромбоцитов можно расценивать как предиктор развития патологических нарушений в сердечно-сосудистой и других системах. Также повышение агрегации тромбоцитов может приводить к ремоделированию стенки мелких сосудов. Механизмы активации тромбоцитов различны. Они зависят от состава плазмы крови, функционального состояния и структуры как мембран тромбоцитов, так и функционального состояния эндотелия. Клиническая картина нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза гетерогенна и включает в себя геморрагические, ишемические и тромботические проявления. Заболевания, для которых характерны нарушения со стороны тромбоцитов, не ограничиваются врожденными состояниями. Часто на фоне каких-либо заболеваний развиваются тромбоцитопатии приобретенного характера. Нарушения тромбоцитарного гемостаза наблюдаются у пациентов различного профиля. Результаты исследования показателей анализов крови, уровня сывороточного железа, ферритина, витамина В₁₂, витамина D продемонстрировали наличие дефицита и недостаточности микроэлементов у детей. В статье представлены данные лабораторных исследований, отражающие нарушения тромбоцитарной функции на фоне дефицита витаминов В₉, В₁₂, D и сниженных запасов железа. Результаты исследований указывают на актуальность своевременного разностороннего обследования детского населения для диагностики дефицитных состояний основных микронутриентов и приобретенных на этом фоне тромбоцитопатий.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, гемостаз, дефициты, витамины.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Доброток А. В., Овчинников Д. С., Солошенко М. А., Алешенко Н. Л. Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита некоторых витаминов и микроэлементов у детей. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 43–49. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.005>

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

Disorders of the aggregation function of platelets against the background of a deficiency of certain vitamins and microelements in children

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598x>, dobrotokav@gmail.com

Dmitry S. Ovchinnikov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1906-5790>, walkman_97@mail.ru

Margarita A. Soloshenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>, margosoloshenko@mail.ru

Natalia L. Aleshenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>, nl.aleshenko@gmail.com

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The purpose of the work is the relevance of multilevel influence of deficiency of some nutrients on children's health. Nowadays, "unexplained" hemorrhagic syndrome is quite common in children. At the same time, standard methods of examination of patients do not allow to establish the cause of such pathology. Only a targeted study of the primary hemostasis will reveal dysaggregative thrombocytopathy. Often thrombocytopathies in children have an erased clinical picture and are not diagnosed in time. It is now known that increased platelet aggregation can be regarded as a predictor of the development of pathological disorders in the cardiovascular and other systems. Also increased platelet aggregation can lead to small vessel wall remodeling. The mechanisms of platelet activation are different. They depend on blood plasma composition, functional state and structure of both platelet membranes and functional state of endothelium. The clinical picture of platelet disorders of the hemostasis system is heterogeneous and includes hemorrhagic, ischemic and thrombotic manifestations. Diseases characterized by platelet disorders are not limited to congenital conditions. Often, against the background of any disease develops thrombocytopathies of an acquired nature. Abnormalities of platelet hemostasis are observed in patients of different profiles. The results of research of blood test results, level of serum iron, ferritin, vitamin B₁₂, vitamin D demonstrated the presence of deficiency and insufficiency of microelements in children. The article presents data from laboratory studies reflecting abnormalities in platelet function on the background of vitamin B₉, B₁₂, D deficiency and decreased iron reserves. The results indicate the relevance of timely versatile examination of the pediatric population for the diagnosis of deficiencies of the main micronutrients and platelet diseases acquired on this background.

Keywords: platelets, aggregation, hemostasis, deficiency, vitamins.

For citation: Gordeeva O. B., Dobrotok A. V., Ovchinnikov D. S., Soloshenko M. A., Aleshchenko N. L. Disorders of the aggregation function of platelets against the background of a deficiency of certain vitamins and microelements in children. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 43-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.005>

Conflict of interests. Not declared.

Исследование агрегации тромбоцитов является актуальным диагностическим инструментом при наблюдении за пациентами с различными проявлениями геморрагического синдрома. Известно, что способность тромбоцитов к адгезии и агрегации определяется функционированием интегринов, активирующихся при повреждении сосудистой стенки, нарушениях сосудистого эндотелия или при появлении в крови растворимых активаторов функции тромбоцитов, таких как аденозиндифосфорная кислота (АДФ), растворимые активаторы рецепторов тромбина (тромбинактивирующий пептид, TRAP), арахидоновая кислота (АК). Учитывая, что механизм активации тромбоцитов зависит от типа индуктора, с помощью различных активаторов можно определить способность тромбоцитов к агрегации. Так, например, с помощью ASPI-теста происходит высвобождение АК, которая служит субстратом для синтеза ряда биологически активных веществ, в том числе тромбосана А₂, обладающего мощным сосудосуживающим действием и стимулирующим адгезию тромбоцитов. Образующиеся при этом простагландины по механизму отрицательной обратной связи ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Действие индуктора АДФ опосредуется через связывание со специфическими рецепторами, что стимулирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Тест с применением тромбина в качестве индуктора позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. Воздействие тромбина на тромбоцит происходит через собственные рецепторы. Тромбин является одним из основных активаторов тромбоцитов и главным ферментом, катализирующим превращение фибриногена в фибрин, что приводит к необратимой агрегации.

В нашем исследовании для качественной оценки функциональности тромбоцитов у пациентов с геморрагическим синдромом использовали комбинацию из вышеуказанных индукторов (TRAP, АДФ, АК).

Изучение тромбоцитарной функции у детей является крайне важной задачей, так как именно в детском возрасте тромбоцитопатии практически не диагностируются. Крайне важно установить факт отклонений в тромбоцитарном звене при отягощенном семейном анамнезе, когда у нескольких членов семьи прослеживаются геморрагические проявления или тромботические события. В нашем исследовании для адекватной оценки агрегационной функции тромбоцитов были рассчитаны референсные интервалы (РИ) в группе условно здоровых детей. Для расчета РИ агрегации тромбоцитов был использован статистический пакет «Reference intervals» версии 1.3.0, который представляет собой набор инструментов, позволяющих рассчитать соответствующие эталонные диапазоны (РИ) с довери-

тельными интервалами для медицинских диагностических целей.

Уже ни для кого не секрет, что рациональное питание и сбалансированный рацион — это необходимые условия для формирования крепкого детского здоровья. Неправильно подобранный рацион может привести к развитию недостаточности, а в дальнейшем и к дефициту микроэлементов или витаминов. Дефицитное состояние может развиваться и при различных заболеваниях [1].

Чаще всего педиатры сталкиваются с жалобами на вялость, бледность и сухость кожи, ухудшение состояния ногтей и волос [2].

В настоящее время дефицит йода является распространенным дефицитом среди населения Земли. Биологические эффекты йода, в свою очередь, зависят от достаточного количества кальция, магния, витамина В₁₂ в организме. В многочисленных исследованиях доказан синергизм взаимодействия йода с микронутриентами (витамином А, В₁₂, фолатами, цинком, селеном, железом, медью), на фоне дефицита которых терапия и профилактика йододефицитных заболеваний может быть менее эффективной [3].

Дефицит витаминов также относится к состояниям, на которые обращают внимание при жалобах на резкие изменения поведения ребенка или при манифестации аномальных симптомов, ранее не проявлявшихся.

Одним из важных нутриентов для человека является кобаламин, известный как витамин В₁₂. Витамином В₁₂ называют большую группу кобальт-содержащих биологически активных веществ — кобаламинов. Влияние витамина В₁₂ на обменные процессы в организме многогранно. Он способствует образованию клеток крови и структурных компонентов в молекуле ДНК, регуляции деятельности нервной системы и мышечной активности, обезвреживанию гистамина (медиатора воспаления), поддерживает обмен серотонина, дофамина и других нейромедиаторов, регулирует работу генов и половых гормонов [4].

Витамин В₁₂ играет большую роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, регулируя уровень аминокислоты гомоцистеина, повышенная концентрация которой является одним из факторов риска развития инсульта, тромботических событий, а также атеросклероза. Основная часть витамина В₁₂ поступает в наш организм в форме цианокобаламина и является водорастворимым витамином [5, 6].

Витамин В₁₂ содержится в основном в продуктах животного происхождения, таких как мясо (говядина, баранина), субпродукты (печень и почки), морепродукты (моллюски, сардины, тунец), рыба (форель, лосось), молочные продукты (молоко, йогурт, сыр) и яйца. Суточная потребность в витамине В₁₂ зависит от возраста и составляет от 0,5 до 3 мкг/сутки.

Недостаточность водорастворимого витамина В₁₂ широко распространена и имеет разнообразные проявления, что затрудняет ее обнаружение. Дефицитное состояние может развиваться в течение длительного времени и приводит к анемии тяжелой степени, которая чаще встречается у людей старше 50 лет.

Однако у детей также может наблюдаться как недостаточность, так и дефицит витамина В₁₂. Известно, что дефицит кобаламина у матери приводит к врожденным дефектам нервной трубки, а также к рождению детей с низким весом. Дефицит витамина В₁₂ возникает из-за ограниченного потребления пищи животного происхождения или нарушения всасывания питательных веществ. Вегетарианцы чаще других подвержены риску развития дефицита витамина В₁₂ в связи с низким потреблением животной пищи или с ограниченным рационом питания [7].

Дефицит или избыток витамина В₁₂ способен спровоцировать гиперкоагуляцию, поскольку цианокобаламин влияет на тромбоцитопоез, агрегацию тромбо-

цитов и фибринолиз. Также существует взаимосвязь между уровнем В₁₂ и гомоцистеином, избыток которого приводит к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, повышает риск тромбозов [8].

Железодефицитное состояние (ЖДС) затрагивает миллиарды людей во всем мире и остается основной причиной развития анемии со значительными негативными последствиями для здоровья.

Наибольшее количество железа (Fe) содержится в крови (около 71%). Нехватка железа в организме приводит к нарушению синтеза гемоглобина, который содержится в эритроцитах [9]. Первые запасы железа организм ребенка получает от матери через плаценту. После рождения запасы железа восполняются с пищей или благодаря приему железосодержащих препаратов. Выводится железо из организма мочевыделительной и пищеварительной системами, потовыми железами и во время менструаций у женщин. В сутки потеря железа составляет около 2 граммов.

Роль железа многогранна — оно переносит кислород, участвует в кроветворении, обмене веществ, отвечает за синтез ДНК, энергетический обмен, поддерживает высокую иммунную резистентность, обеспечивает рост тела и нервов, нормальное функционирование мозга и щитовидной железы [10].

Для хранения железа в организме существует специальный белок — ферритин. Уровень ферритина отражает запасы железа в организме. Этот белок содержится в специальных кладовых — печени, крови, слизистой оболочке кишечника, красном костном мозге, селезенке, плаценте.

В составе ферритина железо находится в водорастворимом, нетоксичном и легкодоступном состоянии. При снижении запасов железа в организме развивается ЖДС, при котором уровень ферритина ниже оптимального. Если вовремя не пополнить запасы железа, в дальнейшем уровень гемоглобина будет снижаться с последующим развитием железодефицитной анемии (ЖДА). Однако ферритин является и острофазным белком, реагирующим на воспаление в организме, поэтому его уровень может повышаться при воспалительных реакциях [11]. Ферритин — сильный окислитель, способный в свободном состоянии повреждать здоровые клетки, поддерживать хроническое воспаление, способствовать прогрессированию хронических заболеваний и эндотелиальной дисфункции.

Выделяют несколько форм ЖДС:

1. Предлатентный дефицит железа — наблюдается истощение его запасов в депо (уровень ферритина в сыворотке крови < 30 мкг/л). На этой стадии клинических симптомов еще нет.

2. Латентный дефицит железа — его запасы в депо и в сыворотке крови истощаются (уровень ферритина < 20 мкг/л; железа < 12 мкмоль/л в сыворотке крови). Возможны клинические проявления: ломкость ногтей, выпадение волос, сухость кожи, усталость, мышечная слабость.

3. Манифестный дефицит железа — ЖДА. При этом состоянии наблюдается снижение уровня ферритина (< 15 мкг/л) и железа (< 10 мкмоль/л) в сыворотке крови, в клиническом анализе крови отмечается снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы. При ЖДА могут наблюдаться следующие симптомы: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, повышенная утомляемость, одышка, шум в ушах, тахикардия, извращение вкуса и запаха — употребление в пищу мела, глины, льда, сырого фарша, тяга к запаху бензина, клея, лакам, краскам, выхлопным газам, жжение в языке, дисфагия (расстройство глотания сухой и твердой пищи), сухость и ломкость кожи, ногтей, волос, ангулярный хейлит (трещины в углах рта), кариес, пародонтоз, слабость мышц, снижение работоспособности и общей толерантности к физической нагрузке, головокружения, мелькание «мушек» перед глазами, неприятные ощущения в области сердца.

В результате развившейся ЖДА происходят нарушения процессов ранней неонатальной адаптации, моторного развития и координации, речевого развития и успеваемости, физической активности.

Как известно, недавняя пандемия COVID-19 привлекла внимание научного сообщества к необходимости поддержания нормального уровня витамина D в сыворотке крови, так как его дефицит является протромботическим состоянием у пациентов с высоким риском тромботических и геморрагических эпизодов. По сведениям многочисленных публикаций имеются данные о многоуровневом влиянии метаболита 25-гидроксикальциферола на работу многих органов и систем. Его действие реализуется через рецептор VDR (Vitamin D Receptor — рецептор витамина D), присутствующий на большинстве клеток организма. Проникая внутрь клетки, комплекс активной формы витамина D связывается с промоторами множества генов-мишеней

и активирует их экспрессию. Количество таргетных генов для витамина D достигает 200, а их роль в таких процессах, как регуляция иммунного воспаления, артериального давления, гемостаза, метаболизма глюкозы, липидов и гомоцистеина, многократно описана в научных трудах. Витамин D через специфические рецепторы инициирует синтез биологически активных веществ, которые стимулируют адгезию тромбоцитов, лейкоцитов к эндотелиальной стенке сосудов. Данное взаимодействие активизирует дальнейшее усиление тромбообразования. В недавних исследованиях было показано, что пациенты с дефицитом витамина D имеют повышенную эндотелиальную адгезию тромбоцитов и лейкоцитов.

Дефицит витамина D способствует нарушению функций щитовидной железы за счет повышения активности аденилатциклазы из-за увеличения числа рецепторов тиреотропного гормона и снижения уровня G-белка, ингибирующего активность аденилатциклазы в клетках щитовидной железы [12].

В то же время дисфункция щитовидной железы может развиваться и вследствие дефицита микроэлементов (медь, железо, селен, йод). Так, дефицит железа способствует нарушению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной гормональной регуляции и приводит к снижению общего уровня гормонов щитовидной железы. От обеспеченности организма железом зависит метаболизм йода. Биологические эффекты йода зависят от достаточного количества кальция, магния, витамина B₁₂ в организме [13].

В многочисленных исследованиях доказан синергизм взаимодействия йода с микронутриентами (витамином A, B₁₂, фолатами, цинком, селеном, железом, медью), на фоне дефицита которых терапия и профилактика йододефицитных заболеваний могут быть менее эффективной. Также отмечено влияние уровня йода и селена в сыворотке крови на размер и функции щитовидной железы: йод служит строительным материалом для гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (T₃) и тетрайодтиронина (T₄), а селен способствует биосинтезу белков тиреоидного метаболизма. Имеются данные о влиянии дефицита йода и селена на увеличение объема щитовидной железы и развитие гипотиреоза, при котором наблюдается нарушение билирубинового, белкового, жирового обменов, ферментов печени. В свою очередь гормоны щитовидной железы оказывают значимое влияние на гемопоэз, способствуя

развитию эритропоэтин-, железо- и B₁₂-дефицитных анемий [14].

По данным некоторых исследований, дефицит и недостаточность витаминов повышают вероятность развития COVID-19 у детей, а также могут влиять на тяжесть течения инфекции.

В настоящее время довольно часто у детей встречается «необъяснимый» геморрагический синдром. При этом стандартные методы обследования пациентов не позволяют установить причину такой патологии. Лишь прицельное исследование первичного звена гемостаза позволяет выявить дезагрегационную тромбоцитопатию. При этом дефицит витаминов и минералов способен выступать в качестве пускового фактора манифестации этой наследственной патологии. На первый план, независимо от вида тромбоцитопатии, выходит геморрагический синдром, проявления которого отличаются регулярной частотой.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 173 ребенка: 143 из них с проявлениями тромбогеморрагического синдрома на момент осмотра или в анамнезе у родственников первой линии; 30 человек — условно здоровые дети.

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, исследование агрегации тромбоцитов с помощью импедансного агрегометра Multiplate (Roche, Франция). Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови проводили с индукторами TRAP, АДФ, арахидоновой кислотой в пробирках с различными стабилизаторами крови (гирудин, литий, гепарин и цитрат натрия). Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) с помощью двухкомпонентных систем забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с гирудином (Sarstedt, Германия), литий-гепарином и цитратом натрия 3,2% (BD, Vacutainer, США).

Определение уровня витаминов D, B₉ и B₁₂, железа, ферритина, гомоцистеина проводилось на автоматическом анализаторе. Клинический анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора Sysmex XS 1000i.

Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R, версия 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при $p < 50$). Для вычисления различий между количе-

ственными признаками и проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений по уровню количественного признака использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения распределения категориальных признаков применяли критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$).

Расчет показателей РИ осуществлялся посредством статистического пакета Reference Intervals версии 1.3.0, который представляет собой набор инструментов, позволяющих рассчитать соответствующие эталонные диапазоны (РИ) с доверительными интервалами (ДИ) для медицинских диагностических целей. Пакет был сформирован в соответствии с гайдлайнами для определения РИ в клинической лаборатории.

Исследование проходило на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации (пандемические подъемы заболеваемости COVID-19). К моменту включения детей в исследование большинство из них уже сталкивались в семейных кластерах с данной инфекцией, многие перенесли ее; при осмотре особое внимание было уделено сбору инфекционного анамнеза. В зависимости от анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) в семейных кластерах, когда COVID-19 был диагностирован одновременно у нескольких членов семьи, дети были разделены на 2 группы (I — перенесшие COVID-19; II — неболевшие).

Первую группу (I) составили 80 детей (42 девочки, 38 мальчиков), перенесших НКИ, во вторую группу (II) вошли 63 ребенка (33 девочки, 30 мальчиков), не болевшие COVID-19. Медиана возраста составила Me (IQR) в группе I — 9,2 (6,3; 12,7) года, а в группе II — 8,9 (5,5; 12,4) года.

Результаты

Для расчета РИ, необходимых для оценки агрегационной функции тромбоцитов (АГФТ), использовали показатели АГФТ в цельной крови с различными индукторами активации в группе условно здоровых детей, которые были разделены на 3 возрастные группы, репрезентативные по гендерному признаку. В первую группу вошли дети в возрасте от 1 месяца до 5 лет, во вторую — от 6 до 10 лет, в третью — от 11 до 17 лет включительно.

Статистически значимые различия в агрегации тромбоцитов установлены у детей первой возрастной группы при агрегации с арахидоновой кислотой в крови с гирудином и цитратом. Во второй возрастной группе статистически

значимые различия агрегации тромбоцитов установлены с активатором рецепторов тромбина, а в третьей — с АДФ в качестве индуктора агрегации

В первой группе пациентов геморрагический синдром встречался в 39% (n = 31) случаев, во второй (не болевших COVID-19) значимо реже — в 22% случаев (n = 14), $p = 0,0352$. При этом в семейном анамнезе геморрагический синдром отмечался у трети детей (29,3%, n = 42) из первой и у 19,5% (n = 28) — из второй группы, $p = 0,016$. Тромбозы у трех пациентов отмечались до неблагоприятной эпидемиологической ситуации. Семейный анамнез по тромботическим рискам был отягощен у 47 (58,7%) пациентов из первой группы и у 42 (66,7%) — из второй.

При анализе показателей периферической крови снижение уровня гемоглобина у детей из первой группы отмечалось в 25% (n = 20) случаев, во второй группе — у 23% (n = 15) пациентов. Медиана гемоглобина составила 128 (120; 135) г/л, интервал — от 105 до 162 г/л.

Уровень тромбоцитов выше $450 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5% (n = 4) пациентов первой группы.

Следует отметить, что до включения в исследование пациенты и родители отрицали наличие анемии. Установлено, что наиболее выраженное снижение гемоглобина отмечалось у девочек (младшего и среднего школьного возраста) по сравнению с мальчиками среди всех пациентов. Графическое распределение значений гемоглобина между мальчиками и девочками показано на рис.

При оценке обмена железа медиана значений уровня сывороточного железа составила 14,5 (10,6; 20,0) мкмоль/л, интервал колебался от 3,4 до 28,4 мкмоль/л.

Снижение уровня железа выявлено у пациентов первой группы в 14,7% (n = 21), второй — в 9,9% (n = 13) случаев. Снижение уровня железа ниже референсных интервалов наблюдалось у 23,8% (n = 34) пациентов — у 18 девочек и 16 мальчиков. Снижение уровня железа, вероятно, связано, с одной стороны, с «арестом» железа в депо клеток на фоне пролонгированного воспалительного ответа на НКИ, а с другой, возможно, — с недостаточностью микронутриентов в питании детей, что требует дальнейшего исследования.

При исследовании уровня ферритина медиана показателя составила 32 (21,41) мкг/л среди всех пациентов. Интервал значений данного показателя колебался от 5 до 112 мкг/л. Уровень ферритина ниже 20 мкг/л выявлен у 11,2% (n = 16) пациентов (10 девочек и 6 мальчиков). При исследовании уровня ферритина у пациентов первой и второй групп статистически значимых отличий не выявлено.

При исследовании уровня витамина D была определена медиана показателя — 28 (IQR) (20; 44) нг/мл, интервал значений составил от 10 до 123 нг/мл.

Снижение уровня витамина D наблюдалось более чем у половины пациентов: у 46 — в первой и 28 — во второй группе. Таким образом, у детей, перенесших COVID-19, снижение уровня витамина D в сыворотке встречалось чаще, чем у неболевших. При этом дефицит витамина D (уровень ниже 20 нг/мл) установлен у 32 пациентов (15 девочек, 17 мальчиков) с преобладанием в первой группе. Интервал значений при этом составил от 10 до 19,6 нг/мл.

Недостаточность витамина D (от 21 до 30 нг/мл) установлена у 42 пациентов

(20 мальчиков и 22 девочки) — поровну в каждой группе.

Недостаточность витамина B_{12} устанавливали при уровне цианокобаламина в сыворотке крови от 145 до 187 пг/мл, дефицит витамина B_{12} — при уровне цианокобаламина в сыворотке крови ниже 145 пг/мл. Оптимальным считался уровень витамина B_{12} выше 500 пг/мл (референсные интервалы составляют 190–880 пг/мл).

В нашем исследовании медиана витамина B_{12} составила 346 IQR (234, 472) пг/мл, интервал колебался от 110 до 1385 пг/мл.

Уровень витамина B_{12} ниже оптимальных значений наблюдался у 27,5% (n = 22) пациентов первой группы и в 11,2% (n = 16) случаев — во второй ($p > 0,05$).

Дефицит витамина B_{12} выявлен у 6,3% (n = 9) среди всех пациентов (6 мальчиков и 3 девочки). Недостаточность витамина B_{12} выявлена у 20,3% (n = 29) детей (19 мальчиков, 10 девочек). При этом сочетанное снижение уровня витамина B_{12} с повышенным уровнем гомоцистеина наблюдалось в 9,9% (n = 14) случаев среди всех пациентов (у 3 девочек и 11 мальчиков). Данные изменения могут указывать на дефицит витаминов группы В (B_6 , B_9 , B_{12}) и, следовательно, на нарушения метаболизма гомоцистеина (превращения метионина и цистеина с участием витаминов группы В). В то же время при повышенном уровне гомоцистеина в сыворотке за счет активации оксидативного стресса происходит повреждение эндотелия, развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция является триггером нарушений в системе гемостаза.

Отклонений других биохимических показателей на момент исследования выявлено не было.

При оценке АГФТ выявлена дисагрегационная тромбоцитопатия более чем у 2/3 пациентов.

При снижении уровня гемоглобина тромбоцитопатия отмечалась у 25 пациентов, при этом гипоагрегация тромбоцитов с тромбином выявлена у 14 детей; с АДФ — у 5 пациентов с преобладанием участников из первой группы; с арахидоновой кислотой — у 4 пациентов, поровну в каждой группе. Гиперагрегация с TRAP установлена у 10 пациентов, с АДФ — у 15 детей (с преобладанием участников из первой группы), с арахидоновой кислотой — у 13 человек (с преобладанием у пациентов второй группы). Сочетанная дезагрегация тромбоцитов с различными индукторами установлена в половине наблюдаемых случаев.

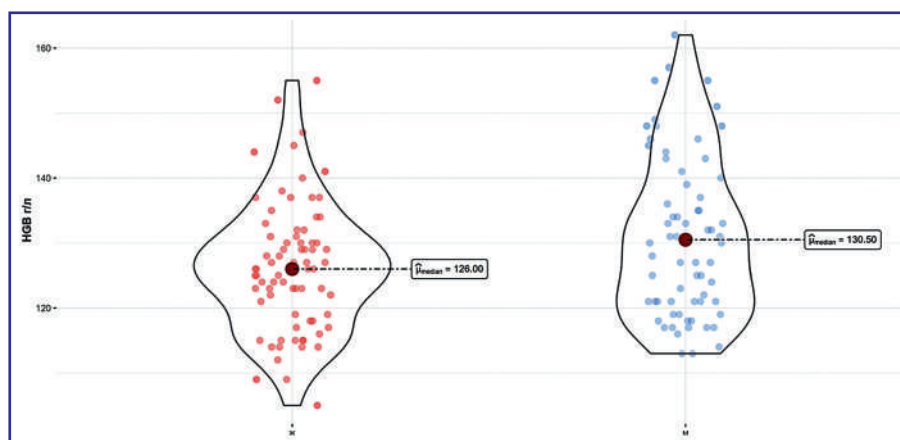


Рис. Уровень гемоглобина в сыворотке крови пациентов в исследовании [составлено авторами] / Hemoglobin levels in serum of patients in the study [compiled by the authors]

Нарушение АГФТ на фоне сниженного уровня железа наблюдалось у 22 пациентов, при этом гипоагрегация с TRAP выявлена у 5 детей, с АДФ — у двух, с арахидоновой кислотой — у трех человек. Гиперагрегация тромбоцитов с TRAP установлена у 6 пациентов, с АДФ — у 11 детей, с арахидоновой кислотой — у 12 человек. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у трети пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне сниженного уровня ферритина наблюдалось у 22 детей. Так, гипоагрегация с TRAP установлена у шести детей, с АДФ — у пяти, с арахидоновой кислотой — у четырех пациентов. Гиперагрегация с тромбином выявлена у 7 пациентов, с АДФ — в 11 случаях, с арахидоновой кислотой — у 14 человек. Гиперагрегация преобладала у пациентов первой группы, а гипоагрегация — у участников второй группы. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у трети пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне дефицита витамина D наблюдалось у 19 детей. При этом гипоагрегация с TRAP — у 6 детей, с АДФ — у 4 человек, с арахидоновой кислотой — в 5 случаях. Гиперагрегация с тромбином установлена у 10, с АДФ — у 9 детей, с арахидоновой кислотой — у 8 человек, при этом сочетанная гиперагрегация с несколькими индукторами наблюдалась у половины детей первой группы.

Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне недостаточности витамина D наблюдалось у 31 ребенка. При этом состояние гипоагрегации преобладало у пациентов первой группы, а в половине случаев наблюдалась сочетанная гипоагрегация с несколькими индукторами. Гиперагрегация преобладала у пациентов второй группы, при этом у трети детей наблюдалась сочетанная гиперагрегация с несколькими индукторами: TRAP — 9, АДФ — 13, с АСП — 11 детей. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у половины пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне недостаточности витамина B₁₂ наблюдалось у 24 детей, и у половины из них — с дефицитом витамина B₁₂. При этом гипоагрегация с TRAP выявлена у 10, с АДФ — у 7, с АСП — у 6 человек. Гиперагрегация с тромбином — у 8, с АДФ — у 13, с АСП — у 7 пациентов.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о распространенности тромбо-

цитопатий дезагрегационного характера среди детского населения, которые зачастую не диагностируются из-за стертой клинической симптоматики и ограниченности исследования функции тромбоцитов. Пусковым моментом для инициации нарушения функционирования тромбоцитарного звена гемостаза могут быть инфекции и дефицит микронутриентов. Полученные данные также отражают масштаб проблемы недостаточности и дефицита витамина D в детской популяции РФ в целом. Вероятно, сниженный уровень витамина D у пациентов связан с недостаточностью его поступления с пищей и отсутствием профилактического введения необходимых доз холекальциферола детям. Также у половины детей отмечалось сочетанное снижение уровня нескольких витаминов, а у четверти — железодефицитное состояние.

Наряду с этим остро стоит проблема дефицита водорастворимых витаминов группы B, особенно витамина B₁₂. Результаты исследования показателей анализов крови, уровня сывороточного железа, ферритина, витамина B₁₂, витамина D продемонстрировали наличие дефицита и недостаточности микроэлементов у детей.

Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза наблюдаются на фоне вирусной инфекции и, вероятно, могут усугубляться дефицитным состоянием по микронутриентам.

У перенесших COVID-19 гиперагрегация тромбоцитов с АК и АДФ более чем у половины детей на фоне сниженного уровня витаминов D и B₁₂ может быть расценена как предпосылка к развитию тромботических состояний на фоне дисфункции эндотелия.

Заключение

Изучение тромбоцитарной функции у детей является крайне важной задачей, так как именно в детском возрасте тромбоцитопатии практически не диагностируются. С одной стороны, используемый в рутинной практике врача клинический анализ крови не способен отразить в полном объеме нарушения тромбоцитарной функции, особенно скрытую патологию, с другой — многие тромбоцитопатии у детей имеют стертую клиническую картину.

Исследование агрегации тромбоцитов позволяет оценить риск развития тромботического события или синдрома повышенной кровоточивости у пациента, а также определить оптимальную персонализированную тактику долгосрочного наблюдения за пациентами

из группы риска, что особенно актуально на фоне дефицитных состояний у детей. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Шиффман Ф. Дж. Патопфизиология крови: монография. М., 2017. 448 с.
[Shiffman F. Dzh. Pathophysiology of blood: a monograph. M., 2017. P. 448. (In Russ.)]
2. Аверьянова Н. И., Коломеец Н. Ю., Семерикова А. И., Старкова А. И. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников. Современные проблемы науки и образования. 2020; 4.
[Aver'yanova N. I., Kolomeyets N. Yu., Semerikova A. I., Starkova A. I. External undifferentiated connective tissue dysplasia in younger schoolchildren. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2020; 4. (In Russ.)]
3. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы, ГеотарМед, М., 2008, 957 с.
[Rebrov V. G., Gromova O. A. Vitamins, macro- and microelements, GeotarMed, M., 2008, P. 957. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. А. Г. Румянцев, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
[Clinical guidelines. Pediatric Hematology. Pod red. A. G. Rumiyanseva, A. A. Maschana, Ye. V. Zhukovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2015. P. 656. (In Russ.)]
5. Морозова Н. Я. Коррекция геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у новорожденных (профилактика, диагностика и интенсивная терапия). Дисс. канд. мед. наук. М., 2019, 134 с.
[Morozova N. Ya. Correction of hemorrhagic and thrombotic complications during surgical interventions in newborns (prevention, diagnosis and intensive care). Diss. kand. med. nauk. M., 2019, 134. (In Russ.)]
6. Свириной П. В., Ларина Л. Е., Жарков П. А., Казанкова А. А., Петров В. Ю., Лаврентьева И. Н. Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2015; 2 (1): 61-65.
[Svirin P. V., Larina L. E., Zharkov P. A., Kazankova A. A., Petrov V. Yu., Lavrent'eva I. N. Pediatric thrombosis: the use of dalteparin sodium for treatment and prevention. Rossijskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii (RZHDGiO). 2015; 2 (1): 61-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-61-65>.]

7. Отто Н. Ю., Сагитова Г. Р., Ледяев М. Я., Гарянин Р. В., Ищенко Е. М., Штепо М. В., Шульдайс В. А. Тромбозы у детей (клинические случаи). Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 74 (2): 182-184.
[Otto N. Yu., Sagitova G. R., Ledyayev M. Ya., Garyanin R. V., Ishchenko Ye. M., Shtepo M. V., Shul'days V. A. Thrombosis in children (clinical cases). Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2020; 74 (2): 182-184. (In Russ.)]
8. Бышевский А. Ш., Волосатов А. А., Карпова И. А., Тарасов Д. Б., Шаповалов П. Я., Шаповалова Е. М., Шумкова М. В. Витамин В₁₂ и гемостаз. Фундаментальные исследования. 2013. Т. 2 (часть 1). С. 221-226.
[Byshevskiy A. Sh., Volosatov A. A., Karpova I. A., Tarasov D. B., Shapovalov P. Ya., Shapovalova Ye. M., Shumkova M. V. Vitamin B₁₂ and hemostasis. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013. T. 2 (chast' 1) P. 221-226. (In Russ.)]
9. Виноградова М. А. Железодефицит у женщин: как снизить распространенность? Consilium Medicum. 2022; 24 (7): 473-476. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201850
[Vinogradova M. A. Iron deficiency in women: how to reduce the prevalence? Consilium Medicum. 2022; 24 (7): 473-476. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201850. (In Russ.)]
10. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50.
[Tikhomirov A. L., Sarsaniya S. I. The problem of iron deficiency anemia in women: solutions. RMJ. Mat' i ditya. 2020; 3 (1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50. (In Russ.)]
11. Полякова О. А., Клепикова М. В., Литвинова С. Н., Исаакян Ю. А., Остроумова О. Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общей медицинской практике. Профилактическая медицина. 2022; 25 (12): 127-134.
[Polyakova O. A., Klepikova M. V., Litvinova S. N., Isaakyan Yu. A., Ostroumova O. D. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. Profilakticheskaya meditsina. 2022; 25 (12): 127-134. (In Russ.)]
12. Пугарова Е. А., Поваляева А. А., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях. Лабораторная служба. 2021; 10 (2): 34-46.
[Pigarova Ye. A., Povalyayeva A. A., Dzeranova L. K., Rozhinskaya L. Ya. The role of vitamin D in endocrine diseases. Laboratornaya sluzhba. 2021; 10 (2): 34-46. (In Russ.)]
13. Трошина Е. А., Сеньюшкина Е. С., Терехова М. А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2018; 14 (4): 192-205.
https://doi.org/10.14341/ket10157

- [Troshina Ye. A., Senyushkina Ye. S., Terekhova M. A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2018; 14 (4): 192-205. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/ket10157.
14. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol. 2017; 2017: 1297658. https://doi.org/10.1155/2017/1297658.

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии 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; заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; obr@yandex.ru

Доброток Альбина Витальевна, лаборант-исследователь Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; dobrotokav@gmail.com

Овчинников Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; walkman_97@mail.ru

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; margosoloshenko@mail.ru

Алешенко Наталья Леонидовна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией научно-клинического

центра № 2 Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; nl.aleshenko@gmail.com

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok, laboratory assistant researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; dobrotokav@gmail.com

Dmitry S. Ovchinnikov, junior researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; walkman_97@mail.ru

Margarita A. Soloshenko, MD, Leading Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; margosoloshenko@mail.ru

Natalia L. Aleshenko, doctor of clinical laboratory diagnostics, Head of the clinical diagnostic laboratory of the Scientific and Clinical Center No. 2 at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; nl.aleshenko@gmail.com

Поступила/Received 05.03.2023

Поступила после рецензирования/Revised 17.04.2023

Принята в печать/Accepted 21.04.2023

Ферментация молочной основы с естественным образованием олигосахаридов грудного молока — новые возможности в адаптации детских смесей

О. Н. Комарова¹, <http://orcid.org/0000-0002-3741-8545>, komarovadoc@yandex.ru

А. И. Данилова², alena.danilova@danone.com

¹ Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1

Резюме

Введение. Грудное молоко является лучшим питанием для ребенка. При невозможности грудного вскармливания перво-степенное значение имеет выбор детской молочной смеси. Важно, чтобы состав смеси отражал состав и эффекты грудного молока. Новым подходом к адаптации детской молочной смеси является особая технология ферментации молочной основы. Было продемонстрировано, что в результате ферментации происходит частичное расщепление макронутриентов, что способствует повышению биологической ценности и облегчает усвоение молочного продукта. Также в процессе ферментации молочной основы бактериальными штаммами образуются продукты их жизнедеятельности — различные метаболитически активные соединения, постбиотики, которые приносят пользу для здоровья организму-хозяину.

Цель работы. Оценить представленные в национальной и международной литературе научные данные о биологической ценности ферментированных продуктов, влиянии процесса ферментации на макронутриенты, а также пользу использования ферментированной молочной основы в составе детской молочной смеси.

Результаты. Анализ литературы демонстрирует высокую научную заинтересованность в обозреваемой теме. Польза ферментированных продуктов обусловлена, среди прочего, образованием активных метаболитов молочнокислых бактерий, постбиотиков. К классу постбиотиков можно отнести широкий спектр соединений, например: пептиды, аминокислоты, жирные кислоты, олигосахариды грудного молока и т. д. Качество и количество постбиотиков определяются типом бактерий, использованных для закваски продукта, а также особенностями технологии сквашивания. Использование частично ферментированной молочной основы для создания детской молочной смеси является инновационным подходом в адаптации заменителей грудного молока, потому что позволяет приблизиться к составу и эффектам грудного молока. Одним из постбиотиков, образующихся в результате ферментации Лактофидус[™], является олигосахарид 3'-галактозиллактоза (3'-GL), идентичный по своей структуре и свойствам 3'-GL грудного молока. В ходе исследований *in vivo* и *in vitro* были показаны безопасность и хорошая переносимость детских смесей, содержащих 3'-GL, а также положительное воздействие их на организм ребенка на местном и системном уровнях, в частности, в сочетании с пребиотиками scGOS/lcFOS (9:1).

Ключевые слова: заменители грудного молока, микробиота, олигосахариды грудного молока, ферментация, биотики, пребиотики, постбиотики, 3'-галактозиллактоза.

Для цитирования: Комарова О. Н., Данилова А. И. Ферментация молочной основы с естественным образованием олигосахаридов грудного молока — новые возможности в адаптации детских смесей. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 50-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.006>

Конфликт интересов. Статья подготовлена при участии компании «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Fermentation of the milk base with the natural formation of breast milk oligosaccharides — new opportunities in the adaptation of infant formula

Oxana N. Komarova¹, <http://orcid.org/0000-0002-3741-8545>, komarovadoc@yandex.ru

Alena I. Danilova², alena.danilova@danone.com

¹ Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

² Nutricia Limited Liability Company; 1 building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia

Abstract

Background. Breast milk is the best nutrition for a baby. If breastfeeding is not possible, the choice of infant formula is of paramount importance. It is important that the composition of the formula reflects the composition and effects of breast milk. A new approach to adapting infant formula is a special technology for fermenting the milk base. It has been demonstrated that as a result of fermentation, partial breakdown of macronutrients occurs, which increases the biological value and facilitates the digestion of the dairy product. Also, during the fermentation of the milk base by bacterial strains, their metabolic products are formed — various metabolically active compounds, postbiotics, which bring health benefits to the host organism.

Objective. To evaluate the scientific evidence presented in the national and international literature on the biological value of fermented foods, the effect of the fermentation process on macronutrients, and the benefits of using a fermented milk base in infant formula.

Results. Analysis of the literature demonstrates high scientific interest in the topic under review. The benefits of fermented foods are due, among other things, to the formation of active metabolites of lactic acid bacteria, postbiotics. The class of postbiotics includes a wide range of compounds, for example: peptides, amino acids, fatty acids, breast milk oligosaccharides, etc. The quality and quantity of postbiotics is determined by the type of bacteria used to ferment the product, as well as the characteristics of the ripening technology. The use of a partially fermented milk base to create infant formula is an innovative approach in adapting breast milk substitutes because it allows us to get closer to the composition and effect of breast milk. One of the postbiotics formed as a result of Lactofidus™ fermentation is the oligosaccharide 3'-galactosylactose (3'-GL), identical in structure and properties to 3'-GL of breast milk. *In vivo* and *in vitro* studies have shown the safety and good tolerability of infant formulas containing 3'-GL, as well as their positive effects on the child's body at the local and systemic levels, in particular, in combination with prebiotics scGOS/lcFOS (9:1).

Keywords: infant formula, microbiota, human milk oligosaccharides, fermentation, biotics, prebiotics, postbiotics, 3'-galactosylactose.

For citation: Komarova O. N., Danilova A. I. Fermentation of the milk base with the natural formation of breast milk oligosaccharides — new opportunities in the adaptation of infant formula. *Lechaschi Vrach*. 2023; 9 (26): 50-56 (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.006>

Conflict of interests. The article was prepared with the participation of Nutricia Company. This did not affect the author's opinion in any way.

Единственным питанием, способным полностью удовлетворить потребности ребенка с рождения, а также в критические периоды его активного роста и развития, является грудное молоко (ГМ). Состав ГМ сформирован в ходе биологической эволюции человечества, он сложно воспроизводим, поэтому имеет неоспоримые преимущества перед искусственным вскармливанием, которые заключаются в возможности дотации не только качественных питательных веществ — макро- и микронутриентов в необходимом для роста и развития количестве, но и ненутритивных факторов — биологически активных компонентов, влияющих на биологические процессы, происходящие в организме ребенка, которые являются слагаемыми его здоровья [1].

Состав ГМ варьирует и зависит от многих факторов (состояния здоровья матери и младенца, стадии лактации), он изменяется в процессе одного кормления, может быть связан с рационом питания матери и окружающей средой и, возможно, с генетическими факторами.

Биоактивные компоненты поступают в ГМ из разных источников: вырабатываются и секретируются эпителием молочной железы или клетками, содержащимися в молоке, или переносятся через эпителий молочной железы из сыворотки крови матери посредством транспорта, опосредованного рецепторами [2]. Кроме того, эпителием молочной железы выделяются глобулы молочного жира (ГМЖ). ГМЖ имеют три слоя мембраны, два из которых состоят из мембранных белков и липидов. В состав мембраноспецифических белков входят гликозилированные

белки и ферменты, муцин 1, муцин 15, бутирофилин, ксантиноксидаза, лактадгерин, перилипин-2, остеопонтин. Белки мембраны ГМЖ (МГМЖ) способствуют развитию микробиоты кишечника, иммунных функций, обладают антимикробным и противовирусным действием. Липиды МГМЖ (цереброзиды, глюкозилцерамид, лактозилцерамид, ганглиозиды и гликолипиды, богатые сиаловой кислотой) улучшают барьерные функции кишечного эпителия и поддерживают его структурную целостность, а также участвуют в построении мембран клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и быстроразвивающейся нервной ткани ребенка [3].

ГМ является самым важным постнатальным фактором иммунологического и метаболического программирования здоровья ребенка. Существуют убедительные доказательства влияния отдельных компонентов ГМ, в частности, омега-3 жирных кислот, лактоферрина, холестерина, олигосахаридов (ОГ) на экспрессию генов и соответственно снижение риска метаболических и иммунных расстройств. Как показывают результаты, полученные при проведении эпидемиологических исследований, грудное вскармливание оказывает как непосредственное, так и отдаленное положительное влияние на здоровье детей и их матерей. Подтверждена роль ГМ в профилактике острых и хронических инфекций у детей. Грудное вскармливание способствует снижению случаев развития среднего отита, инфекций ЖКТ, дыхательных путей, лейкоза и синдрома внезапной младенческой смерти у детей [4]. К долгосрочным преимуществам относится уменьшение

случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, лейкемии, расстройств аутистического спектра и ожирения, а также благотворное влияние на коэффициент интеллекта (IQ) и социальное поведение детей. Продолжительность грудного вскармливания более 12 месяцев ассоциируется с уменьшением риска рака молочной железы и яичников, а также СД 2 типа у матери [5].

Олигосахариды грудного молока (ОГМ)

Среди нутритивных факторов ГМ ОГ представлены в самом большом объеме, а среди нутритивных занимают третье место по количеству после лактозы и липидов. ГМ содержит гораздо больше ОГ, чем молоко любого животного. ОГМ синтезируются в молочной железе и представляют собой сложные углеводы — неперевариваемые гликаны.

В настоящее время идентифицировано более 200 структурно различных ОГМ. Они состоят из пяти моносахаридных компонентов: галактозы, глюкозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина и производной сиаловой кислоты — N-ацетилнейраминаминовой кислоты [6].

Состав ОГМ зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери H-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль ОГМ, специфичный для носителей той или иной группы крови. Объясняется это тем, что различные гликозилтрансферазы, катализирующие синтез ОГМ, кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови [7].

Различия в составе ОГМ, в отличие от групп крови, не создают несовместимости, так что всех матерей можно считать универсальными донорами. Напротив, поскольку патогенные микроорганизмы отличаются своей способностью связываться со специфическими ОГ, разный состав ОГМ способствует большей защите от инфицирования. Хотя было обнаружено, что генетический профиль матери оказывает значительное влияние на состав ОГМ в ГМ матери, особенно фукозилированных ОГ, стадия лактации является основным фактором, определяющим количество ОГ.

Значительное влияние на экспрессию ОГ может оказывать также эпигенетика [6]. Так, 3'- и 6'-галактозиллактозы (3'-GL и 6'-GL) выделены из ≥ 75% образцов ГМ. Было количественно определено 15 сиалированных и нейтральных ОГ с высокой чувствительностью, идентифицирующих 3'-GL и 6'-GL в молозиве, переходном и зрелом женском молоке. При этом 3'-GL определялась в количестве 0,08 г/л в молозиве, далее отмечались колебания в течение 21 дня от рождения ребенка (от 0,005 до 0,039 г/л), а затем она содержалась в стабильном количестве в зрелом ГМ [8]. Таким образом, ГМ содержит 3'-GL и 6'-GL на разных стадиях лактации, хотя показана вариабельность их определения между различными секреторными группами [18].

ОГМ выполняют различные физиологические функции — формирование кишечной микробиоты младенца, укрепление желудочно-кишечного барьера, непосредственное влияние на иммунную систему, головной мозг и когнитивное развитие ребенка [9]. ОГМ поступают в ЖКТ ребенка с ГМ. ОГМ устойчивы к ферментам поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, а также к низкому pH желудка. Большинство ОГМ либо метаболизируется кишечной микробиотой младенца, либо выводится из организма в неизмененном виде. Примерно 1-2% от употребляемых ОГМ всасывается, попадает в системный кровоток и выводится с мочой [6]. Поступая в кишечник, ОГМ способствуют росту утилизирующих их видов *Bifidobacterium* (B), на долю которых приходится почти 50-90% от общей популяции бактерий, обнаруженных в кале новорожденных на грудном

вскармливании. В первые 1000 дней жизни в кишечной микробиоте здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бифидобактерии детского типа — *B. longum* subsp. *Infantis*, *B. bifidum*, *B. breve* и *B. longum* subsp. *Longum*. *B. longum* subsp. *Infantis* являются наиболее эффективным потребителем ОГМ, а *B. bifidum* и *B. breve* частично метаболизируют ОГМ [7]. Известно, что несколько видов *Bacteroides* также метаболизируют ОГМ. В процессе ферментации ОГМ бактериями происходит образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые создают среду с низким pH в толстой кишке. Таким образом формируется среда, способствующая росту полезных бактерий и подавлению патогенных микроорганизмов [7].

ОГМ способны предупредить внедрение инфекционных агентов, обладая свойствами адгезии к патогенам: структура ОГМ подобна структуре гликанов клеток эпителия и крови, которые служат рецепторами для патогенов [6]. ОГМ связывают молекулы адгезии патогенных бактерий, вирусов и простейших, а также предотвращают связывание с рецепторами клеток организма-хозяина. Лишенные адгезивных свойств бактерии, вирусы и грибы утрачивают способность фиксироваться на клетках эпителия тканей и вызывать патогенные эффекты. В исследованиях показана способность ОГМ снижать риск возникновения инфекций кишечника, верхних дыхательных и мочевыводящих путей при грудном вскармливании по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. В частности, влияние ОГМ на уменьшение эпизодов диареи, ассоциированной с кампилобактерной инфекцией, подтверждено в проспективном исследовании на почти 100 парах «мать — новорожденный» [10]. ОГМ подавляют связывание *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* серовара *typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также ротавирусов, норовирусов с клетками эпителия [11].

ОГМ различной структуры могут непосредственно воздействовать на клетки кишечного эпителия. Прямые взаимодействия между ОГМ и эпителиальными клетками кишечника младенца влияют на экспрессию генов, клеточный цикл и гликозилирование клеточной поверхности, регулируют их рост, дифференцировку и апоптоз [8]. Считается, что формирование микробиоты кишечника младенца и ее метаболическая активность являются важным механизмом, посредством которого ОГМ влияют на развитие иммунной системы [9]. Кроме того, когда ОГМ достигают толстой кишки и затем всасываются в кровь в неизмененном виде, они могут играть системную иммуномодулирующую роль, опосредуя межклеточные взаимодействия в иммунной системе [8]. В доклинических исследованиях был продемонстрирован противовоспалительный эффект 3'-GL в отношении кишечного барьера. Так, при обработке эпителиальных клеток кишечника грибовым токсином, клетки, которые были предварительно обработаны раствором, содержащим 3'-GL, были менее подвержены разрушающему клеточный барьер действию токсина по сравнению с необработанными клетками. Также показано, что галактозиллактозы, в том числе и 3'-GL, молозива и переходного ГМ снижали экспрессию ИЛ-8, MIP-3α и MCP-1, индуцированную фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкином-1β (ИЛ-1β), до 48-51% и патогенами ИЛ-8 и MCP-1 — до 26-30% от положительного контроля. Галактозиллактозы ослабляют активацию NF-κB, уменьшая воспалительный процесс в эпителиальных клетках кишечника взрослого человека и в незрелом кишечнике ребенка. Таким образом, галактозиллактозы ГМ обладают противовоспалительными свойствами и способствуют модуляции врожденного иммунитета.

Бактерии в ГМ

К настоящему времени принято считать доказанным, что ГМ обеспечивает ребенку как пассивный иммунитет, так и активно модулирует развитие иммунной системы, благодаря не только содержащимся в нем разнообразным иммуноактивным компонентам, но и с помощью бактерий, передаваемых от матери. Фактически ГМ является одним из основных источников бактерий в кишечнике ребенка на грудном вскармливании. Известно, что ребенок, потребляющий примерно 800 мл молока в день, ежедневно поглощает от 1×10^5 до 1×10^7 бактерий [12]. На сегодняшний день из образцов ГМ выделено более 200 различных видов бактерий, принадлежащих примерно к 50 различным родам. Таким образом, ГМ не является стерильным, как предполагалось ранее, а служит источником синбиотных бактерий для новорожденных. ГМ представляет собой динамичную экосистему для нескольких видов бактерий, которая может видоизменяться на разных стадиях лактации в соответствии с потребностями ребенка. Показано, что одни и те же штаммы бактерий были обнаружены как в ГМ, так и в фекалиях младенцев разных пар «мать — младенец», подтверждающая роль ГМ в бактериальной колонизации кишечника ребенка [13].

Наиболее частыми бактериями, обнаруживаемыми в ГМ, являются виды *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Lactococcus* и *Lactobacillus* [14]. Предполагается, что некоторые бактерии из микробиоты ЖКТ матери могут попадать в молочную железу по энтеромаммарному пути через механизм, включающий дендритные клетки и клетки CD18⁺, которые могут захватывать непатогенные бактерии из просвета кишечника и переносить их в лактирующую молочную железу. Другие бактерии, такие как *Staphylococcus*, *Corynebacterium* или *Propionibacterium*, могут быть выделены с поверхности кожи матери и также часто встречаются в ГМ. Вероятно, они предотвращают колонизацию организма-хозяина, например, такими патогенами, как *S. aureus* [15].

Результаты исследований Soto с соавт. показывают, что виды *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. являются обычными представителями микробиоты ГМ, при отсутствии антибиотикотерапии у матери во время беременности или кормления грудью, и присутствие таких бактерий может быть маркером здоровой микробиоты ГМ. Наиболее часто выделяемыми и обнаруживаемыми видами *Lactobacillus* (L.) были *L. salivarius* (35%), несколько реже — *L. fermentum* (25%) и *L. gasseri* (21,88%), а из вида *Bifidobacterium* — *B. breve* (13,75%). Пробиотические бактерии в ГМ способствуют формированию микробиома младенца. Они могут регулировать иммунную функцию и усиливать защиту от кишечных патогенов [16].

Микробные метаболиты в ГМ и постбиотики

С помощью исследований метаболома с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса обнаружено, что помимо бактерий ГМ содержит их метаболиты, например, КЦЖК, пептиды, ОГ, а также инактивированные бактериальные клетки, которые также естественным образом могут попадать в ГМ. Эти метаболиты можно назвать натуральными постбиотиками. Показано, что некоторые постбиотики ГМ поддерживают барьерную функцию кишечного эпителия, модулируют сигнальные пути, регулирующие процесс воспаления, оказывают иммуномодулирующее и антимикробное воздействие на кишечник, способствуя функционированию и развитию иммунной системы ребенка [17].

Постбиотики — это соединения, образующиеся в результате метаболической активности бактерий или высвобождающиеся после бактериального лизиса. Вне организма они

образуются при ферментации различных пищевых продуктов микроорганизмами, например, молока. Постбиотики разнообразны по своей химической структуре и представлены углеводами, белками, липидами, а также витаминами, органическими кислотами и сложными молекулами. Наиболее известные среди них — КЦЖК, молочная кислота, бактериоцины, ферменты, эндо- и экзополисахариды, витамины, антиоксиданты, пептиды, ОГ; компоненты, высвобождаемые из лизированных клеток (ДНК, РНК, клеточные стенки), а также белки поверхностного слоя клеток [18].

Каждый из перечисленных веществ и компонентов обладает различными индивидуальными свойствами, которые могут оказывать влияние как на местном уровне, например, в кишечнике, так и на системном — во всем организме. Говоря о функциональной активности постбиотиков в целом, важно указать на их способность оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное, трофическое и противомикробное действие в кишечнике. Постбиотики укрепляют кишечный барьер путем увеличения выработки муцина стимулированными клетками кишечного эпителия, а также уменьшают воспалительный процесс. Постбиотики взаимодействуют с лимфоцитами, модулируют иммунитет, способствуют выработке IgA, подавляют патогенные штаммы бактерий и увеличивают количество полезных штаммов [17].

Исследованиями продемонстрировано положительное влияние постбиотиков на метаболические и сигнальные пути организма-хозяина и проявление ими антиоксидантных, антипролиферативных, гиполипидемических, гипотензивных свойств. Показана профилактическая роль постбиотиков в предупреждении развития ожирения [18]. Механизмы системных влияний постбиотиков не до конца понятны, так как большинство исследований было проведено *in vitro*.

Показано, что вырабатываемые штаммами *Bacteroidetes* и *Firmicutes* КЦЖК, в основном ацетат, пропионат и бутират, образующиеся в результате ферментации пребиотиков, действуют как на местном, так и на системном уровнях [19]. Бутират является источником энергии для энтероцитов, способствует укреплению кишечного барьера и противостоит развитию раковых клеток в толстой кишке [20], а ацетат и пропионат, помимо местного влияния, адсорбируются в кишечнике, далее попадают в кровоток, где проявляют свои свойства.

Показано, что КЦЖК стимулируют рецепторы, связанные с G-белком и секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). Увеличение содержания ацетата в сыворотке крови и кале было связано с повышением чувствительности к инсулину и снижением жировых отложений *in vivo*, вероятно, за счет повышения уровня GLP-1. Также показано, что ацетат может регулировать аппетит. Пропионат играет важную роль в углеводном обмене — является одним из основных субстратов глюконеогенеза в печени и обладает статиноподобным действием, уменьшая синтез холестерина [21]. Таким образом, КЦЖК обладают гиполипидемическими свойствами и способствуют профилактике ожирения. Более того, исследования на животных показывают, что КЦЖК могут уменьшать воспаление и замедлять процессы демиелинизации в головном мозге при рассеянном склерозе [22]. Так на примере КЦЖК — постбиотиков по своему происхождению — показано их системное положительное действие на организм.

В настоящее время изучаются положительные эффекты постбиотиков, образующихся в процессе бактериальной ферментации пищевых продуктов. Особенный интерес вызывает изучение влияния и возможностей применения пост-

биотиков в младенчестве, когда происходит формирование кишечного барьера и иммунитета. При этом важно понимать, что не любой метаболит бактерий является постбиотиком. По определению постбиотиками являются вещества, введение которых в достаточных количествах приносит пользу организму человека и способствует укреплению его здоровья [15].

Основы процесса ферментации и его влияние на макро- и микронутриенты

Понимая уникальную роль ГМ в регуляции кишечной микробиоты, исследователи сосредоточились на попытке частично воспроизвести благотворный эффект ГМ путем введения в состав детских молочных смесей ферментированной молочной основы, содержащей постбиотики. Важно отметить, что постбиотики являются штаммоспецифичными: каждый штамм бактерий продуцирует определенные вещества. Таким образом, положительное воздействие постбиотиков на здоровье строго зависит от штаммов бактерий, используемых в процессе ферментации, и вида ферментируемой пищи [23].

Наиболее часто для искусственного вскармливания используются смеси на основе коровьего молока. Для приготовления ферментированной основы в коровье молоко вводятся заквасочные микроорганизмы, обладающие высокой способностью продуцировать молочную кислоту [15]. В молочной матрице молочная кислота коагулирует казеин с формированием разрыхленного молочного сгустка [24], а в кишечнике снижает рН среды, создавая неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. После введения заквасочных микроорганизмов в коровье молоко запускается цепь биохимических превращений основных пищевых веществ до их структурных составляющих. Кроме того, стоит отличать процесс ферментации от промышленного гидролиза молока. В результате процесса ферментации все макронутриенты расщепляются на более простые вещества с образованием их биологически активных метаболитов. Заквасочные микроорганизмы выделяют протео- и липолитические ферменты, с помощью которых происходит частичное расщепление молочных белков до пептидов различной молекулярной массы

и аминокислот, молочных жиров до ди-, моноглицеридов и свободных жирных кислот. Частичное расщепление белков и жиров обеспечивает облегченное всасывание расщепленных компонентов в ЖКТ ребенка [24].

Структура образующихся аминокислот и пептидов значительно варьирует в зависимости от вида и штамма бактерий, а также условий культивирования. Образующиеся пептиды представляют собой небольшие молекулы с 2-20 аминокислотами, соединенные ковалентными связями. Они обладают защитными и биологическими свойствами, в связи с чем вызывают большой интерес у исследователей. Так, в различных литературных источниках упоминается, что производные молочного лактоферрина и казеина — α -лактальбумин и β -лактоглобулин — проявляют выраженную антимикробную активность [25]. Таким образом, пептиды обладают антимикробными свойствами, действуют как первая линия защиты организма-хозяина от различных микроорганизмов, например, бактерий (*Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Staphylococcus* и *Helicobacter*), дрожжей, грибов, вирусов и раковых клеток. Биоактивные пептиды регулируют многие процессы в организме. Например, пептиды-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента играют решающую роль в регуляции кровяного давления путем усиления превращения ангиотензина I в мощный сосудосуживающий ангиотензин II, а также инактивируют сосудорасширяющий брадикинин [26]. Показана способность пептидов регулировать уровень инсулина в крови и усвоение глюкозы. Были обнаружены различные антиоксидантные пептиды, которые могут смягчать патофизиологические эффекты свободных радикалов. Опиоидные пептиды функционируют как нейротрансмиттеры, участвующие в реакциях на стресс, контроле боли, седативном эффекте, тонусе дыхания, гипотензии, аппетите, депрессии и пищеварении в ЖКТ [27]. Очевидно, что продукция различных пептидов также штаммоспецифична и требует изучения.

Исследования показали, что в результате ферментации молочного жира меняется профиль жирных кислот [59]. Также известно, что заквасочные микроорганизмы могут обладать повышенной десатуразной активностью в условиях стресса,

Таблица Сравнение состава грудного молока и смесей Nutrilon Nutribiotik 1, Nutrilon Duobiotik 1 [31-34, 36-38] / Comparison of breast milk composition with Nutrilon Nutribiotik 1, Nutrilon Duobiotik 1 infant formulae [31-34, 36-38]			
Параметр	Зрелое грудное молоко, в 100 мл	Nutrilon Premium Nutribiotik 1, с рождения до 6 мес в 100 мл готовой смеси [31]	Nutrilon ProFutura Duobiotik 1, с рождения до 6 мес в 100 мл готовой смеси [32]
Энергия, ккал	65,2 [33]	63	66
Белок, г	1,3 ± 0,1 [33]	1,3	1,3
Жиры, г	3,8 ± 0,1 [33]	3,2	3,3
Молочный жир, г	3,8 ± 0,1 [33]	0,1	1,6
Докозагексаеновая кислота, % от общего числа жирных кислот, г	0,32 ± 0,22 [33]	15,7	10,1
Арахидоновая кислота, % от общего числа жирных кислот, г	0,47 ± 0,13 [34]	15,7	11
Углеводы, г	6,7 ± 0, 5 [33]	7,0	7,5
Лактоза, г	6,7 ± 0,2 [33]	6,63	7,14
Пребиотики или пребиотические олигосахариды, г	ОГМ 1,2-1,5 [35]	0,8 scGOS/lcFOS (9:1)	0,8 scGOS/lcFOS (9:1)
3'-GL, г	≈ 0,49 [36]	≈ 0,015	≈ 0,015
Витамин D, мкг	0,44 [37]	1,25	1,25
Кальций, мг	25-35 [38]	53	48
Фосфор, мг	13-16 [38]	32	33

таких как ферментация. Повышение активности десатураз способствует увеличению содержания ненасыщенных жирных кислот. В частности, возрастает продукция полиненасыщенных жирных кислот омега-6 — линолевой (незаменимой жирной кислоты, которую организм может получать только с пищей) [28]. Линолевая кислота является предшественницей арахидоновой кислоты, которая наряду с докозагексаеновой кислотой необходима для развития зрения, головного мозга и когнитивных способностей младенцев.

Важно отметить, что заквасочные микроорганизмы, например *Streptococcus thermophilus*, и большинство лактобактерий продуцируют фермент лактазу (β -галактозидазу), под воздействием которой углеводный компонент молока — лактоза подвергается брожению. Если кратко представить процесс брожения, то изначально лактоза метаболизируется до глюкозы и галактозы. Далее галактоза также превращается в глюкозу, которая, в свою очередь, преобразуется в пировиноградную кислоту. Дальнейшие превращения пировиноградной кислоты могут идти в разных направлениях, которые определяются специфическими особенностями заквасочного микроорганизма и условиями среды [23].

Детские смеси нового поколения Nutrilon Biotik

На основании 50-летнего опыта изучения состава и свойств компонентов ГМ ученые компании Nutricia создали новые детские молочные смеси Nutrilon для питания здорового ребенка — Nutrilon Premium Nutribiotik и Nutrilon ProFutura Duobiotik (табл.). Главной отличительной особенностью новых смесей Nutrilon является наличие в их составе ферментированной молочной основы (в количестве 30% от общего объема смесей). В запатентованном процессе ферментации Лактофидус™ используются два бактериальных штамма — *Bifidobacterium breve* C50 и *Streptococcus thermophilus* 065. Ферментация молочной основы происходит в период метаболической активности бактерий в контролируемых условиях. В процессе жизнедеятельности бактериальных штаммов образуются постбиотики. В частности, в ходе реакции трансгликозилирования лактозы с помощью *S. thermophilus* 065 продуцируется ОГ — 3'-GL, по своей структуре и свойствам идентичный 3'-GL ГМ. Образование 3'-GL является важным преимуществом процесса ферментации Лактофидус. В составе обновленных смесей Nutrilon также присутствуют пребиотики scGOS/lcFOS в соотношении 9:1, положительные эффекты которых на здоровье ребенка описаны более чем в 40 исследованиях.

Для изучения безопасности, переносимости и эффектов ферментированной смеси с постбиотиками, 3'-GL и пребиотиками scGOS/lcFOS было проведено два рандомизированных двойных слепых исследования с включением более 600 младенцев [29, 30]. В ходе исследования Rodriguez-Herrera с соавторами (2019) были продемонстрированы прибавка весовых показателей в пределах стандартов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хорошая переносимость смеси, а также более низкая частота колик и консистенция стула, приближенная к параметрам детей на грудном вскармливании. В исследовании Beghin с соавторами (2021), помимо оценки переносимости и параметров роста, изучались состав и активность кишечной микробиоты. Для смеси с ферментированной основой, постбиотиками, 3'-GL и scGOS/lcFOS были характерны более низкие значения pH и уровней *Clostridium difficile* и, напротив, более высокие уровни sIgA в фекалиях младенцев. Полученные результаты дают основание предполагать, что потребление младенцами обновленных смесей Nutrilon оказывает положительное влияние на метаболизм их микробиоты и экосистему кишечника в целом.

Основным вектором создания обновленных продуктов Nutrilon является индивидуальный подход, диктуемый потребностями здорового ребенка. Так, состав Nutrilon Nutribiotik 1 отличается высоким уровнем длинноцепочечных жирных кислот — докозагексаеновой и арахидоновой, являющихся самыми важными компонентами активно развивающейся нервной ткани ребенка, в частности головного мозга и сетчатки глаза [31]. Тогда как состав Nutrilon Duobiotik 1 дополнен молочным жиром — источником пальмитиновой кислоты, прежде всего в sn-2-позиции, количественно соответствующей высокому уровню ее содержания в ГМ [32], что помогает создать композицию сложных липидов и белков по образу ГМ. Добавление молочного жира улучшает вкусовые свойства детской смеси, что обеспечивает наилучшее сочетание с ГМ в случае смешанного вскармливания и облегчает переход от грудного к искусственному вскармливанию.

Заключение

Благодаря достижениям в изучении семейства биотиков мы вступаем в новую эру возможностей адаптации детской смеси. Использование процесса ферментации позволяет лучше отразить состав и эффекты ГМ, включая его минорные компоненты. При использовании ферментации в процессе производства заменителей ГМ происходит частичное расщепление основных питательных веществ молока — белков, жиров и углеводов (лактозы), что обеспечивает их последующее облегченное всасывание в ЖКТ ребенка, а также образование минорных компонентов, обладающих важными биологическими свойствами [23]. Активными метаболитами молочнокислых бактерий являются постбиотики, имеющие широкий спектр местного и системного воздействия на организм. Благодаря уникальному процессу ферментации Лактофидус™ с использованием бактериальных штаммов *Bifidobacterium breve* C50 и *Streptococcus thermophilus* 065 впервые стал возможным натуральный процесс синтеза ОГ грудного молока 3'-GL. Комбинация самых изученных пребиотиков scGOS/lcFOS 9:1 и ОГМ 3'-GL показала клинически значимые преимущества для поддержки функции ЖКТ и иммунной системы через кишечник у здоровых младенцев. Изучение вопроса синергического взаимодействия постбиотиков и пребиотиков открывает многообещающие перспективы, направленные на поддержку микробиоты кишечника и становление иммунитета ребенка, получающего искусственное или смешанное вскармливание. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

- Ballard O., Morrow A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60 (1): 49-74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.00.2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586783/#R32>.
- Alsaweed M., et al. MicroRNAs in Breastmilk and the lactating breast: potential Immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12: 13981-14020. DOI: 10.3390/ijerph121113981.
- Singh H., Gallier S., et al. Nature's complex emulsion: The fat globules of milk. *Food Hydrocolloid.* 2017; 68: 81-89.
- Hernell O., et al. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J. Pediatr.* 2016; 173: S60-S65.

5. Hassiotou F., Geddes D. T. Programming of appetite control during breastfeeding as a preventative strategy against the obesity epidemic. *J Hum Lact.* 2014; 30 (2): 136-142. DOI: 10.1177/0890334414526950.
6. Wiciński M., et al. Human milk oligosaccharides: health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020; 12 (1): 266.
7. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91 (11): 619-622.
8. Newburg D. S., Ko J. S., Leone S., Nanthakumar N. N. Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4'-, and 6'-Galactosyllactose and attenuate inflammation in human T84, NCM-460, and H4 cells and intestinal tissue ex vivo. *J. Nutr.* 2016; 146: 358-367. DOI: 10.3945/jn.115.220749.
9. Salminen S., Stahl B., Vinderola G., Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients.* 2020; 12: 1952. DOI: 10.3390/nu12071952.
10. Bridgman S. L., et al. Fecal short-chain fatty acid variations by breastfeeding status in infants at 4 months: differences in relative versus absolute concentrations. *Front Nutr.* 2017; 4: 11.
11. Dogra S. K., et al. Human milk Oligosaccharide-stimulated Bifidobacterium species contribute to prevent later respiratory tract infections. *Microorganisms.* 2021; 9 (9): 1939.
12. Newburg D., et al. Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4'-, and 6'-Galactosyllactose and Attenuate Inflammation in Human T84, NCM-460, and H4 Cells and Intestinal Tissue Ex Vivo. *J. Nutr.* 2015; 146: 358-367. DOI: 10.3945/jn.115.220749.
13. Hunt K. M., et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011; 6: e21313. 10.1371/journal.pone.0021313.
14. Bode L., et al. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Am Soc Nutr Adv Nutr.* 2014; 5: 571-573. 10.3945/an.114.006643.
15. Langa S., et al. Characterization of lactobacillus salivarius CECT 5713, a strain isolated from human milk: from genotype to phenotype. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 94 (5): 1279-1287. DOI: 10.1007/s00253-012-4032-1.
16. Iwase T., et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465: 346-349. DOI: 10.1038/nature09074.
17. Gómez-Gallego C., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients.* 2018; 10: 1355. DOI: 10.3390/nu10101355.
18. Aguilar-Toalá J. E., et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci. Technol.* 2018; 75: 105-114. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
19. Mayorgas A., et al. Microbial Metabolites, Postbiotics and Intestinal Epithelial Function. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020. DOI: 10.1002/mnfr.202000188.
20. Nataraj B. H., et al. Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb. Cell Factories.* 2020; 19: 1-22. DOI: 10.1186/s12934-020-01426-w.
21. Frost G., et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
22. Bush R. S., et al. Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can. J. Anim. Sci.* 1971; 51: 121-127. DOI: 10.4141/cjas71-016.
23. Melbye P., et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2019; 139: 208-219. DOI: 10.1111/ane.13045.
24. Zagato E., et al. Lactobacillus Paracasei CBA L74 Metabolic Products and Fermented Milk for Infant Formula Have Anti-Inflammatory Activity on Dendritic Cells In Vitro and Protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS ONE.* 2014; 9: e87615. DOI: 10.1371/journal.pone.0087615.
25. Комарова О. Н., Хавкин А. И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 5 (62): 80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86. [Komarova O. N., Khavkin A. I. Fermented milk products in children's nutrition: nutritional and biological value. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2017; 5 (62): 80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86. (In Russ.)]
26. Ali Md. A., et al. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future perspectives. *J Food Sci Technol.* 2022; 59 (4): 1263-1279. DOI: 10.1007/s13197-021-05091-8
27. Sultan S., et al. Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: a contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58: 105-115.
28. Vieira C. P., et al. Kefir Grains Change Fatty Acid Profile of Milk during Fermentation and Storage. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139910. DOI: 10.1371/journal.pone.0139910.
29. Rodriguez-Herrera A., et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2019; 11 (7).
30. Béghin L., et al. Fermented infant formula (with Bifidobacterium breve C50 and Streptococcus thermophilus O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breast-fed infants. *Clin Nutr.* 2021; 40 (3): 778-787.
31. Scientific Opinion, DHA and ARA and brain development, Scientific substantiation of a health claim related to docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) and brain development pursuant to Article14 of Regulation (EC) No 1924/2006 The EFSA Journal (2009) 1000, 1-13[©] European Food Safety Authority, 2009.
32. Innis S. M. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids.* 1994; 29 (8): 541-545.
33. Hester S. N., et al. Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 891201. DOI: 10.1155/2012/891201.
34. Brenna J. T., et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (6): 1457-1464. DOI: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
35. Jantscher-Krenn E., et al. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012; 64 (1): 83-99.
36. Sumiyoshi W., et al. Galactosyllactoses in the milk of Japanese women: Changes in concentration during the course of lactation. *Journal Applied Glycoscience.* 2004; 51: 341-344.
37. Vid Strey S., et al. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103 (1): 107-114. DOI: 10.3945/ajcn.115.115105.
38. Jennes R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979; 3 (3): 225-239.

Сведения об авторах:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., гастроэнтеролог, диетолог
Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; komarovadoc@yandex.ru

Данилова Алёна Игоревна, менеджер научно-медицинского отдела
Общества с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1; alena.danilova@danone.com

Information about the authors:

Oxana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, nutritionist
of Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; komarovadoc@yandex.ru

Alena I. Danilova, Medical Manager of Nutricia Limited Liability Company; Istra, Russia, Specialised Nutrition Division CIS; 1 building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia; alena.danilova@danone.com

Поступила/Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.09.2023

Принята в печать/Accepted 12.09.2023

Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению

Е. М. Рашкова¹, <https://orcid.org/0009-0006-3235-6046>, rashkova.elena@mail.ru

А. А. Шакирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2823-8526>, shakirovanny@gmail.com

Е. А. Саркисян¹, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, heghinesarg@gmail.com

Л. А. Левченко¹, <https://orcid.org/0000-0003-0172-0520>, levchenko.doctor@gmail.com

С. В. Черкасова^{1, 2}, cherkasovasv@mail.ru

Е. И. Шабельникова¹, eishabelnikova@rambler.ru

¹ 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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Резюме

Введение. Геморрагическая болезнь новорожденных — патологическое состояние новорожденных и детей первых месяцев жизни, обусловленное дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови и проявляющееся повышенной кровоточивостью. Частота возникновения геморрагической болезни новорожденных варьирует в разных регионах мира, в России, согласно литературным данным, она составляет от 0,25% до 1,7%. Для геморрагической болезни новорожденных характерно развитие кровотечений и кровоизлияний, которые негативно влияют на функцию и в дальнейшем на развитие ряда органов и систем ребенка, в особенности на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт. Основываясь на этиологии развития заболевания, геморрагическая болезнь новорожденных классифицируется на первичную (идиопатическую) и вторичную. В зависимости от возраста дебюта выделяют раннюю, которая проявляется в первые 24 часа жизни, классическую (развивается на 2-7 сутки) и позднюю, проявляющуюся после 1 недели жизни (редко возникает до шести месяцев жизни, а некоторые авторы указывают возраст детей до 1 года), формы геморрагической болезни новорожденных. Ключевым приоритетом неонатологов является выделение из числа родившихся детей новорожденных, составляющих группу риска по геморрагической болезни новорожденных с целью профилактического введения им витамина К, что позволяет предотвращать тяжелые нежелательные последствия заболевания. Генетическое исследование методом логистического регрессионного анализа подтвердило более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при полиморфизмах в гене *VKORC1*, отвечающем за связывание витамина К₁ цистеином и, таким образом, за снижение его концентрации у носителей данного гена. Несмотря на вариабельность в подходах к дозам, способам и срокам введения, парентеральное введение витамина К — единственный надежный и предпочтительный способ профилактики данного заболевания. В случае развития геморрагической болезни новорожденных в настоящее время разработаны современные подходы к диагностике и лечению данной патологии.

Результаты. В статье приводятся современные подходы к профилактике, диагностике и терапии витамин К-зависимой геморрагической болезни новорожденных.

Ключевые слова: витамин К, геморрагическая болезнь новорожденных, геморрагический синдром.

Для цитирования: Рашкова Е. М., Шакирова А. А., Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Черкасова С. В., Шабельникова Е. И. Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 57-63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.007>

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

Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment

Elena M. Rashkova¹, <https://orcid.org/0009-0006-3235-6046>, rashkova.elena@mail.ru

Anna A. Shakirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2823-8526>, shakirovanny@gmail.com

Heghine A. Sarkisyan¹, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, heghinesarg@gmail.com

Lyudmila A. Levchenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-0172-0520>, levchenko.doctor@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova^{1, 2}, cherkasovasv@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova¹, eishabelnikova@rambler.ru

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

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia

Abstract

Background. Hemorrhagic disease of the newborn is a pathological condition in newborns and children during the first months of life, caused by vitamin K deficiency of dependent blood coagulation factors and manifested by increased bleeding. The incidence of hemorrhagic disease of the newborn varies in different regions of the world, in Russia, according to the literature data, it ranges from 0.25 to 1.7%. Hemorrhagic disease of the newborn is characterized by the development of bleeding and hemorrhage, which negatively affect the function and further development of a number of organs and systems of the child, especially the central nervous system and the gastrointestinal tract. Based on the etiology of the development of the disease described above, HDN is classified into primary (idiopathic) and secondary. Depending on the age of onset, early is distinguished — it manifests itself in the first 24 hours of life, classical — develops on the 2-7th day and late, manifesting itself after 1 week of life (rarely occurs at the age of up to 6 months of life, and some authors indicate the age children under 1 year of age) hemorrhagic disease of the newborn forms. The key priority of neonatologists is to single out from the number of born children, newborns who are at risk for HRD for the purpose of prophylactic administration of vitamin K to them, which will prevent severe undesirable consequences of the disease. A genetic study using logistic regression analysis confirmed a higher risk of intraventricular hemorrhages in newborns with polymorphisms in the *VKORC1* genes, which is responsible for the binding of vitamin K1 to cysteine, and thus for a decrease in its concentration in carriers of this gene. Despite the variability in approaches to doses, methods and timing of administration, parenteral administration of vitamin K is the only reliable and preferred way to prevent this disease. In the case of the development of hemorrhagic disease of the newborn, modern approaches to the diagnosis and treatment of this pathology have been developed.

Results. The article presents modern approaches to the prevention, diagnosis and therapy of vitamin K-dependent hemorrhagic disease of the newborn.

Keywords: vitamin K, hemorrhagic disease of newborns, hemorrhagic syndrome.

For citation: Rashkova E. M., Shakirova A. A., Sarkisyan H. A., Levchenko L. A., Cherkasova S. V., Shabelnikova E. I. Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.007>

Conflict of interests. Not declared.

Первые упоминания о геморрагической болезни новорожденных (ГрБН) появились еще в XVII веке, когда врач того времени, Francois Mauriceau, описывал кровотечения у новорожденных, возникшие без видимого повреждения. Позднее, в 1893 г., Chartes Townsend задокументировал 50 случаев нарушения свертываемости крови, которые возникали у 0,6% живорожденных доношенных младенцев, в большинстве своем на 2-3 день жизни. Помимо того, С. Townsend провел дифференциальную диагностику выявленного им заболевания с гемофилией. Так, кровоточивость при описываемой патологии развивалась на вторые-третьи сутки жизни, клинические проявления ограничивались неонатальным периодом и отсутствовала семейная предрасположенность к развитию данного заболевания [1, 2].

В настоящий момент ГрБН, или так называемый витамин К-дефицитный геморрагический синдром (ВКГС), изучен достаточно хорошо и представляет собой заболевание, характеризующееся кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни ввиду дефицита II (протромбин),

VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса), X (фактор Стюарта — Прауэра) факторов свертывания крови, активность которых зависит от витамина К [2-4]. Данное патологическое состояние способно приводить к тяжелым последствиям для здоровья детей и требует особого внимания со стороны неонатологов, педиатров, хирургов и реаниматологов.

В данной статье мы попытались отразить современные сведения об особенностях эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, актуальных подходах к диагностике, лечению и профилактике ГрБН.

Эпидемиология

Установлено, что распространенность ГрБН не зависит от пола и расы ребенка. Частота же ее возникновения отличается в различных регионах мира. Так, в России заболеваемость находится в пределах от 0,25% до 1,7%; в США в случае отказа от профилактических мероприятий она колеблется от 250 до 1700 на 100 тыс. новорожденных [5]; в Австралии заболеваемость более низкая — 0,84 на 100 тыс. живорожденных [6].

Поздняя форма ГрБН встречается реже: в России частота колеблется от 4,4 до 7,2 случая на 100 тыс. новорожденных [2, 3]; тогда как в зарубежных странах иные показатели: в Швейцарии в среднем — 0,87, в Нидерландах — 1,8 [7, 8], в Австралии — 0,61 на 100 тыс. живорожденных [6]; в Канаде после введения витамина К расчетная заболеваемость выявляется на уровне около 1 случая на 140 000–170 000 рожденных живыми [9]; в Непале же при отсутствии профилактики витамином К встречаемость ГрБН превышает вышеуказанные значения и составляет от 5 до 80 на 100 тыс. новорожденных детей [10]. Таким образом, очевиден положительный эффект профилактических мероприятий для предупреждения развития ВКГС у детей первых недель жизни.

Патогенез и предрасполагающие факторы

«Витамин К» — общее название семейства соединений с общей химической структурой 2-метил-1,4-нафтохинона, которые относятся к жирорастворимым и гидрофобным витаминам, необходимым для гамма-карбоксилирования II, VII, IX, X факторов свертывания крови, протеинов С и S.

Установлено, что фактор:

II (протромбин) является гликопротеидом, образуется клетками печени при участии витамина К;

VII (конвертин) синтезируется в печени при участии витамина К, требуется для образования тканевой протромбиназы;

IX (фактор Кристмаса, или антигемофильный глобулин В) образуется в печени в присутствии витамина К, требуется в первой фазе гемокоагуляции;

X (фактор Стюарта — Прауэра) синтезируется в печени при участии витамина К, участвует в формировании и входит в состав тканевой и кровяной протромбиназ.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30–60% от этого показателя у взрослых. Протеин С является одним из наиболее важных белков — факторов антикоагулянтной (противосвертывающей) системы крови. Синтез данного белка происходит в печени и является витамин К-зависимым. Протеин С находится в постоянной циркуляции в крови в неактивном состоянии. Его активация происходит при воздействии комплекса тромбина и тромбомодулина на поверхности неповрежденных эндотелиальных клеток и тромбоцитов. В активной форме протеин С частично разрушает и инактивирует неферментные факторы свертывания крови Va и VIIa. Осуществление ферментативного действия протеина С происходит в присутствии его кофактора — протеина S. Он представляет собой витамин К-зависимый неферментный кофактор, синтезируемый в печени и циркулирующий в кровотоке. В результате описанных взаимодействий происходит угнетение процессов свертывания крови, а также косвенно активируются процессы противосвертывающей системы (фибринолиза) [2].

Существует несколько природных и синтетических форм витамина К:

- витамин K₁ поступает преимущественно из листовой зелени и овощей;
- витамин K₂ продуцирует кишечная флора и ферментированные продукты;
- витамин K₃ (менадион) — синтетическая форма витамина К [2].

Дефицит витамина К приводит к истощению запасов филлохинона в печени, снижению уровня витамина K₁ в плазме, повышению уровня эпоксида K₁, появлению некарбоксилированного белка (PIVKA), снижению уровня функционирующих витамин К-зависимых факторов свертывания и удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени [5]. Витамин K₂ в основном синтезируется кишечной микрофлорой, которая у новорожденных крайне бедна. Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к шестой неделе жизни.

Для новорожденных источник витамина К — грудное молоко, смесь либо поступление в виде лекарственного препарата. При этом его содержание в грудном молоке ниже, чем в смеси [4, 11]. К тому же витамин К плохо транспортируется через плаценту, и дети рождаются с низкими или неопределяемыми концентрациями витамина К и повышенным содержанием белка PIVKA (некарбоксилированной формы протромбина) или PIVKA II (декарбоксипротромбин) с низкой чувствительностью [5]. Содержание белков, как правило, нормализуется в первые месяцы жизни [11].

В зависимости от этиологии различают первичную или вторичную ГрБН. При первичной единственной причиной развития патологии является исключительно грудное вскармливание и отсутствие профилактики витамином К [12], в то время как при вторичном типе диагностируются дополнительные факторы риска, нарушающие действие витамина К:

1) со стороны матери — прием женщиной во время беременности не прямых антикоагулянтов, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств, тяжелые поражения печени и кишечника, а также фетоплацентарная недостаточность, гестоз, преэклампсия [13];

2) со стороны плода — синдром мальабсорбции, муковисцидоз, целиакия, атрезия желчевыводящих путей, гепатит, холестатические желтухи, кистоз фиброз поджелудочной железы [2, 4].

Классификация

Основываясь на этиологии развития заболевания, описанной выше, ГрБН разделяют на первичную (идиопатическую) и вторичную. Помимо того, имеется клиническая классификация, предложенная в 1999 г. Международным обществом по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis), на основании которой выделяют формы ГрБН в зависимости от возраста дебюта:

- раннюю — проявляется в первые 24 часа жизни;
- классическую — развивается на 2–7 сутки;
- позднюю, проявляющуюся после первой недели жизни (редко возникает в возрасте до шести месяцев, а некоторые авторы указывают возраст детей до 1 года) [2]. В МКБ-10 геморрагическая болезнь плода и новорожденного кодируется под номером P53.

Клиническая картина

Особенности клинических проявлений варьируют в зависимости от формы ГрБН.

- Ранняя форма ГрБН проявляется кровотечением из пупочной культи, внутричерепными, внутригрудными, внутрибрюшными, поднадкостничными (кефалогематомами) крово-

излияниями. Описаны случаи, когда данная патология возникла еще до родов и проявлялась кровоизлияниями в ткани головного мозга, петехиями и экхимозами на коже с момента рождения ребенка. Как правило, данная форма заболевания является следствием медикаментозной терапии матери.

- При классической форме ГрБН на первый план выходят желудочно-кишечные, носовые кровотечения, кровоизлияния в надпочечники, внутричерепные и кожные проявления (петехии и экхимозы по всему телу), возможно кровотечение из культи пуповины или пупочной ранки. Это наиболее распространенная форма.

- При поздней форме ГрБН основным признаком являются внутричерепные кровоизлияния, вместе с ними могут присутствовать кожные проявления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Причиной могут быть провоцирующие заболевания или отсутствие профилактических инъекций витамина К ребенку [2].

Для полноты понимания клинической картины ГрБН мы обращаем ваше внимание на более детальную манифестацию со стороны различных органов и систем ребенка. Так, часто наблюдаемые кожные проявления ГрБН заключаются в возникновении кровотечений из культи пуповины и пупочной ранки; проявляются множественными петехиями и экхимозами на коже и слизистых; кроме того, наблюдается кровоточивость слизистых оболочек и «подтекания» из мест инъекций. Возможны кровотечения у мальчиков после обрезания [15]. Проявлением со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) бывают кровотечения, характеризующиеся рвотой с примесью крови по типу кофейной гущи (гематемезис) или меленой (черный дегтеобразный стул); редко заболевание сопровождается образованием эрозий слизистых оболочек ЖКТ (двенадцатиперстной кишки и пилоруса). При выраженном желудочно-кишечном кровотечении выявляется повышение билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) как следствие массивного гемолиза эритроцитов в пищеварительном тракте под действием желудочного сока. Данное состояние сопровождается длительной желтухой. Могут возникать также внутренние кровотечения, чаще всего в паренхиму печени, надпочечников, селезенки и легких, что является прогностически неблагоприятным фактором.

Со стороны дыхательной системы возможны носовые и легочные кровотечения, последние требуют респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких, ИВЛ) и проявляются нарастающим геморрагическим отделяемым из эндотрахеальной трубки [15].

При поражении нервной системы ребенка может быть самое опасное проявление ГрБН — внутричерепное кровотечение, которое характеризуется вялостью ребенка, взбуживанием родничков, снижением частоты дыхания, изменением сознания, судорогами и/или бледностью [16]. Внутричерепные кровотечения у новорожденного бывают в виде субарахноидального, субдурального кровоизлияния, паренхиматозного или внутрижелудочкового кровотечения с последующим развитием как транзиторной, так и постоянной гидроцефалии. При этом в большинстве случаев внутричерепные кровоизлияния возможны в нескольких местах, что нередко приводит к многоуровневому поражению желудочковой системы мозга ребенка. Поэтому в практике неонатолога, педиатра, реаниматолога важно при появлении симптоматики острой

внутричерепной гипертензии у младенцев от одного до двух месяцев исключить внутричерепное кровоизлияние [17]. В ряде случаев поражение нервной системы может быть единственным его проявлением [18].

При ГрБН иногда страдает и опорно-двигательная система, так как дефицит витамина К приводит к более низкой выработке остеокальцина и, как следствие, повышению риска возникновения переломов (чаще трубчатых костей) [19].

Дети с поздней ГрБН поступают в отделение реанимации новорожденных с жалобами на снижение двигательной активности, мышечную гипотонию, вялость или отсутствие сосательного рефлекса [3]. Тяжелые формы заболевания клинически проявляются внутричерепными кровоизлияниями у детей, не получавших витамин К сразу после рождения [2, 4]. При этом тяжелые формы могут развиваться как на фоне полного благополучия, так и на фоне патологии в родах или после рождения. Дефицит витамина К в дальнейшем отражается на функции и развитии ряда органов и систем младенца [14].

Осложнения

Согласно данным литературы на фоне течения ГрБН у преждевременно рожденных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III-IV степени имеется высокий риск возникновения постгеморрагической гидроцефалии, центральных параличей и ментальных нарушений [17]. Также после перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний на фоне течения ГрБН у 55% новорожденных выявляются психоневрологические нарушения. В 30% случаев внутрижелудочковые кровоизлияния при ГрБН приводят к инвалидизации детей в раннем детском возрасте, а в 70% — в последующие возрастные периоды.

Диагностика

Диагноз ставят на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных и подтверждают данными лабораторных исследований. Лабораторная диагностика ГрБН базируется на изменениях в коагулограмме [3]. Характерно снижение активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови: гипокоагуляция по внутреннему пути (удлинение АЧТВ); гипокоагуляция по внешнему пути (удлинение протромбинового, или тромбопластинового, времени); протромбин по Квику меньше 60%. При этом уровни фибриногена, фактора Виллебранда, тромбоцитов остаются в пределах референсных значений [2]. Также имеются возможности генетического исследования: логистический регрессионный анализ подтвердил более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при полиморфизмах генов *VKORC1* (комплекс 1-эпоксидредуктазы витамина К) — дикий тип по сравнению с носителями аллеля 1639A [26]. *VKORC1* представляет собой четыре строго консервативных остатка цистеина (среди всех видов C43, C51, C132 и C135), способных связывать витамин К₁ в эпоксидном и хиноновом состоянии, снижая уровень витамина К [20].

Широкое использование инструментальных исследований, в частности нейросонографии, позволило выделить антен-, интра- и постнатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний и уточнить время возникновения очагов повреждения мозговой паренхимы. Применение магнитно-резонансной томографии дает возможность детализировать топографию и размеры внутрижелудочковых кровоизлияний,

диагностировать сопутствующие изменения вещества головного мозга и ассоциированные мозжечковые кровоизлияния [21].

При диагностике ГрБН следует проводить дифференциальный диагноз между витамин К-зависимым геморрагическим состоянием и другими заболеваниями, сопровождающимися геморрагическим синдромом и нарушениями свертывающей системы крови: наследственными коагулопатиями, тромбоцитопениями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; синдромом проглоченной крови, а также широким спектром иных причин кровотечений в виде травматических повреждений, патологии сосудов и других сопутствующих нарушений со стороны ЖКТ (ангиоматоз кишечника, папилломы ЖКТ) [4].

Лечение

Лечение ГрБН состоит в незамедлительном введении витамина К ребенку. В России препаратом выбора является менадион натрия бисульфат (Викасол), действие которого начинается через 8–24 часа. Зарубежные коллеги рекомендуют Конакион, Канавит (фитоменадион, витамин К₁), действие которого начинается через 2 часа [5]. При профузных кровотечениях при ГрБН рекомендовано введение свежезамороженной плазмы, концентрированного протромбинового комплекса, что предусматривает коррекцию тромбоэмболических нарушений [3]. При желудочно-кишечном кровотечении у новорожденных рекомендуется введение внутрь гемостатической смеси: раствор эпсилон-аминокапроновой кислоты (5%) — 50 мл + 1 мл раствора этамзилата натрия (12,5%) + флакон (ампула) сухого тромбина; после чего необходимо ввести через зонд в желудок ребенку 5 мл полученной смеси (не менее трех раз в сутки [16].

К хирургическому лечению относится операция по эвакуации внутримозгового кровоизлияния после коррекции протромбинового времени, тромбиновой активности и международного нормализованного отношения [16]. В больнице Национального университета Тайваня используют минимальную инвазивную нейрохирургию для лечения внутримозгового кровоизлияния, связанного с коагулопатией. Зарубежные коллеги производят эвакуацию сгустка с помощью эндоскопической аспирации с использованием тромболитиков или без них. Данный метод лечения обеспечивает довольно быстрое восстановление с более коротким периодом интенсивной терапии, снижает риск повторных кровоизлияний и неврологических осложнений по сравнению с краниотомией [22].

Профилактика

Из литературы известно, что при исследовании пуповинной крови уровень витамина К в ней часто ниже предела обнаружения и составляет 0,02 нг/мл у здоровых новорожденных [23]. Следовательно, все новорожденные испытывают недостаток витамина К. Поэтому некоторые авторы указывают на целесообразность парентерального введения витамина К всем новорожденным в первые часы после рождения [24]. Наиболее эффективно внутримышечное введение витамина К, но чаще всего родители отказываются от него, предполагая, что риск инъекции перевешивает предполагаемую пользу, и предпочитая альтернативные меры профилактики (в том числе и естественные источники витамина К) [5].

Среди врачей возникают многочисленные споры по поводу эффективности внутримышечных и пероральных препаратов

витамина К. Часть исследователей отмечает, что пероральный прием витамина К также эффективен, однако успех пероральной профилактики зависит от режима протокола и его соблюдения родителями [14]. Однако пероральный путь не подходит для новорожденных с атрезией желчевыводящих путей [25]. В то же время исследование других специалистов показало, что пероральная профилактика является менее эффективной, особенно у младенцев с нарушением всасывания витамина К вследствие холестаза [8].

Кратность, способ введения и дозировка витамина К зависят от степени доношенности ребенка, вида вскармливания и сопутствующих заболеваний и различаются в клинических протоколах разных стран. Согласно клиническим рекомендациям 2015 г., в России следует применять 1%-й раствор менадиона натрия бисульфита только внутримышечно, суточная доза препарата для новорожденных составляет 1,0–1,5 мг/кг/сут (0,10–0,15 мл/кг/сут), но не более 4 мг/сут [2, 4].

Во многих странах мира, таких как США, Австралия, Германия, Нидерланды и Пакистан, используют схему, рекомендованную Американской академией педиатрии: всем новорожденным вводят витамин К от 0,5 мг до 1 мг — в зависимости от массы тела при рождении [9, 26, 27]. Альтернативой служит схема перорального приема витамина К, рекомендованная Канадским педиатрическим обществом при отказе родителей от внутримышечного введения: 2,0 мг витамина К сначала в первые 6 часов после рождения, затем повторные дозы в возрасте 2–4 недель, а в дальнейшем — в 6–8 недель [9, 26]. В Швейцарии рекомендуемая профилактическая схема составляет 1 или 2 мг витамина К внутримышечно один раз при рождении. При отказе родителей возможен пероральный прием витамина К — 2 мг при рождении, затем 1 или 2 мг перорально еженедельно в течение 3 месяцев при грудном вскармливании [28].

Особое внимание уделяется профилактике ГрБН среди недоношенных детей, так как они потенциально подвержены большему риску возникновения ВКГС. Недоношенным новорожденным с низким количеством тромбоцитов или длительным временем свертывания зарубежные коллеги вводят препараты крови (тромбоциты и свежезамороженную плазму) даже при отсутствии кровотечений, просто для снижения риска его возникновения [29].

В научной литературе также описаны случаи передозировки витамина К у детей первого года жизни при неадекватном приеме менадиона, синтетического водорастворимого предшественника витамина К, что повлекло развитие гемолитической анемии, желтухи и билирубиновой энцефалопатии [30].

Выводы

ГрБН до настоящего времени остается актуальной проблемой в неонатологии. Данное патологическое состояние у детей нередко сопровождается множественными кровотечениями и опасными кровоизлияниями в центральную нервную систему, что в будущем способно вызывать нежелательные последствия в виде психоневрологических нарушений, параличей, гидроцефалии и других заболеваний, вплоть до развития глубокой инвалидизации и преждевременной летальности пациентов [17]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении ГрБН, специалистам нельзя забывать про единственный надежный и предпочтительный способ профилактики данного заболевания — парентеральное введение витамина К новорожденным

в первые часы после рождения [24]. При рассмотрении эпидемиологических данных наглядно видны значительные различия в распространенности ГрБН между развитыми регионами мира, где профилактическое введение витамина К является рутинным и повсеместным, и теми территориями, где профилактика отсутствует [2–10]. Учитывая, что подходы к дозам, способам и срокам введения витамина К варьируют в зависимости от страны, осведомленности населения и клинических ситуаций, необходимы дальнейшие исследования в определении оптимальной дозы и схемы профилактики ГрБН у доношенных и недоношенных новорожденных с целью большего сокращения распространенности данной патологии. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Иванов Д. О. История изучения геморрагической болезни новорожденных. Педиатр. 2017; 4 (8): 118–125. DOI: 10.17816/PED84118-125.
[Ivanov D. O. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. Pediatrician (St Petersburg). 2017; 4 (8): 118–125. DOI: 10.17816/PED84118-125. (In Russ.)]
2. Левченко Л. А., Саркисян Е. А., Никогосян К. В. Витамин К-зависимый геморрагический синдром новорожденных: современные подходы. Практика педиатра. 2022; 3.
[Levchenko L. A., Sarkisyan E. A., Nikoghosyan K. V. Vitamin-K-dependent hemorrhagic syndrome of newborns: modern approaches. Pediatrician's practice. 2022; 3. (In Russ.)]
3. Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Фёдорова Т. В. Поздняя геморрагическая болезнь у новорожденного. Описание клинического наблюдения. Quantum Satis. 2020; 1–4 (3): 37–40.
[Sarkisyan E. A., Levchenko L. A., Phedorova T. V. Late hemorrhagic disease in a newborn. Case report. Quantum Satis. 2020; 1–4 (3): 37–40. (In Russ.)]
4. Российская Ассоциация неонатологов. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных». М., 2015.
[Russian Association of Neonatologists. Clinical recommendations "Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns". M., 2015. (In Russ.)]
5. Loyal J., Shapiro E. D. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. Hosp Pediatr. 2020; 10 (3): 286–294. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0228.
6. Zurynski Y., Grover C. J., Jalaludin B., Elliott E. J. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993–2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child. 2020; 105 (5): 433–438. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316424.
7. Hand I., Noble L., Abrams S. A. Vitamin K and the Newborn Infant. Pediatrics. 2022; 149 (3): e2021056036. DOI: 10.1542/peds.2021-056036.
8. Löwensteyn Y. N., Jansen N. J. G., van Heerde M., Klein R. H., Kneyber M. C. J., Kuiper J. W., Riedijk M. A., Verlaet C. W. M., Visser I. H. E., van Waardenburg D. A., van Hasselt P. M. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. Eur J Pediatr. 2019; 178 (7): 1033–1042. DOI: 10.1007/s00431-019-03391-y.
9. Ng E., Loewy A. D. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. Can Fam Physician. 2018; 64 (10): 736–739. PMID: 30315016; PMCID: PMC6184976.
10. Pradhan R., Sharma Gautam J., Tinkari B. S., Adhikari N., Bose A. S. Vaccine safety surveillance informs public health policy beyond immunization: A case-series on bleeding following vaccination, Nepal, 2016–2018. Vaccine. 2020; 38 (40): 6320–6326. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.035.
11. Holley S. L., Green K., Mills M., Detterman C., Rappold M. F., Thayer S. Educating Parents on Vitamin K Prophylaxis for Newborns. Nurs Womens Health. 2020; 24 (4): 283–293. DOI: 10.1016/j.nwh.2020.05.005. PMID: 32778394.
12. Al-Zuhairy S. H. Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. J Pediatr (Rio J). 2021; 97 (5): 514–519. DOI: 10.1016/j.jped.2020.09.003.
13. Бражникова О. В., Заплатников А. Л., Никитин В. В. и др. Актуальная проблема Витамин К-дефицитная коагулопатия у детей первых месяцев жизни: решенные вопросы и актуальные проблемы. РМЖ. 2018; 2 (II): 75–78.
[Brazhnikova O. V., Zaplatnikov A. L., Nikitin V. V., et al. Vitamin-K-deficiency coagulopathy in children of the first months of life: solved and actual problems. RMJ. 2018; 2 (II): 75–78. (In Russ.)]
14. Araki S., Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. Nutrients. 2020; 12 (3): 780. DOI: 10.3390/nu12030780.
15. Kher P., Verma R. P. Hemorrhagic Disease Of Newborn. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32644420.
16. Клинические протоколы Республики Беларусь. 18 апреля 2022 г. № 34. [Clinical protocols of the Republic of Belarus. April 18, 2022 No. 34. (In Russ.)]
17. Самочерных К. А., Потемкина Е. Г. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (5): 97–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104.
[Samochernykh N. K., Abramov K. B., Nikolaenko M. S., Sakhno L. V., Samochernykh K. A., Potemkina E. G. The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66 (5): 97–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104 (In Russ.)]
18. Ceratto S., Savino F. Vitamin K deficiency bleeding in an apparently healthy newborn infant: the compelling need for evidence-based recommendation. Ital J Pediatr. 2019; 45 (1): 30. DOI: 10.1186/s13052-019-0625-y.
19. Alonso N., Meinitzer A., Fritz-Petrin E., Enko D., Herrmann M. Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. Calcif Tissue Int. 2023; 112 (2): 178–196. DOI: 10.1007/s00223-022-00955-3.
20. Chatron N., Hammed A., Benoît E., Lattard V. Structural Insights into Phylloquinone (Vitamin K1), Menaquinone (MK4, MK7), and Menadione (Vitamin K3) Binding to VKORC1. Nutrients. 2019; 11 (1): 67. DOI: 10.3390/nu11010067.
21. Сарыева О. П., Проценко Е. В., Кулида Л. В. Внутривentricular кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных: предикторы развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (3): 11–17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17.
[Saryieva O. P., Protsenko E. V., Kulida L. V. Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022; 67 (2): 11–17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17. (In Russ.)]
22. Liu Y. B., Kuo L. T., Chen C. H., Kung W. M., Tsai H. H., Chou S. C., Yang S. H., Wang K. C., Lai D. M., Huang A. P. Surgery for Coagulopathy-Related Intracerebral Hemorrhage: Craniotomy vs. Minimally Invasive Neurosurgery. Life (Basel). 2021; 11 (6): 564. DOI: 10.3390/life11060564.
23. Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2 (2): CD008342. DOI: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
24. Киселева Л. Г., Чумакова Г. Н., Соловьев А. Г., Харьковская О. А., Косыков Д. С., Ульяновский Н. В., Грызунова Е. М. Содержание витамина

- K1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (2): 49-53.
DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53.
- [Kiseleva L. G., Chumakova G. N., Soloviev A. G., Kharkova O. A., Kosyakov D. S., Ulyanovsky N. V., Gryzunova E. M. Vitamin K1 levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017; 62 (2): 49-53. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53. (In Russ.)]
25. Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. BMC Pediatr. 2021; 21 (Suppl 1): 350. DOI: 10.1186/s12887-021-02701-4.
26. Ayyan M., Zahid A., Ehsan M., Mehmood Q., Ullah I., Asghar M. S. Vitamin K shot in newborn babies: An unprecedented sequelae. Ann Med Surg (Lond). 2022; 78: 103942. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103942.
27. Cheng J. H., Loyal J., Wood K. E., Kair L. R. Oral Vitamin K Prophylaxis in Newborns: A Survey of Clinician Opinions and Practices. Hosp Pediatr. 2020; 10 (2): 153-158. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0219.
28. Fiesack S., Smits A., Rayyan M., Allegaert K., Alliet P., Arts W., Bael A., Cornette L., De Guchtenaere A., De Mulder N., George I., Henrion E., Keiren K., Kreins N., Raes M., Philippet P., Van Overmeire B., Van Winckel M., Vlieghe V., Vandenplas Y., On Behalf Of The Groups. Belgian Consensus Recommendations to Prevent Vitamin K Deficiency Bleeding in the Term and Preterm Infant. Nutrients. 2021; 13 (11): 4109. DOI: 10.3390/nu13114109.
29. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. Front Pediatr. 2021; 9: 627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
30. Larry E. Johnson, MD, PhD, University of Arkansas for Medical Sciences Справочник MSD, 2020.

Сведения об авторах:

Рашкова Елена Миленовна, студентка 6-го курса 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; rashkova.elena@mail.ru

Шакирова Анна Александровна, студентка 6-го курса 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; shakirovanny@gmail.com

Саркисян Егине Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина 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; heghinesarg@gmail.com

Левченко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина 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; levchenko.doctor@gmail.com

Черкасова Светлана Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образова-

тельного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; cherkasovasy@mail.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eishabelnikova@rambler.ru

Information about the authors:

Elena M. Rashkova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; rashkova.elena@mail.ru

Anna A. Shakirova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; shakirovanny@gmail.com

Heghine A. Sarkisyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; heghinesarg@gmail.com

Lyudmila A. Levchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; levchenko.doctor@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; cherkasovasy@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

Поступила/Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования/Revised 26.06.2023

Принята в печать/Accepted 21.07.2023

Синдром Ди Джорджи: ранняя диагностика в практике педиатра

А. А. Павликов, alexpavlicov@mail.ru

И. М. Мельникова, ORCID: 0000-0002-3621-8875, imyar@mail.ru

Т. И. Пахомова, tanyapakhomova98@gmail.com

Н. П. Мякин, myakin.ucheba@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

Резюме

Введение. Синдром Ди Джорджи объединен в группу под термином «синдром делеции хромосомы 22q11.2». Он относится к комбинированным первичным иммунодефицитам с синдромальными проявлениями. Фенотип синдрома Ди Джорджи необычайно вариабелен даже среди родственников. Симптомы синдрома Ди Джорджи могут различаться как по степени тяжести, так и по типам. Некоторые признаки могут быть выявлены при рождении, например, расщелина нёба или врожденный порок сердца, в то время как другие диагностируются у детей в старшем возрасте. В статье представлены данные современной литературы, собственные данные, в качестве клинического примера приведено описание наблюдения ребенка 8 лет с синдромом Ди Джорджи.

Цель работы. Проведение анализа клинических особенностей детей с синдромом Ди Джорджи на основе базы данных родителей.

Материалы и методы. Нами проанализирована база данных о 135 детях с синдромом Ди Джорджи, которая ведется родителями пациентов, проживающих на территории Российской Федерации. Математическая обработка данных производилась в таблицах Microsoft Office Excel.

Результаты. В ходе анализа клинических особенностей синдрома Ди Джорджи у детей нами выявлено, что наиболее часто встречались врожденные пороки и аномалии развития сердца (81%), из которых большую часть составляли конотрункальные пороки (57%), а также врожденные пороки других органов и систем (33%), нарушение походки (21%), гипо-/аплазия тимуса (18%), грыжи (17%), офтальмологическая патология (14%), тугоухость (6%), гипоплазия зубной эмали (3,7%). Среди других врожденных пороков и аномалий чаще всего встречались пороки костной ткани (37%) и мочеполовой системы (24%), пороки желудочно-кишечного тракта (17%). Отмечена высокая частота встречаемости расщелин нёба (74%) среди пороков костной ткани. У детей с синдромом Ди Джорджи выявлена высокая частота встречаемости офтальмологической патологии, а именно: астигматизм (50%), ангиопатия сетчатки (20%), колобома радужки (5%), косоглазие (15%).

Заключение. Анализ базы данных анкет позволил выделить основные и дополнительные диагностически значимые симптомы синдрома Ди Джорджи, на которые необходимо обращать внимание при первичном осмотре любого пациента с подозрением на иммунодефицит. Особое внимание в диагностическом плане следует уделять детям с иммунодефицитами, которые родились до 2023 г. В связи с тем что все большее число пациентов с синдромом Ди Джорджи доживает до взрослого возраста, важна разработка алгоритмов прогноза данного заболевания.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефициты, синдром Ди Джорджи, *TREC-KREC*.

Для цитирования: Павликов А. А., Мельникова И. М., Пахомова Т. И., Мякин Н. П. Синдром Ди Джорджи: ранняя диагностика в практике педиатра. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 64–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.008>

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

Di George syndrome: early diagnosis in pediatric practice

Aleksandr A. Pavlikov, alexpavlicov@mail.ru

Irina M. Melnikova, ORCID: 0000-0002-3621-8875, imyar@mail.ru

Tatyana I. Pakhomova, tanyapakhomova98@gmail.com

Nikita P. Myakin, myakin.ucheba@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Background. Di Giorgi syndrome is grouped under the term chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS). It refers to combined primary immunodeficiencies with syndromal manifestations. The phenotype of 22q11.2DS is unusually variable, even among relatives. The symptoms of 22q11.2DS can vary in both severity and type. Some features may be identified at birth, such as cleft palate or congenital heart defect, while others are diagnosed in older children. The article presents data from the current literature, our own data, and a description of our clinical observation of an 8-year-old child with 22q11.2DS.

Objective. The aim of the study is to analyze the clinical features of children with 22q11.2DS on the basis of the parents' database.

Materials and methods. We analyzed a database of 135 children with 22q11.2DS maintained by parents of patients living in the Russian Federation. Mathematical processing of the data was performed in Microsoft Office Excel tables.

Results. In analyzing the clinical features in children with 22q11.2DS, we found that congenital heart malformations and anomalies were the most common (81%), of which conotruncal malformations accounted for the majority (57%), as well as congenital malformations of other organs and systems (33%), gait disorders (21%), thymus hypo-/aplasia (18%), hernias (17%), ophthalmologic pathology (14%), hearing loss (6%), and dental enamel hypoplasia (3.7%). Among other congenital malformations and anomalies, bone (37%), genitourinary (24%), and gastrointestinal (17%) malformations were the most common. There was a high incidence of cleft palate (74%) among bone malformations. Children with 22q11.2DS have a high incidence of ophthalmologic pathology: astigmatism (50%), retinal angiopathy (20%), iris coloboma (5%), and strabismus (15%).

Conclusion. The analysis of the questionnaire database allowed us to identify the main and additional diagnostically significant symptoms of 22q11.2DS, which should be paid attention to during the initial examination of any patient with suspected immunodeficiency. Special diagnostic attention should be paid to immunodeficient children born before 2023. Due to the fact that an increasing number of patients with 22q11.2DS survive to adulthood, the development of algorithms for the prognosis of this disease is important.

Keywords: children, primary immunodeficiencies, Di George syndrome, *TREC-KREC*.

For citation: Pavlikov A. A., Melnikova I. M., Pakhomova T. I., Myakin N. P. Di George syndrome: early diagnosis in pediatric practice. *Lechaschi Vrach*. 2023; 9 (26): 64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.008>

Conflict of interests. Not declared.

Первичные иммунодефициты (ПИД), также называемые врожденными ошибками иммунитета, являются актуальным вопросом современной педиатрической практики. ПИД представляют собой группу нарушений иммунной системы, которые приводят к рецидивирующим инфекциям или в некоторых случаях к преимущественно нерегулируемому иммунитету, что может существенно повлиять на долгосрочное здоровье и продолжительность жизни. По существующим оценкам ПИД встречаются у 1 из 1200 живорожденных. Описано более 450 ПИД, охватывающих широкий спектр клинических проявлений и тяжести заболевания. Их ранняя диагностика — ключ к спасению и улучшению качества жизни наших пациентов [1-6]. ПИД имеют разнообразную клинику, тяжелое течение, неблагоприятный прогноз. Дети с тяжелыми ПИД умирают в первые месяцы и годы жизни вследствие поздней диагностики заболеваний.

В настоящее время выделяют 12 основных настораживающих клинических признаков ПИД: отягощенный семейный анамнез (факты ранних смертей от тяжелых инфекций), частые отиты, тяжелые синуситы, пневмонии, минимальный эффект от антибиотикотерапии, осложнения при вакцинации, отставание в росте и развитии ребенка, рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов, тяжелые инфекции (менингит, сепсис), персистирующий кандидоз кожи и слизистых, нарушение пищеварения в раннем возрасте, рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичной флорой.

Клинические проявления зависят от вида иммунодефицита. При комбинированных иммунодефицитах, а именно при синдроме Ди Джорджи (СДД), на первое место выступают другие патологические симптомы, которые не входят

в 12 основных настораживающих признаков. СДД представляет собой сочетание признаков и симптомов, вызванных дефектами развития структур, происходящих из глоточных дуг во время эмбриогенеза. Особенности данного синдрома впервые описаны в 1828 г., но более детально сообщил о них доктор Анджело Ди Джордж в 1965 г. как о клиническом исследовании, включающем иммунодефицит, гипопаратиреоз и врожденный порок сердца. СДД — один из нескольких синдромов, которые исторически группируются под общим названием «синдромы делеции 22q11» и включают синдром Шпринцена — Голдберга, велокардиофациальный синдром, кардиофациальный синдром Кайлера, синдром Седлакова, синдром конотрункальной аномалии лица. Хотя генетическая этиология этих синдромов может быть одинаковой, различные фенотипы привели к использованию различной номенклатуры в прошлом, что способствовало поздней диагностике [4-12].

Известно, что синдром делеции 22q11.2 имеет разнообразную клиническую картину. Критериями полного СДД является снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 50/мм³) и все из нижеследующего [10]:

- подтвержденная атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC < 100/100000 Т-клеток);
- гипопаратиреоз;
- порок сердца.

Фенотип СДД необычайно вариателен даже среди родственников, страдающих данной болезнью. В когортном исследовании, включавшем 112 мальчиков и 116 девочек с СДД с медианой возраста установления диагноза 4 месяца, показано, что диагноз был определен до 2 лет у 71% пациентов, преимущественно в связи с наличием аномалий сердца

и неонатальной гипокальциемии. У пациентов с диагнозом, установленным после 2 лет, основными критериями диагностики были нарушение речи, задержка развития, аномалии и пороки сердца, рецидивирующие инфекции, дефекты развития черт лица [11]. В исследовании, проведенном D. M. McDonald – McGinn и соавт. [12], выявлено, что ушные аномалии были наиболее характерной черепно-лицевой находкой у пациентов с СДД. Гипопластические носовые перепонки, приводящие к появлению бульбообразного кончика носа, выдающийся корень носа, редко – носовая ямочка и веки с капюшоном также характерны для данного синдрома. Было отмечено, что признаки лицевого дисморфизма, в том числе удлиненное лицо и плоская скуловая кость, весьма разнообразны. У части пациентов черты лица не имели отклонений.

При СДД наиболее частыми врожденными пороками сердца являются тетрада Фалло, перерыв дуги аорты, общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки [13]. С меньшей частотой встречаются стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, транспозиция магистральных артерий, коарктация аорты, открытый артериальный проток, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка [14].

Различают полный и неполный СДД.

Полный СДД характеризуется полным отсутствием тимуса, а CD3+ Т-клетки периферической крови обычно составляют от 1% до 2% циркулирующих лимфоцитов у таких пациентов. Количество и функция Т-клеток значительно снижены у младенцев. Циркулирующие Т-клетки у этих пациентов имеют аномальные Т-клеточные рецепторы (в частности, ограниченную вариабельность бета-рецепторов Т-клеток) и функционально неполноценны *in vitro*, демонстрируя экстратимическое разрастание олигоклональной аномальной популяции Т-клеток, что классифицируется как атипичный полный СДД. Подобные пациенты находятся в состоянии глубокой иммуносупрессии, что может привести к летальному исходу, если не начать лечение (трансплантация тимуса или костного мозга).

Пациенты с частичным СДД или другими делециями хромосомы 22q11.2 демонстрируют различное количество и функцию Т-клеток – от нормальных до иммунодефицитных. У здоровых новорожденных количество Т-клеток снижается быстро в первый год жизни, а затем это происходит медленнее, пока не достигнет нормального диапазона у взрослых. Напротив, у младенцев с частичным СДД количество Т-клеток может сначала упасть за нижнюю границу возрастной нормы, а затем немного повыситься в течение первого года жизни. Несколько проспективных исследований [15, 16] показали, что нормальное снижение числа Т-клеток, которое происходит со временем, у пациентов с СДД замедляется и может привести к нормальному числу Т-клеток к зрелому возрасту. По-видимому, нормализация происходит в результате гомеостатической пролиферации существующих Т-клеток, а не в результате восстановления тимуса. Количество В-клеток обычно в пределах нормы или увеличено, их функция почти не отличается от нормальных, что соответствует дефектной помощи Т-клеткам.

С января 2023 г. проводится скрининг новорожденных на ПИД с применением универсального маркера

Т- и В-клеточных иммунодефицитов – TREC и KREC (T-cell receptor recombination excision circles, kappa deleting recombination excision circle). Это так называемые эксцизионные кольца, образующиеся в результате реаранжировки генов Т- и В-клеточного рецептора, где часть генетического материала вырезается и остается в геноме, а часть замыкается в виде кольца и служит маркером соответствующих лимфоцитов. TREC и KREC представляют собой нехромосомные участки ДНК, которые не реплицируются в процессе митоза, в результате чего TREC остается только в одной из дочерних клеток. Кольцевые структуры TREC и KREC характерны для нативных Т- и В-клеток периферической крови [17, 18]. В 1998 г. D. Douek с соавт. впервые продемонстрировали, что TREC специфичен для нативных Т-клеток, и описали их снижение – у здоровых людей возрастное и при ВИЧ-инфекции [18]. В 2005 г. К. Чани Дж. Пак предложил использовать TREC в качестве скринингового теста тяжелых комбинированных иммунодефицитов. Данный тест позволяет судить о количестве функционально зрелых Т- и В-лимфоцитов, а следовательно, может использоваться для диагностики иммунодефицитного состояния [18].

Основой своевременной диагностики являются не только лабораторные показатели, но и клинические симптомы.

Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических особенностей детей с СДД на основе базы данных родителей.

Материалы и методы исследования

Нами была проанализирована база данных о 135 детях с СДД, которая ведется родителями пациентов, проживающих на территории РФ. Математическая обработка данных производилась в таблицах Microsoft Office Excel (2007).

Протокол исследования № 62 был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ 29 июня 2023 г.





Рис. 2. Частота встречаемости пороков и аномалий костной ткани при СДД [составлено авторами] / The frequency of occurrence of defects and anomalies of bone tissue in Di George syndrome [compiled by the authors]



Рис. 3. Офтальмологическая симптоматика при СДД [составлено авторами] / Ophthalmic symptoms in Di George syndrome [compiled by the authors]

Результаты

В ходе проведенного нами анализа клинических особенностей детей с СДД наиболее часто встречались врожденные пороки и аномалии развития сердца (81%), большую часть которых составляют конотрункальные пороки (57%), а также врожденные пороки других органов и систем (33%), нарушение походки (21%), гипо-/аплазия тимуса (18%), грыжи (17%), офтальмологическая патология (14%), тугоухость (6%), гипоплазия зубной эмали (3,7%), задержка прорезывания зубов (2,2%), гипокальциемия (3,7%). Среди других врожденных пороков и аномалий (рис. 1) чаще всего встречались пороки костной ткани (37%) и мочеполовой системы (24%), пороки желудочно-кишечного тракта (17%). Низкий уровень

частоты встречаемости гипо-/аплазии тимуса (18%) и гипокальциемии (3,7%) возможен в результате гиподиагностики. Гипоплазия зубной эмали и задержка прорезывания зубов у этих детей с большей вероятностью связана с гипопаратиреозом. Отмечена высокая частота встречаемости расщелин нёба (74%) среди пороков костной ткани (рис. 2). Среди детей с СДД нами выявлена высокая частота встречаемости офтальмологической патологии: астигматизм (50%), ангиопатия сетчатки (20%), колобома радужки (5%), косоглазие (15%) (рис. 3), что требует обязательного привлечения врачей-офтальмологов при первичной диагностике иммунодефицитов.

В качестве клинического примера приводим описание нашего наблюдения ребенка 8 лет с СДД.

Клинический случай

Мальчик, 2015 года рождения, от первой беременности, протекавшей на фоне многоводия, гипертонуса матки, антенатально диагностированы внутриутробная задержка развития плода, пиелюэктазия лоханки правой почки, дистресс плода. Выявлено отягощение наследственного анамнеза: у брата отца в анамнезе добавочный 6-й палец кисти, по материнской линии — синдром Дауна.

Роды на 38-39 неделе оперативным путем (кесарево сечение). Оценка по шкале Апгар — 6/8 баллов. В родильном зале проведена санация верхних дыхательных путей, ребенок переведен на масочный СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях). Масса тела при рождении 2610 г, длина тела — 45 см.

После рождения у ребенка выявлены задержка внутриутробного развития, множественные стигмы дизэмбриогенеза, аномалии развития: добавочный первый палец левой кисти, трехфаланговые первые пальцы на кистях обеих рук, пупочная грыжа, дисплазия ушных хрящей. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной ребенку в родильном доме, врожденных пороков сердца не выявлено. В возрасте 1 мес находился в отделении патологии новорожденных областной детской клинической больницы г. Ярославля с инфекцией мочевыводящих путей. При дообследовании выявлена аплазия вилочковой железы, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов А, G. Был установлен предварительный диагноз синдрома Ди Джорджи, который в возрасте 2 месяцев подтвержден при помощи молекулярно-генетического исследования.

В возрасте 4 месяцев пациент госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В процессе диагностических мероприятий было выявлено снижение популяции Т-лимфоцитов (методом TREC и KREC). Показатели TREC до $6,31 \times 10^3$ (норма — 200×10^5), KREC в пределах нормы. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа выявлен рост *Klebsiella pneumonia*, при микроскопии выявлены пневмоцисты, методом полимеразной цепной реакции — цитомегаловирусная инфекция. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) у ребенка были выявлены диффузные фиброзные изменения в легких, а также очаговые затемнения в нижних отделах легких. На фоне противомикробной терапии при повторной КТ ОГК отмечена отрицательная динамика в виде консолидации очагов в нижних отделах легких. После модификации

антибактериальной терапии (АБТ) по данным контрольной мультиспиральной КТ наблюдалась положительная динамика в виде регрессии воспалительных очагов в нижних отделах легких, уменьшения объема диффузных фиброзных изменений. В 2019 г. на КТ ОГК выявлен пневмосклероз верхней доли правого легкого. По данным КТ придаточных пазух носа — левосторонний синусит, аденоиды второй степени, незаращение твердого нёба, микрогнатия.

На фоне лечения отмечались эпизоды нейтропении, была проведена стимуляция гранулоцитопоеза при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с положительным ответом. Нейтропения расценена как следствие миелотоксичности комбинированного препарата сульфаметоксазола + триметоприма, ребенок был переведен на профилактическую дозу этого препарата. В связи с нарушением синтеза специфических антител, тенденцией к гипогаммаглобулинемии ребенку назначалась заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами человека.

В возрасте 5 месяцев пациент прооперирован по поводу двусторонней пахово-мошоночной грыжи, затем последовательно проведены реконструкция первых пальцев правой и левой кистей с металлоостеосинтезом, осложнений не наблюдалось.

В настоящее время ребенку 8 лет, физическое и нервно-психическое развитие соответствуют возрасту. За время нашего наблюдения в течение 8 лет ребенок перенес ветряную оспу, грипп, а также острые респираторные инфекции (ОРИ) 5–7 раз в год, по поводу которых неоднократно получал АБТ. На фоне ОРИ была отмечена тенденция к тромбоцитопении (минимально до 100–90–86 тыс./мкл) с нормализацией показателей при выздоровлении). С 5 лет все ОРИ протекают 2–3 раза в год, как правило, с легкой степенью тяжести. В 2020 г. перенес COVID-19 средней степени тяжести. При определении IgG к возбудителю коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 через 6 месяцев наблюдался высокий титр антител. В течение 5 лет уровень сывороточных иммуноглобулинов А, G, М стабильно сохраняется в пределах нормы. С 7 лет посещает общеобразовательную школу. Ребенок привит инактивированными вакцинами (гепатит В, АКДС, полиомиелит, гемофильная палочка, грипп) с высоким уровнем поствакцинальных антител в динамике, что свидетельствует о нормальном гуморальном иммунном ответе.

Заключение

ПИД являются очень многогранной, сложной проблемой. На данный момент не существует достоверных статистических данных о возрасте наиболее частого выявления иммунодефицитных состояний. Необходимо усилить настороженность педиатров и неонатологов в отношении ранней диагностики ПИД у детей с множественными стигмами дизэмбриогенеза, пороками развития для предупреждения развития тяжелых инфекций и их осложнений.

Еще несколько лет назад задача включения в неонатальный скрининг тестирования на ПИД казалась невыполнимой. Внедрение в скрининговые диагностические программы TREC-KREC-исследования, несомненно, позволит улучшить качество жизни пациентов с врожденными ошибками иммунитета на ранних этапах, в частности детей с тяжелыми иммунными дефектами в результате делеции 22q11. Особое

внимание следует уделить тем детям, которые родились до 2023 г.

В ходе анализа базы данных пациентов с СДД нами выявлены наиболее часто встречающиеся клинические проявления данного иммунодефицита, среди которых врожденные пороки сердца, врожденные пороки и аномалии других систем, среди которых значимыми являются расщелина нёба, нарушение походки, грыжи различной локализации, офтальмологическая патология. Продемонстрированный клинический случай свидетельствует о своевременной диагностике СДД с ранним началом заместительной иммунотерапии и рациональной тактикой ведения данного пациента, что оказало положительное влияние на течение тяжелого комбинированного иммунодефицита до 8 лет. В связи с тем что все большее число пациентов с СДД доживает до взрослого возраста, важен прогноз прогрессирования заболевания, определение долгосрочных последствий, связанных с различной степенью гипоплазии тимической ткани и иммунодефицита, что требует дальнейших исследований. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Кузьменко Н. Б., Щербина А. Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (3): 51–57.
[Kuz'menko N. B., Shcherbina A. Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2017; 4 (3): 51–57. (In Russ.)]
2. Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Болков М. А., Басс Е. А., Власова Е. В., Крохалева Я. М., Шершнева В. Н. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М., 2018. 176 с.
[Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Bolkov M. A., Bass E. A., Vlasova E. V., Krokhaleva Ya. M., Shershnev V. N. Primary immunodeficiencies at an early age. М., 2018. 176 s. (In Russ.)]
3. Renzi S., Langenberg-Ververgaert K. P. S., Waespe N., Ali S., Bartram J., Michaeli O., Upton J., Cada M. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview. Eur J Pediatr. 2020; 179 (5): 689–697. DOI: 10.1007/s00431-020-03619-2.
4. Дьякова С. Э., Мизерницкий Ю. Л., Швец О. В., Лев Н. С., Костюченко М. В., Зимин С. Б. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (5): 57–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63.
[D'yakova S. E., Mizernitskiy Yu. L., Shvets O. V., Lev N. S., Kostyuchenko M. V., Zimin S. B. DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61 (5): 57–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63. (In Russ.)]
5. Bassett A. S., McDonald-McGinn D. M., Devriendt K., Digilio M. C., Goldenberg P., Habel A., Marino B., et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2011; 159 (2): 332–9.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039.

6. Biggs S. E., Gilchrist B., May K. R. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023; 23 (4): 213-222. DOI: 10.1007/s11882-023-01071-4.
 7. Lackey A. E., Muzio M. R. DiGeorge Syndrome. 2023 Feb 12. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31747205.
 8. Óskarsdóttir S., Boot E., Crowley T. B., Loo J. C. Y., Arganbright J. M., Armando M., Baylis A. L., et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2023; 25 (3): 100338. DOI: 10.1016/j.gim.2022.11.006.
 9. Ryan A. K., Goodship J. A., Wilson D. I., Philip N., Levy A., Seidel H., Schuffenhauer S., et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34 (10): 798-804. DOI: 10.1136/jmg.34.10.798.
 10. Федеральные клинические рекомендации. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи)). 2018. 32 с. [Federal clinical guidelines. Chromosome 22 deletion syndrome (Di George syndrome). 2018. 32 s. (In Russ.)]
 11. Cancrini C., Puliafito P., Digilio M. C., Soresina A., Martino S., Rondelli R., Consolini R., et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2014; 164 (6): 1475-80.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.056.
 12. McDonald-McGinn D. M., LaRossa D., Goldmuntz E., Sullivan K., Eicher P., Gerdes M., Moss E., et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test.* 1997; 1 (2): 99-108. DOI: 10.1089/gte.1997.1.99.
 13. Unolt M., Versacci P., Anaclerio S., Lambiasi C., Calcagni G., Trezzi M., Carotti A., et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018; 176 (10): 2087-2098. DOI: 10.1002/ajmg.a.38662.
 14. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (11): 1617-24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.333.
 15. Chinen J., Rosenblatt H. M., Smith E. O., Shearer W. T., Noroski L. M. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 573-9. DOI: 10.1067/mai.2003.165.
 16. Piliero L. M., Sanford A. N., McDonald-McGinn D. M., Zackai E. H., Sullivan K. E. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood.* 2004; 103 (3): 1020-1025. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2824.
 17. Барычева Л. Ю., Хачирова Л. С., Фирсова В. А., Фарсиянц С. Ю. Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 3: 42-44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>. [Barycheva L. Yu., Khachirova L. S., Firsova V. A., Farsiyants S. Yu. Diagnostic value of TREC and KREC for the detection of immune disorders in newborns. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2022; 3: 42-44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>. (In Russ.)]
 18. Полякова Е., Стёганцева М., Гурьянова И., Сакович И., Белевцев М. Кольцевые молекулы Т и В клеточного рецепторов (TREC/KREC) в дифференциальной диагностике первичных иммунодефицитов. Наука и инновации. 2019; 8: 75-78. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-8-75-78>. [Polyakova E., Stegantseva M., Gur'yanova I., Sakovich I., Belevtsev M. Ring molecules of T and B cell receptors (TREC/KREC) in the differential diagnosis of primary immunodeficiencies. *Nauka i innovatsii.* 2019; 8: 75-78. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-8-75-78> (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
- Павликов Александр Александрович**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5; alexpravlicov@mail.ru
- Мельникова Ирина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5; imyar@mail.ru
- Пахомова Татьяна Игоревна**, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5; tanyapakhomova98@gmail.com
- Мякин Никита Павлович**, студент 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5; myakin.ucheba@mail.ru
- Information about the authors:**
- Aleksandr A. Pavlikov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; alexpravlicov@mail.ru
- Irina M. Melnikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru
- Tatyana I. Pakhomova**, 6th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; tanyapakhomova98@gmail.com
- Nikita P. Myakin**, 6th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; myakin.ucheba@mail.ru
- Поступила/Received 19.07.2023**
Поступила после рецензирования/Revised 26.07.2023
Принята в печать/Accepted 01.08.2023

Применение современного пролонгированного гормонального контрацептива: актуальность, востребованность и опасения. Развенчание мифов

Ю. А. Сорокин, <http://orcid.org/0000-0001-9305-323X>, sorokin_y@mail.ru

Клинико-диагностический центр «Медси» на Солянке Акционерного общества Группа Компаний «Медси»; 109240, Россия, Москва, ул. Солянка, 12, стр. 1

Резюме

Введение. Современными методами предохранения от нежелательной беременности в России пользуются 68% женщин, что выше среднемирового показателя (57%) и сопоставимо с показателями развитых стран (62%). Также исследователи констатируют, что в РФ достаточно высокий показатель использования современных обратимых средств контрацепции (46%), из которых 30% составляют комбинированные оральные контрацептивы, а на долю внутриматочных систем (и медьсодержащих, и левоноргестрел-содержащих) приходится 14%. Прочим гормональным рилизинг-системам пролонгированного действия с различными способами введения отдают предпочтение лишь 1% заявляющих о желании использовать тот или иной метод гормональной контрацепции. По мнению исследователей, столь малый процент связан с невысоким уровнем информированности пациентов о существующих передовых методах контрацепции – гормональных рилизинг-системах. При этом современные исследования не позволяют усомниться в том, что эффективность гормональных рилизинг-систем достигает самого высокого уровня не только за счет действующего компонента, но и за счет приверженности методу, исключения фактора «невынужденной ошибки пользователя», т. е. в связи с отсутствием необходимости контроля за применением со стороны женщины.

Результаты. В статье приведены доводы в пользу пролонгированной гормональной контрацепции, а также данные, свидетельствующие о преимуществах применения подкожного этоногестрел-содержащего одностержневого имплантата – обратимого высокоэффективного метода контрацепции длительного действия. Представлены данные о сложностях, возникающих при приобретении практики установки, извлечения имплантата, и мифах, бытующих в том числе и в медицинской среде в отношении применения подкожного этоногестрел-содержащего одностержневого имплантата у различных групп пациентов.

Ключевые слова: женщины, беременность, пролонгированная контрацепция, этоногестрел, одностержневой имплантат.

Для цитирования: Сорокин Ю. А. Применение современного пролонгированного гормонального контрацептива: актуальность, востребованность и опасения. Развенчание мифов. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 70-75. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.009>

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

The use of modern long-acting hormonal contraceptives: relevance, demand and concerns. Debunking myths

Yury A. Sorokin, <http://orcid.org/0000-0001-9305-323X>, sorokin_y@mail.ru

Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka of the Joint-Stock Company "Medsi Group of Companies"; 12 b. 1 Solyanka str., Moscow, 109240, Russia

Abstract

Background. 68% of women in Russia use modern methods of preventing unintended pregnancy, which is higher than the world average (57%) and comparable to indicators in developed countries (62%). Researchers also state that in the Russian Federation there is a fairly high rate of use of modern reversible contraceptives (46%), of which 30% are combined oral contraceptives, and intrauterine systems (both copper-containing and levonorgestrel-containing) account for 14%. Other long-acting hormonal releasing systems with various methods of administration are preferred by only 1% of those declaring a desire to use one or another method of hormonal contraception. According to researchers, such a small percentage is associated with a low level of patient awareness of existing advanced methods of contraception - hormonal releasing systems. At the same time, modern research leaves no doubt that the effectiveness of hormonal releasing

systems reaches the highest level not only due to the active component, but also due to adherence to the method, eliminating the factor of "unforced user error", i.e. due to the lack of need for control over use by the woman.

Results. The article presents arguments in favor of long-acting hormonal contraception, as well as data demonstrating the benefits of using a subcutaneous etonogestrel-containing single-rod implant — highly effective long-acting reversible contraception (LARC).

Data are presented on the difficulties that arise when acquiring the practice of installing and removing an implant, and the myths that exist, including in the medical environment, regarding the use of a subcutaneous etonogestrel-containing single-rod implant in various groups of patients.

Keywords: women, pregnancy, long-acting reversible contraception, etonogestrel, single-rod implant.

For citation: Sorokin Yu. A. The use of modern long-acting hormonal contraceptives: relevance, demand and concerns. Debunking myths. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.009>

Conflict of interests. Not declared.

Современная Россия, безусловно, является страной западного мира и, как и все цивилизованные страны, за последние 20 лет столкнулась с реалиями увеличения продолжительности жизни населения [1]. Эта, несомненно положительная, тенденция влечет за собой обязательства со стороны государства не только поддерживать как можно дольше трудоспособность граждан, но и заставляет уделять особое внимание сохранению репродуктивного потенциала России. Число женщин в РФ, по данным Росстата, актуальным на 2021 г., составляло 78 323 216 человек (53,6% от общего числа граждан РФ). В то же время количество женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) имеет четкую тенденцию к снижению и на тот же 2021 г. составляло 34,2 млн, снизившись с 2010 г. на 3 млн человек [2]. Несмотря на то, что положительная тенденция в увеличении продолжительности жизни налицо, абсолютное количество женщин 30–39 лет уменьшится к 2030 г. на 33,8% с 12 млн до 7,9 млн, а это именно те женщины, на которых приходится 48% родов [3]. Тем более ценным становится научно обоснованный, практичный и прагматичный подход к планированию беременности, выбору метода предохранения от незапланированной беременности и способу сохранения овариального резерва женщины.

Российская Федерация представляет собой такой тип сообщества, где граждане относятся к аборту совершенно нейтрально, и, судя по статистическим выкладкам, аборт до сих пор является одним из методов «предохранения»

от нежелательной беременности. Нельзя не отметить, что количество прерываний беременности с 2000 г. снизилось с 2 138 800 (168,7 на 100 родов) до 446 100 (32,1 на 100 родов) к 2021 г. [4]. Примерно 3/4 аборт в России приходится на 20–34 года, а это тот самый благоприятный возраст для первой и последующих беременностей, когда соматическое здоровье женщины позволяет зачать ребенка без каких-либо сложностей, выносить его и благополучно родить с минимальным риском акушерской агрессии, оставив воспоминание о периоде его вынашивания как о приятном и комфортном состоянии организма.

Следует отметить, что число женщин в России, выбирающих тот или иной метод контрацепции, по данным популяционного исследования Г. Б. Дикке, Л. В. Ерофеевой, проведенного в 2016 г., составляет 85%. Современными методами предохранения от нежелательной беременности в России пользуются 68% женщин [5], что выше среднемирового показателя (63% и 57% соответственно) и сопоставимо с показателями развитых стран (72% и 62%) [6]. Также исследователи констатируют, что в РФ достаточно высокий показатель использования современных обратимых средств контрацепции (46%), из которых 30% составляют комбинированные оральные контрацептивы, а на долю внутриматочных систем (и медьсодержащих, и левоноргестрелсодержащих) приходится 14%. Прочим гормональным рилизинг-системам пролонгированного действия с различными способами введения отдают предпочтение лишь 1% заявляющих

о желании использовать тот или иной метод гормональной контрацепции. Столь небольшой процент женщин, использующих гормональные рилизинг-системы, связан, по мнению исследователей, с невысоким уровнем информированности пациентов о существующих передовых методах контрацепции — гормональных рилизинг-системах. И в то же время самые современные исследования не позволяют усомниться в том, что эффективность гормональных рилизинг-систем достигает самого высокого уровня не только за счет действующего компонента, но и за счет приверженности методу, исключения фактора «невынужденной ошибки пользователя», т. е. в связи с отсутствием необходимости контроля за применением со стороны женщины [7].

Препарат Импланон НКСТ® является длительно действующим обратимым средством контрацепции и представляет собой помещенный в стерильный одноразовый аппликатор рентгеноконтрастный, одностержневой контрацептив для подкожного применения, содержащий 68 мг этоногестрела, выполненный из биологически нейтрального полимера, который не подвергается биологическому распаду [8]. Этоногестрел — это биологически активный метаболит дезогестрела (прогестагена, который превосходно зарекомендовал себя как в качестве монокомпонентного контрацептивного препарата, так и в составе комбинированных оральных контрацептивов) [9]. Основным контрацептивным эффектом этоногестрела заключается в подавлении овуляции, однако у него

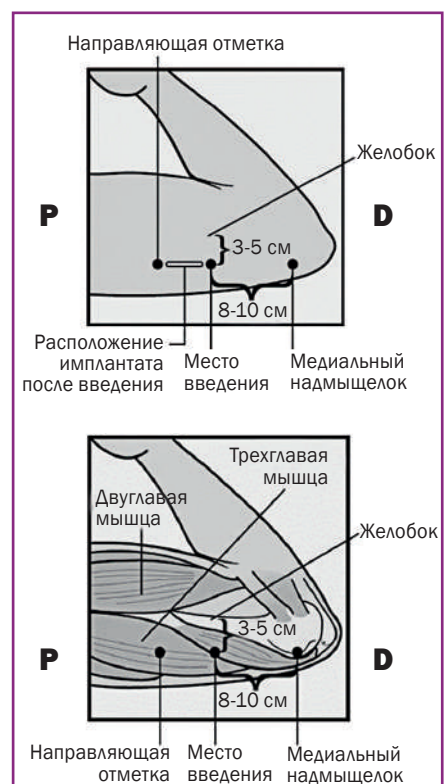
также отмечен эффект повышения вязкости шейной слизи, что препятствует попаданию сперматозоидов в полость матки. Концентрация этоногестрела, необходимая для подавления овуляции, достигается уже через 1 сутки после установки имплантата, максимальные же концентрации этоногестрела в периферической крови определяют через 1-13 дней. Скорость высвобождения этоногестрела имплантатом снижается с течением времени с 200 пг/мл в конце первого года после установки до 156 пг/мл в конце третьего года [10]. Уровень же этоногестрела, достаточный для подавления овуляции, составляет 90 пг/мл [11].

Только в течение 2022-го и за 6 месяцев 2023 г. в Клинико-диагностическом центре (КДЦ) «Медси» на Солянке установлено 176 подобных имплантатов как пациенткам, впервые обратившимся для подбора оптимального для них метода контрацепции (157 человек), так и для повторной установки (16 человек), а также с целью извлечения повторно установленного имплантата и установки третьего подряд имплантата (3 человека). Консультирование и подбор метода осуществлялись в строгом соответствии с «Национальными медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции» и инструкцией к применению препарата. Мы накопили достаточный опыт в выборе этого метода контрацепции, в установке и удалении имплантата.

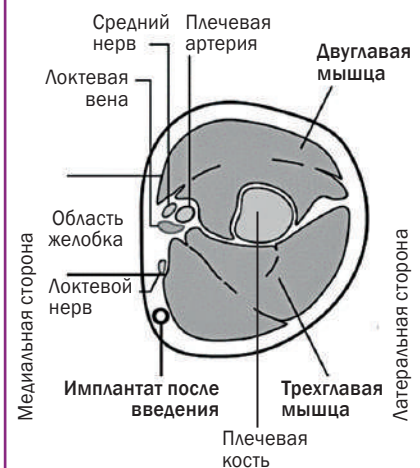
Кто же эти пациентки? Прежде всего это социально активные женщины в возрасте от 18 до 40 лет, желающие получить длительный, надежный и обратимый метод контрацепции на срок вплоть до 3 лет. Дополнительным плюсом для наших пациенток является отсутствие необходимости ежедневного контроля приема контрацептива и наличие физического контакта с контрацептивом («вот он, под кожей, в моем плече»). Те же плюсы применения приводили к нам женщин, желающих повторно и даже в третий раз установить подкожный контрацептивный имплантат, что соответствует данным, представленным в последней редакции «Национальных медицинских критериев приемлемости контрацепции» от 2023 г. под ред. Г. Т. Сухих и В. Н. Прилепской, где доля женщин, продолжавших использовать метод к концу первого года применения, составила 84%, что выше, нежели у любых других методов контрацепции, в том числе и левоноргестел-содержащих внутриматочных контрацептивов.

Наш опыт преодоления сложностей, возникающих при приобретении навыков установки и извлечения имплантата, а также мифы, бытующие в том числе и в медицинской среде в отношении применения Импланон НКСТ®, будут представлены и развеемы ниже.

Единичные контрацептивные неудачи, описанные в мировой литера-



P — проксимальная сторона (в направлении плеча)
D — дистальная сторона (в направлении локтя)



Поперечное сечение плеча левой руки, вид со стороны локтя
Медиальная сторона (внутренняя сторона руки)
Латеральная сторона (внешняя сторона руки)

Рис. 2. Правильные анатомические ориентиры для введения подкожного контрацептивного имплантата в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [предоставлено автором] / Correct anatomical landmarks for inserting a subcutaneous contraceptive implant in accordance with the instructions for medical use [provided by the author]

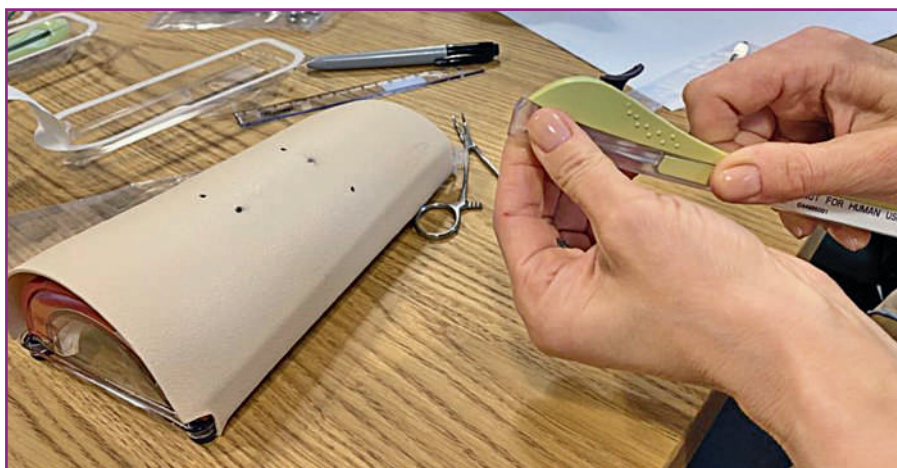


Рис. 1. Тренажер руки [предоставлено автором] / Arm trainer [provided by the author]

туре, были связаны с неназначением барьерных методов контрацепции при установке имплантата не в первые 5 дней менструального цикла или были объяснимы неисключенной беременностью. Преодоление этой проблемы заключается в правильном и детальном подходе к сбору анамнеза и строгом следовании инструкции к применению препарата [8]. Отдельно отметим, что с подобного рода неудачами мы за все время применения данного метода контрацепции в «Медси» не сталкивались. При этом с точки зрения контрацептивной эффективности препарата стоит на самых высоких позициях с индексом Перля 0,00 (согласно инструкции к применению препарата) и 0,05 (согласно критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ), что в 10 раз меньше, чем при хирургической стерилизации.

Технические сложности, которые могут возникнуть при первых установках имплантата, преодолеваются посредством проведения специализированных тренировочных мероприятий, в том числе и без отрыва от производства [12]. Наш опыт показывает, что одного трехчасового мероприятия,

проводимого компанией-производителем при участии опытного тренера в группе из 8-10 человек, бывает более чем достаточно, чтобы обучающийся овладел теоретическими знаниями и практическими навыками в отношении применения препарата, самостоятельно попробовал под наблюдением тренера провести установку имплантатов на тренажере в условиях, максимально приближенных к естественным (рис. 1).

Страх перед первой установкой имплантата, возможно имеющийся у обучающихся, с легкостью преодолевается после приведения такого довода: каждый из нас с легкостью устанавливает внутриматочный контрацептив, действуя вслепую и ориентируясь на тактильные ощущения, но почему-то переживает, что что-то пойдет не так при установке имплантата с прекрасным визуальным контролем действий. Должная разметка операционного поля, приведенная на рис. 2, позволит избежать ошибок в локализации места установки.

Удивительной особенностью имплантата, значительно повышающей, по нашим наблюдениям, приверженность пациентки использованию именно

этого метода контрацепции, является возможность пальпировать имплантат под кожей после установки. По отзывам наших пациенток, это дает женщине уверенность в том, что «она защищена, она может потрогать рукой контрацептив», а также создает некоторый «wow-эффект» для ее близких, позволяя привлечь к этому методу контрацепции больше сторонников. По нашим наблюдениям, примерно каждая третья дама, обратившаяся целенаправленно за установкой данного препарата, пришла к этому решению после того, как потрогала контрацептивный имплантат под кожей плеча у кого-то из знакомых.

В нашей практике мы столкнулись с дефектами ранее проведенной установки имплантата: два из последних наглядных примеров связаны с установкой имплантата в доминантную левую руку непосредственно в межмышечную борозду (2019 г., Венгрия) и установкой имплантата в проекции бицепса на 4 см выше срединной борозды в Белгороде в 2020 г. (рис. 3, 4).

Начинать определение местоположения «потерявшегося» имплантата следует с ультразвукового исследования, что позволяет нам в 100% случаев четко и достоверно визуализировать

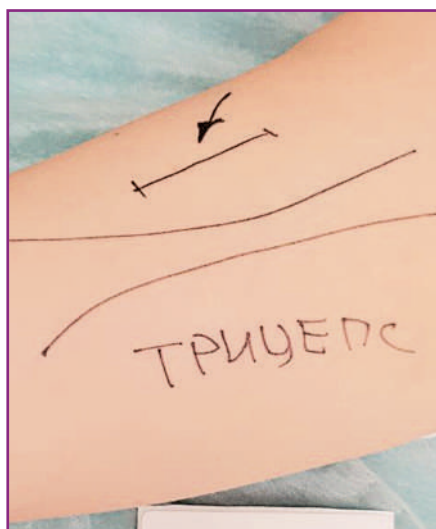


Рис. 3. Пример неправильного введения подкожного контрацептивного имплантата [предоставлено автором] / Example of incorrect inserting of a subcutaneous contraceptive implant [provided by the author]



Рис. 4. Пальпаторное определение подкожного контрацептивного имплантата, неправильная локализация — над бицепсом [предоставлено автором] / Palpation identification of a subcutaneous contraceptive implant, incorrect localization — above the biceps [provided by the author]

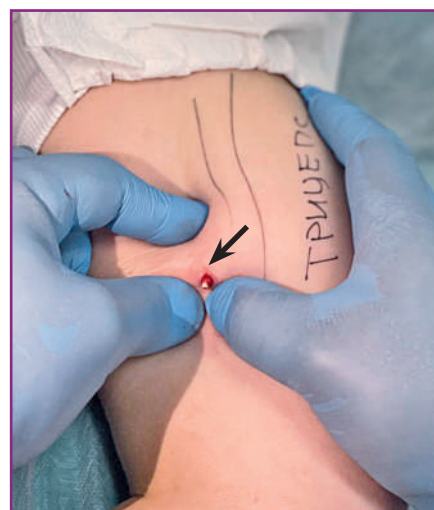


Рис. 5. Удаление неправильно установленного подкожного контрацептивного имплантата (расположение над бицепсом) [предоставлено автором] / Removal of an incorrectly installed subcutaneous contraceptive implant (location above the biceps) [provided by the author]

даже непальпируемый имплантат. В обоих случаях удаление не вызвало затруднений, однако обе эти ситуации показывают, насколько принципиально важным является обучение специалистов для гарантии исключения подобного рода ошибок [13].

Также интересным и показательным случаем дефекта установки является пример не только неверного определения места введения имплантата — в проекции двуглавой мышцы, но и слишком глубокой установки — когда дистальный конец имплантата был спаян с фасцией плеча, что затруднило удаление имплантата (рис. 5).

Важность соблюдения принятых инструкций и правил установки позволяет исключить вероятность травмы сосудов и нервов, проходящих, например, в межмышечной борозде [14] (рис. 2).

Применение любых контрацептивов окружено большим количеством мифов, это справедливо и для этоногестрел-содержащего имплантата, причем ошибочные суждения свойственны как пациентам, так и профессионалам из медицинской среды. Давайте рассмотрим наиболее часто встречающиеся мифы.

Миф № 1: использование Импланон НКСТ® увеличивает риск тромбозов.

Развенчание мифа: гормональная контрацепция с использованием прогестин-содержащих монокомпонентных препаратов никак не связана с увеличением риска тромботических состояний и венозной тромбоэмболии в частности. В обзоре, опубликованном в 2019 г., автор отметил, что имплантаты с этоногестрелом являются методом выбора для женщин, перенесших венозную тромбоэмболию или страдающих тромбофилией [15].

Миф № 2: применение данного препарата снижает плотность костной ткани.

Развенчание мифа: Эта сторона применения прогестагенных контрацептивных препаратов изучена достаточно детально. Группа авторов в обзоре, посвященном исследованию монокомпонентных прогестиновых контрацеп-

тивов, пришла к выводу, что подобного рода препараты не приводят к ускорению потери костной массы (уровень эстрадиола сохранялся на протяжении не менее двух лет от 30 до 50 пг/мл, что выше необходимого для поддержания нормальной костной массы) [16].

Миф № 3: применение имплантата, как и любого другого прогестинового препарата, приводит к длительным кровяным выделениям из половых путей.

Развенчание мифа: эта особенность применения прогестагенных контрацептивных препаратов действительно широко известна. Но всего лишь 10-11% от общего числа женщин, применявших этот метод контрацепции, отказались от продолжения использования препарата до истечения срока трех лет, и именно для этих 10-11% пациенток изменение характера и/или продолжительности менструальных кровотечений стало неприемлемым. До сих пор до конца не ясны этиология и патогенез кровотечений, связанных с применением прогестиновых монокомпонентных контрацептивов. В систематическом обзоре, включавшем в себя 13 исследований, проведенных с 1998 по 2022 г., S. Walker, L. Claydon-Mueller, R. Kabir с соавторами отмечают противоречивость данных полученных в результате исследования и приходят к вышеуказанному выводу [17]. В то же время K. Moгау с соавторами (2021) в своем систематическом обзоре отмечают, что изменение характера менструальных выделений явилось основной причиной отказа от продолжения применения препарата [18]. Отдельно отмечено, что этот факт приводил к изменению качества жизни, но никоим образом не сказывался на общем состоянии здоровья женщин. Вышеописанная ситуация требует уделять особое внимание при консультировании пациентки вероятному изменению характера менструальных выделений. Стоит отметить, что изменение характера и объема выделений является класс-специфичным эффектом любого вида прогестиновых рилизинг-систем (в том числе и левоноргестел-содержащих внутриматочных терапевтических

систем), не выбивается из этого ряда и Импланон НКСТ® как контрацептив, относящийся к тому же классу.

Миф № 4: использование этого метода контрацепции может привести к увеличению массы тела.

Развенчание мифа: вопрос изменения массы тела особенно остро стоит у большей части прекрасной половины человечества, однако достоверных данных о том, что применение прогестин-содержащих гормональных рилизинг-систем приводит к увеличению массы тела, нет. В мультицентровом рандомизированном исследовании группа экспертов отметила, что какого-либо отличимого от среднепопуляционного изменения массы тела в течение 3 лет применения данного препарата не отмечено. Прибавка массы тела составила до 3 кг в течение 3 лет, что сопоставимо с таковой у пациентов, не применявших гормональных контрацептивов [19]. Рекомендованная терапевтическая модификация образа жизни, вероятно, должна привести к возврату массы тела к привычным цифрам у тех, кто будет следовать рекомендациям.

Миф № 5: после завершения применения значительно снижается вероятность наступления беременности.

Развенчание мифа: в систематическом обзоре с метаанализом 22 исследований, проведенном в 2018 г., отмечено, что средневзвешенная частота наступления беременности в течение года после отказа от продолжения контрацепции при помощи этоногестрел-содержащего имплантата составила 83,45%, что соответствует обычным популяционным значениям [20].

Заключение

Основным механизмом действия Импланон НКСТ® является подавление овуляции. Имплантат обладает высочайшей контрацептивной эффективностью с индексом Перля 0,00 (согласно инструкции по применению препарата) и 0,05 (согласно критериям приемлемости ВОЗ), что в 10 раз меньше, чем при хирургической стерилизации. Какие же еще преимущества есть у этого метода

контрацепции? Безусловно, это длительность применения — до 3 лет, отсутствие необходимости постоянного контроля со стороны пациентки, простота и полный контроль при проведении установки. Препарат не содержит эстрогенов и является препаратом выбора для тех женщин, которым по какой-то причине противопоказаны комбинированные гормональные контрацептивы.

По мнению специалистов Центра репродуктивного здоровья КДЦ «Медси» на Солянке, эта методика обратимой контрацепции длительно-го действия является методом выбора для современных, активных, ценящих свое время и ответственных женщин. ■

Литература/References

1. The World Bank Data, <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=RU> ссылка актуальна на 15.07.2023.
2. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Росстат. М., 2021. 256 с. [Demographic Yearbook of Russia. Statistical collection. Rosstat. M., 2021. P. 256. (In Russ.)]
3. Московский международный демографический форум «Демография и семейная политика 2030: опора на традиционные ценности», 29.05.2023, выступление первого заместителя министра труда и социальной защиты РФ, к.э.н. Баталиной О. Ю. [Moscow International Demographic Forum "Demography and Family Policy 2030: Reliance on Traditional Values", 05/29/2023, speech by the First Deputy Minister of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Cand. of Sci. (Econ.) Batalina O. Yu. (In Russ.)]
4. Данные Росстата. Прерывание беременности (аборт), 2021 г., https://rosstat.gov.ru/storage/2023/04-07/LpaWhJK8/Ejegod_08-09_2022.xlsx ссылка актуальна на 15.07.2023. [Rosstat data. Termination of pregnancy (abortion), 2021, https://rosstat.gov.ru/storage/2023/04-07/LpaWhJK8/Ejegod_08-09_2022.xlsx Accessed: 15.07.2023. (In Russ.)]
5. Дикке Г. Б., Ерофеева Л. В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. Популяционное исследование. Акушерство и гинекология. 2016; 2. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2>. [Dikke G. B., Erofeeva L. V. Contraception in modern Russia: application and awareness. Population study. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 2. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2>. (In Russ.)]
6. World Abortion Policies. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013.
7. Briggs P., Kersey N. Long-Acting Reversible Contraception: The Implant, Injection and Coil, In Book: Contraception: The Answers You've Been Looking For, June 2023.
8. Официальная инструкция препарата «Импланон НКСТ®» («Implanon NXT®»), утверждено компанией-производителем в 2013 г., ссылка актуальна на 15.07.2023 https://www.vidal.ru/drugs/implanon_nkst__38029 [Official instructions for the drug "Implanon НКСТ®" ("Implanon NXT®"), approved by the manufacturer in 2013, Accessed: 15.07.2023 https://www.vidal.ru/drugs/implanon_nkst__38029 (In Russ.)]
9. Pattman R., Sankar N., Elawad B., Handy P., Price D. A., eds., 2010. Oxford Handbook of Genitourinary Medicine, HIV, and Sexual Health, OUP Oxford.
10. Mäkräinen L., van Beek A., Tuomivaara L., et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. Fertil Steril. 1998; 69 (4): 714-721.
11. Gborienemi G. S., Alabrah P. W., Agoro E. S. Assessment of pituitary and ovarian function in women receiving modern hormonal contraception. International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2022; 9 (2): 163-168.
12. A global improvement framework for health worker in-service training: guidance for improved effectiveness, efficiency and sustainability. Bethesda, MD, USA: USAID ASSIST Project, University Research Co., LLC (URC); 2013. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00WCM4.pdf ссылка актуальна на 17.07.2023.
13. The role of onsite Implanon insertion training for HEWs for sustainable FP programs in Ethiopia: a mixed-method study, Tilahun et al. Human Resources for Health. 2023; 21: 56.
14. Luyckx M. Migration of implanon contraceptive implant into the pulmonary artery, Diagnostic and Interventional Imaging, sept. 2018.
15. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. Hamostaseologie. 2019; 39 (1): 42-48.
16. Hadji P. et al. Bone health in estrogen-free contraception. Osteoporos Int. 2019; 30 (12): 2391-2400.
17. Walker S., Claydon-Mueller L., Kabir R., et al. Systematic review of factors predictive of unfavourable vaginal bleeding in women of reproductive age using the contraceptive etonogestrel implant. Reproductive, Female and Child Health. 2023; 1-20.
18. Moray K. V. et al. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. Reprod Health. 2021; 18: 4.
19. Bahamondes L., Brache V., Ali M., Habib N.; WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. Contraception. 2018; 98 (3): 181-187.
20. Girum T., Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. Contracept Reprod Med. 2018; 3: 9.

Сведения об авторе:

Сорокин Юрий Александрович, руководитель Центра репродуктивного здоровья Клинико-диагностического центра «Медси» на Солянке Акционерного общества Группа Компаний «Медси»; 109240, Россия, Москва, ул. Солянка, 12, стр. 1; sorokin_y@mail.ru

Information about the author:

Yury A. Sorokin, Head of the Center for Reproductive Health at the Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka of the Joint-Stock Company "Medsi Group of Companies"; 12 b. 1 Solyanka str., Moscow, 109240, Russia; sorokin_y@mail.ru

Поступила/Received 17.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 11.09.2023

Принята в печать/Accepted 15.09.2023

Опыт применения антицитокинового препарата адалимумаб у детей с полиартикулярным серонегативным юношеским артритом, проживающих в Самарском регионе

С. В. Плахотникова, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, s.v.plahotnikova@samsmu.ru

Г. В. Санталова, <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, g.v.santalova@samsmu.ru

Ю. В. Серёжкина, <https://orcid.org/0000-0002-6505-999X>, yuliana300800@gmail.com

О. В. Служаева, <https://orcid.org/0000-0002-0193-6172>, oks-samsmu@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Введение. Ювенильный идиопатический артрит — наиболее частое ревматическое заболевание в детском возрасте. Адалимумаб — препарат выбора при полиартрите, HLA-B27-ассоциированном артрите, псориатическом артрите, а также при ассоциации артрита с энтезитами и увеитами. Представляет интерес оценка эффективности и безопасности генно-инженерного биологического препарата адалимумаб у пациентов с полиартикулярным серонегативным по ревматоидному фактору ювенильным идиопатическим артритом, проживающих в Самарском регионе.

Цель работы. Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности генно-инженерного биологического препарата адалимумаб у пациентов с полиартикулярным серонегативным по ревматоидному фактору ювенильным идиопатическим артритом, проживающих в Самарском регионе.

Материалы и методы. Проведено ретро- и проспективное исследование 32 (8 мальчиков, 24 девочки) пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, серонегативным по ревматоидному фактору. Диагностика заболевания осуществлялась с использованием диагностических критериев Международной лиги ревматологических ассоциаций. Исследование проводилось с 2018 по 2022 г. на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В. П. Полякова. Анализ эффективности терапии проводился в течение 6 визитов с интервалом в 70 дней и включал оценку функциональной способности с использованием опросника СНАQ. К показателям эффективности терапии относилось достижение улучшения на 50–90% при лекарственной ремиссии заболевания.

Результаты. Доказаны эффективность, безопасность, хорошая переносимость антицитокинового генно-инженерного биологического препарата адалимумаб при лечении детей с полиартикулярным серонегативным по ревматоидному фактору ювенильным идиопатическим артритом.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности применения препарата адалимумаб у больных с рефрактерностью к иммуносупрессивной терапии, принятой для лечения юношеского артрита, и считать такой подход перспективным в детской ревматологии.

Ключевые слова: дети, адалимумаб, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, генная инженерия.

Для цитирования: Плахотникова С. В., Санталова Г. В., Серёжкина Ю. В., Служаева О. В. Опыт применения антицитокинового препарата адалимумаб у детей с полиартикулярным серонегативным юношеским артритом, проживающих в Самарском регионе. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 76–81. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.010>

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

Experience of use of the anti-cytokine drug adalimumab in children with polyarticular seronegative junior arthritis living in the Samara region

Svetlana V. Plakhotnikova, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, s.v.plakhotnikova@samsmu.ru

Galina V. Santalova, <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, g.v.santalova@samsmu.ru

Yuliana V. Serezhkina, <https://orcid.org/0000-0002-6505-999X>, yuliana300800@gmail.com

Oksana V. Sluzhaeva, <https://orcid.org/0000-0002-0193-6172>, oks-samsmu@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract

Background. Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in childhood. Adalimumab is the drug of choice for polyarthritis, HLA-B27-associated arthritis, psoriatic arthritis, as well as for the association of arthritis with enthesitis, uveitis. It is of interest to evaluate the efficacy and safety of the genetically engineered biological drug adalimumab in patients with polyarticular rheumatoid factor seronegative juvenile idiopathic arthritis living in the Samara region.

Objective. The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of the genetically engineered biological drug adalimumab in patients with polyarticular seronegative juvenile idiopathic arthritis in the Russian Federation living in the Samara region.

Materials and methods. A retro- and prospective study of 32 (8 boys, 24 girls) patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, seronegative in the Russian Federation, was carried out. The disease was diagnosed using the ILAR diagnostic criteria. The study was conducted from 2018 to 2022 on the basis of the Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary V. P. Polyakov. Analysis of the effectiveness of the therapy was carried out during 6 visits with an interval of 70 days and included an assessment of the functional ability using the CHAQ questionnaire. The indicators of the effectiveness of therapy included: achievement of 50-90% improvement in drug remission of the disease.

Results. Efficacy, safety, and good tolerability of the anticytokine genetically engineered biological drug adalimumab in the treatment of children with polyarticular seronegative juvenile idiopathic arthritis in the Russian Federation have been proven.

Conclusion. The results obtained allow us to conclude that it is reasonable to use adalimumab in patients with refractoriness to immunosuppressive therapy used for the treatment of juvenile arthritis and consider this approach promising in pediatric rheumatology.

Keywords: children, adalimumab, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, genetic engineering.

For citation: Plakhotnikova S. V., Santalova G. V., Serezhkina Yu. V., Sluzhaeva O. V. Experience of use of the anti-cytokine drug adalimumab in children with polyarticular seronegative junior arthritis living in the Samara region. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.010>

Conflict of interests. Not declared.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание в детском возрасте. Так, в 2007 г. на территории Российской Федерации среди детей до 14 лет регистрировалось 45,8 случая ЮИА на 100 тыс. детского населения, а в возрасте 15-17 лет — 116,4 на 100 тыс. подростков. В 2020 г. число случаев ЮИА среди детей до 14 лет составило 49,57 на 100 тыс. детского населения, 15-17 лет — 121,53 на 100 тыс. подростков [1].

Заболевание подразделяют на различные подтипы в зависимости от основных клинических признаков и течения. Диагноз ЮИА основывается на следующих критериях — начало заболевания в возрасте до 16 лет и артрит, длящийся более шести недель: полиартикулярный ЮИА (пЮИА), серонегативный пЮИА, ЮИА с системным началом (сЮИА), олигоартикулярный ЮИА, артрит, связанный с энтезитом, ювенильный псориатический артрит и недифференцированный ЮИА [2, 3].

Медикаментозное лечение ЮИА состоит из двух частей — небиологическое и биологическое. Первое включает нестероидные противовоспалительные препараты (например, ибупрофен, индометацин, напроксен), глюкокортикостероиды (ГКС) и противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (например, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин А). Эффективность и безопасность небиологического медикаментозного лечения была показана ранее во многих исследованиях [4, 5].

Несмотря на принципиально безопасное и эффективное использование указанных препаратов при лечении ЮИА, у части пациентов сохраняется активность заболевания, неконтролируемое воспаление и серьезные осложнения, что, вероятнее всего, обусловлено сложным патогенетическим механизмом развития ЮИА (активация клеточного, гуморального и врожденного иммунитета). Появление биологических агентов, нацеленных на специфические провоспалительные цитокины — интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО- α , он же TNF- α), ответственные за патогенез заболевания, значительно изменило его течение [5]. Генно-инженерные препараты (ГИБП) способны селективно блокировать отдельные звенья иммунопатологического процесса [6], давая возможность улучшения качества жизни пациентов, достижения более длительной ремиссии и уменьшения последствий заболевания [7].

К ГИБП относится адалимумаб (Хумира), представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на ФНО- α и ингибирующее его взаимодействие с соответствующим рецептором (TNFR) на клеточной поверхности p55 и p75. Адалимумаб связывается с растворимым ФНО- α , нейтрализуя его биологические эффекты [8]. По данным немецкого реестра биологических препаратов, адалимумаб высокоэффективен у детей и подростков с воспалительными заболеваниями. Более того, лечение адалимумабом безопасно и эффективно у пациентов с ЮИА [9, 10]. По данным голландского реестра биологических препаратов

The Dutch Register, по результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых пилотных исследований адалимумаб эффективен в качестве терапии второй линии у пациентов с ЮИА (кроме подтипа системного заболевания), не ответивших на базисные препараты в адекватных дозах, что является показанием для назначения ГИБП. Адалимумаб — препарат выбора при полиартрите, HLA-B27-ассоциированном и псориатическом артрите, а также при ассоциации артрита с энтезитами, увеитами [11–13].

В настоящее время известны результаты многих клинических испытаний ГИБП адалимумаб, свидетельствующие о его эффективности и безопасности. Доза адалимумаба составляет 24 мг/м² в течение 15 дней (максимум 40 мг). Адалимумаб вводят подкожно (п/к) при лечении ювенильного ревматоидного артрита [8, 11].

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность ГИБП адалимумаб у пациентов с ЮИА, проживающих в Самарском регионе, в сопоставлении с данными многоцентровых исследований.

Материалы и методы исследования

Проведено ретро- и проспективное исследование у детей с полиарткулярным ЮИА, серонегативным по ревматическому фактору (РФ), с использованием клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Перед началом лечения от родителей детей и пациентов в возрасте 14 лет и старше было получено письменное информированное согласие. Адалимумаб назначался на основании заключения комиссии по назначению ГИБП в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере (СОККД) им. В. П. Полякова.

Исследование проводилось с 2018 по 2022 г. на базе СОККД им. В. П. Полякова. В исследование вошли 32 пациента (8 мальчиков, 24 девочки) с полиарткулярным серонегативным юношеским артритом, проживающие в Самарском регионе. Диагностика заболевания осуществлялась с использованием диагностических критериев Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [11, 12]. Средний возраст пациентов составил $10,75 \pm 3,08$ года ($n = 32$, $Me = 10,75$, $m = 0,79$). В качестве противоревматической терапии до начала лечения адалимумабом дети получали нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, Метипред, преднизолон (табл. 1).

После проведения курсов терапии до назначения адалимумаба улучшения состояния пациентов не отмечалось. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев, прогрессирование процесса (активный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности заболевания, включая ФНО- α), комиссией принималось решение о назначении ГИБП адалимумаб на фоне продолжающейся терапии метотрексатом. Адалимумаб в дозе 40 мг вводился подкожно 1 раз

в 2 недели; метотрексат — в дозе 15–25 мг/м² стандартной поверхности тела — 1 раз в неделю внутримышечно. При первом назначении препарата адалимумаб у всех больных отмечался активный суставной синдром. Отсутствие показателей, свидетельствующих о почечной и печеночной недостаточности, а также данных за острую и хроническую инфекцию являлось критерием включения больных в данное исследование. Кроме этого, был исключен туберкулез на основании отрицательных результатов туберкулиновых тестов (реакция Манту, Диаскин-тест). Критериями исключения были также другие формы ЮИА и возраст пациентов 18 и более лет. Группы контроля не было.

Анализ эффективности терапии проводился в течение 6 визитов с интервалом в 70 дней и включал оценку функциональной способности с использованием опросника под названием «Анкета оценки здоровья детей» (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ):

0 баллов — ребенок выполняет действие без всяких сложностей;

1 балл — с некоторыми сложностями;

2 балла — со значительными сложностями;

3 балла — не способен выполнить действие из-за тяжести заболевания.

Нами рассчитывался индекс функциональной недостаточности с минимальным значением 0 и максимальным — 3. Индекс CHAQ < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным, $\geq 1,5$ — выраженным нарушениям. Оценка выраженности болевого синдрома и общего самочувствия проводилась по 100 мм Visual Analogue Scale Pain Intensity Assessment — Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 соответствовал отсутствию симптома, а 100 — его максимальной выраженности. Оценивались количество суставов с активным артритом и ограниченным диапазоном движения; значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Эффективность лечения определялась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи) в течение 6 визитов с интервалом в 70 дней, шестой визит осуществлялся путем телефонного контакта через 70 дней после пятого визита, во время которого собиралась информация о серьезных нежелательных явлениях (НЯ).

Показателем исследования являлась оценка общего числа событий или распределение количественных признаков в выборке исследования в определенный момент времени. Целевые показатели устанавливали на основании данных, полученных из вторичных источников информации (эффективность лечения определялась по педиатрическим критериям АКР-педи) [11]. Коррекцию результатов исследования осуществляли путем стратификации по критериям АКР-педи в зависимости от сроков применения ГИБП адалимумаб. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

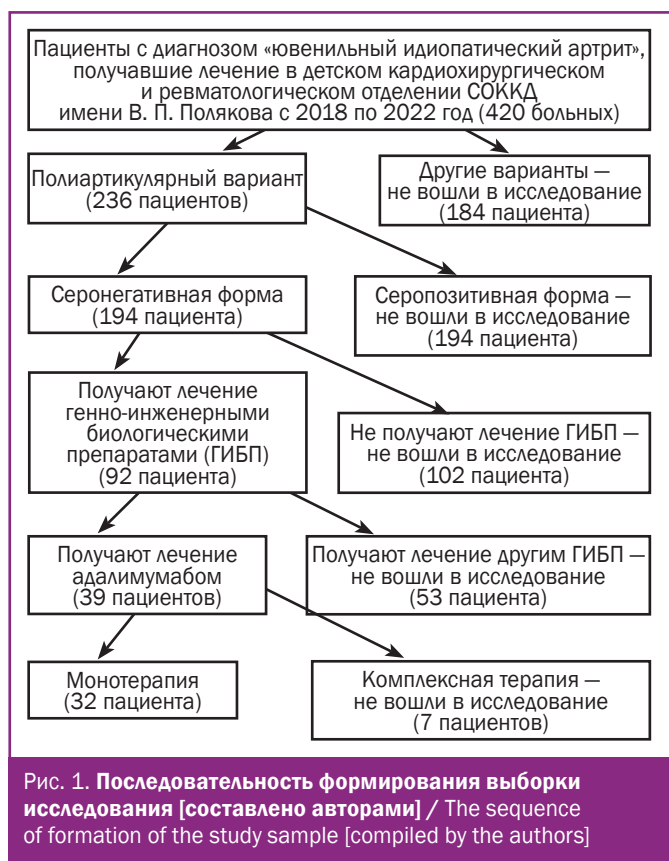
Последовательность формирования выборки исследования представлена на рис. 1.

Не включались в исследование пациенты с вариантом течения ЮИА, отличным от полиарткулярного; с серопозитивной формой; не получающие лечение ГИБП; получающие лечение любым ГИБП, кроме адалимумаба; получающие адалимумаб в составе комплексной терапии.

В процессе исследования соблюдались условия его останки после шестого визита пациента.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензированного программного обеспечения SPSS Statistics, версия 21 (лицензия № 20130626-3). Значения медианы [25; 75] процентиля использовались в ходе лечения для оцен-

Таблица 1 Терапия пациентов до назначения адалимумаба [таблица составлена авторами] / Therapy of patients before the appointment of adalimumab [table compiled by the authors]	
Препарат	Число детей
Метотрексат	28
Метипред	2
Преднизолон	2



ки количественных признаков. Для независимых выборок статистические различия рассчитывались с учетом критерия Стьюдента, в случае отклонения от нормального распределения проводилось вычисление медианы (Me). Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Перед началом оценки результатов лечения, проводимой по протоколу ведения детей с ЮИА, от каждого пациента было получено информированное согласие.

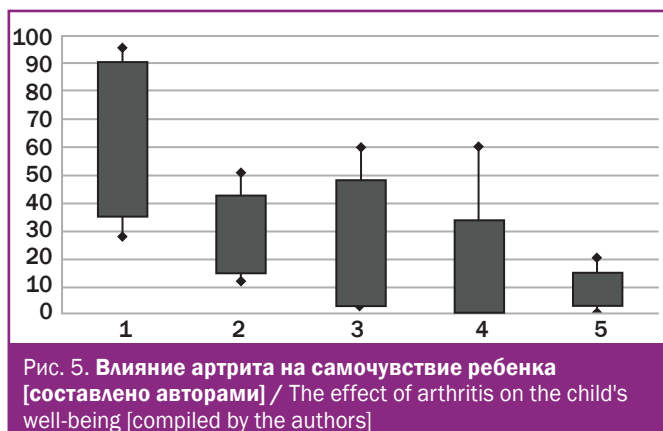
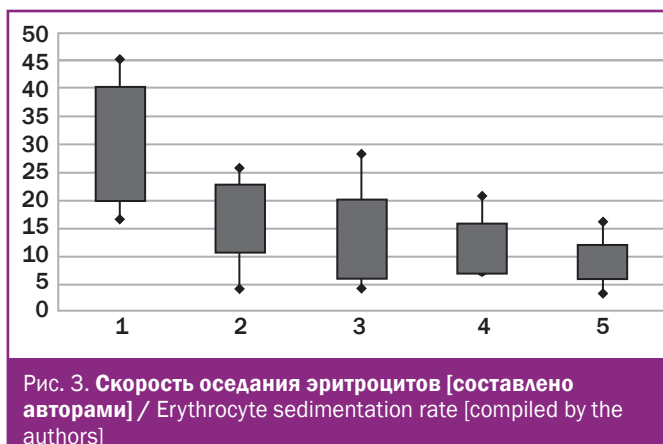
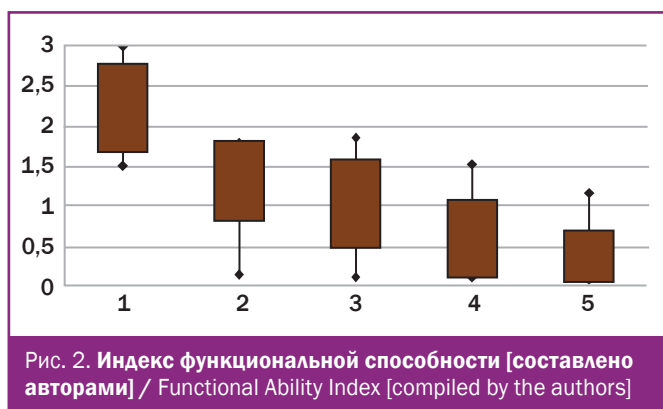
Результаты

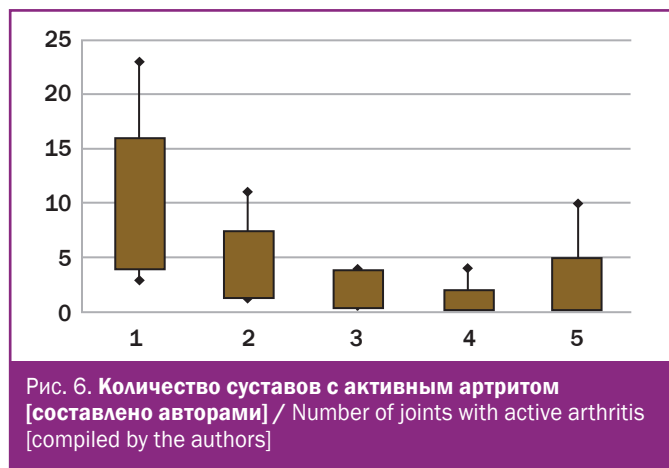
В исследование вошли 32 пациента (8 мальчиков, 24 девочки) с полиартрикулярным ЮИА, серонегативным по РФ. У всех пациентов на момент начала исследования выявлен артрит с выраженными нарушениями (рис. 2). При проведении корреляционного анализа значений показателей СНАQ первого и пятого визитов получен достоверный результат, доказывающий положительное влияние адалимумаба на течение болезни ($p < 0,001$). Таким образом, анализ функциональной способности пациентов с использованием опросника СНАQ позволил отметить улучшение качества жизни в разных ее сферах (рис. 2).

Среднее значение СОЭ на момент начала исследования составило $30,375 \pm 10,770$. На фоне терапии показатель СОЭ нормализовался. Доказано статистически значимое снижение ($p = 0,001$) данного показателя (рис. 3).

Среднее значение уровня боли при первом визите достоверно снизилось к пятому визиту (рис. 4) ($p < 0,001$), что доказывает положительное влияние исследуемого препарата на течение заболевания.

Полученные показатели оценки влияния болезни на самочувствие ребенка также отражали улучшение его состояния на фоне проводимой терапии ($p = 0,001$) (рис. 5).





При первом визите среднее количество суставов с активным артритом составило $10,500 \pm 6,512$, при пятом — $1,688 \pm 3,511$ ($p = 0,001$) (рис. 6).

В ходе шестого визита НЯ не выявлены.

В процессе оценки эффективности лечения по педиатрическим критериям АКР-педи получены следующие результаты: ко второму визиту улучшения на 30% были зарегистрированы у 100% пациентов; на 50% — у 91% (29 человек), на 70% — у 75% (24 человека); на 90% — у 63% (20 человек). К третьему визиту улучшения на 30% фиксировались у 100% пациентов; на 50% — также у 100%, на 70% — у 88% (28 человек); на 90% — у 66% (21 человек). К четвертому визиту улучшения на 30% отмечались у 100% пациентов; на 50% — у 100%, на 70% — у 88% (28 человек); на 90% — у 66% (21 человек); к пятому визиту улучшения на 30% были у 100% пациентов; на 50% — у 100%, на 70% — также у 100%; на 90% — у 97% пациентов (31 человек).

Обсуждение

В целом лечение адалимумабом оказалось эффективным у подавляющего большинства больных с полиартикулярным серонегативным по РФ ЮИА. Эффективность терапии подтверждена статистически достоверными результатами. По критериям АКР-педи положительная динамика отмечалась у всех пациентов уже ко второму визиту. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности и безопасности лечения данной категории больных препаратом адалимумаб.

Среди обстоятельств, которые могли повлиять на конечный результат исследования, можно выделить следующие: размер выборки, при увеличении которой полученные результаты были бы более достоверными; отсутствие группы сравнения (получающие другие ГИБП; получающие адалимумаб и метотрексат и др.), ограниченное количество лабораторных показателей активности воспаления, не позволяющее провести глубокий математический анализ [14].

С начала XXI века отмечается значительное улучшение диагностики аутоиммунных заболеваний, внедрение инновационных методов лечения ревматических заболеваний с помощью ГИБП [15, 16]. Применение последних обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект и в значительной степени предотвращает деструкцию суставов [16]. ГИБП способны избирательно воздействовать на ключевые патогенетические звенья аутоиммунного процесса, предотвращая инвалидизацию больного и тем самым улучшая качество жизни [17].

Стратегическая цель лечения ЮИА базируется на принципах контролируемого лечения ревматоидного артрита, а именно лечения до достижения цели (от англ. treatment to target — T2T). В наше исследование были включены дети, у которых отмечалась неэффективность базисных препаратов в адекватных дозах, что является показанием для назначения ГИБП. При выборе препарата адалимумаб мы руководствовались доказательствами его эффективности и безопасности при лечении различных вариантов ЮИА, представленными в целом ряде исследований [18], и его способностью блокировать синтез ФНО- α , подавляя образование не только ИЛ-1, но ИЛ-6 и ИЛ-8, простагландинов, оксида азота и др.

Результаты нашего исследования подтвердили, что терапия адалимумабом полиартикулярного серонегативного варианта ЮИА у детей Самарского региона значительно улучшила качество жизни пациентов, была эффективной и безопасной (по критериям АКР-педи), что соответствует данным научной литературы и расширяет их.

Заключение

Полученные данные об эффективности и безопасности препарата адалимумаб у детей с ЮИА позволяют сделать вывод об их соответствии результатам многоцентровых исследований, а также о целесообразности применения препарата адалимумаб у больных с рефрактерностью к иммуносупрессивной терапии и считать такой подход перспективным в детской ревматологии. ■

Благодарности.

Коллектив авторов выражает благодарность коллективу детского кардиохирургического и кардиоревматологического отделения СОККД им. В. П. Полякова за помощь в проведении исследования и оценки результатов.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

- Санталова Г. В., Плахотникова С. В., Шорохов С. Е.; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Современные аспекты диагностики и терапии ювенильного идиопатического артрита: учебное пособие. Самара: ООО «Порто-принт», 2021. 61 с.
[Santalova G. V., Plakhotnikova S. V., Shorokhov S. E.; FSBEI IN SamSMU of the Ministry of Health of Russia. Modern aspects of diagnosis and therapy of juvenile idiopathic arthritis: a textbook. Samara: Porto-print LLC, 2021. 61 p. (In Russ.)]
- Алексеева Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78-94.
[Aleksееva E. I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015; 14 (1): 78-94. (In Russ.)]
- Игешева Л. Н., Пritchina С. С., Быкова Ю. А. и др. Ювенильные артриты: диагностика и лечение. МиД. 2017; 1: 48-61.
[Igiseva L. N., Pritchina S. S., Bykova Yu. A., et al. Juvenile arthritis: diagnosis and treatment. MiD. 2017; 1: 48-61. (In Russ.)]
- Zhou J., Ding Y., Zhang Y., et al. CD3+CD56+ natural killer T cell activity in children with different forms of juvenile idiopathic arthritis and the influence of etanercept treatment on polyarticular subgroup. Clin Immunol. 2017; 176: 1-11. DOI: 10.1016/j.clim.2016.12.001.

5. Ayaz N. A., Karadağ Ş. G., Çakmak F., et al. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2019; 39 (9): 1615-1619. DOI: 10.1007/s00296-019-04385-7.
6. Adrovic A., Yildiz M., Haslak F., et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (1): 121-128. DOI: 10.1007/s00296-020-04732-z.
7. Баранов А. А., Алексеева Е. И., Валиева С. И. и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. ВСП. 2014; 1.
[Baranov A. A., Alekseeva E. I., Valieva S. I., et al. Therapy with genetically engineered biological drugs: efficiency and safety of switching. VSP. 2014; 1. (In Russ.)]
8. Vanoni F., Minoia F., Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr.* 2017; 176 (9): 1147-1153. DOI: 10.1007/s00431-017-2960-6.
9. Barut K., Adrovic A., Şahin S., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Medical Journal.* 2017; 34 (90). DOI: org/10.4274/balkanmedj.2017.0111.
10. Brunner H. I., Nanda K., Toth M., et al. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (10): 1420-1430. DOI: 10.1002/acr.24044.
11. Алексеева Е. И., Митенко Е. В., Валиева С. И. и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. ВСП. 2012; 1.
[Alekseeva E. I., Mitenko E. V., Valieva S. I., et al. Efficacy and safety of adalimumab therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. VSP. 2012; 1. (In Russ.)]
12. Гайдар Е. В., Костик М. М., Дубко М. Ф. и др. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев. ПФ. 2016; 4: 340-344.
[Gaidar E. V., Kostik M. M., Dubko M. F., et al. The effectiveness of adalimumab in chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis and methotrexate resistant to therapy: a retrospective study of a series of cases. PF. 2016; 4: 340-344. (In Russ.)]
13. Галстян Л. А., Жолобова Е. С., Старикова А. В. и др. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом. ВСП. 2016; 3: 307-310.
[Galstyan L. A., Zholobova E. S., Starikova A. V., et al. The effectiveness of abatacept therapy in a patient with juvenile idiopathic arthritis and bilateral uveitis. VSP. 2016; 3: 307-310. (In Russ.)]
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2020. 232 с.
[Petri A., Sabin K. Visual statistics in medicine. Moscow: GEOTAR-MED, 2020. 232 p. (In Russ.)]
15. Аксенов М. В., Пятых Е. А. Возможности использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; 2-3: 396-398.
[Aksenov M. V., Pyatykh E. A. Possibilities of using genetically engineered biological preparations in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2015; 2-3: 396-398. (In Russ.)]
16. Давыдова М. А. Развитие и прогноз деструктивных изменений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы практической педиатрии*. 2017; 12 (3): 46-53.
[Davydova M. A. Development and prognosis of destructive changes in the joints in children with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2017; 12 (3): 46-53. (In Russ.)]
17. Давыдова М. А., Санталова Г. В., Стадлер Е. Р. и др. Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 502-508.
[Davydova M. A., Santalova G. V., Stadler E. R., et al. Dynamics of destructive changes in the joints in juvenile idiopathic arthritis in children treated with methotrexate or a combination of methotrexate and tocilizumab: results of a cohort study. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2017; 16 (6): 502-508. (In Russ.)]
18. Малиевский В. А., Нижевич А. А., Переушина Е. П. и др. Опыт применения адалимумаба у больной ювенильным артритом с увеитом на фоне болезни Крона. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 4 (12): 181-184.
[Malievsky V. A., Nizhevich A. A., Pervushina E. P., et al. Experience with the use of adalimumab in a patient with juvenile arthritis with uveitis associated with Crohn's disease. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2013; 4 (12): 181-184. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Плахотникова Светлана Валентиновна, к.м.н., доцент, заведующая учебной частью кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; s.v.plahotnikova@samsmu.ru

Санталова Галина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; g.v.santalova@samsmu.ru

Сережкина Юлиана Васильевна, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; yuliana300800@gmail.com

Служаева Оксана Вячеславовна, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; oks-samsmu@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Plahotnikova, MD, Associate Professor, Head of Education of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; s.v.plahotnikova@samsmu.ru

Galina V. Santalova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; g.v.santalova@samsmu.ru

Yuliana V. Serezhkina, Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; yuliana300800@gmail.com

Oksana V. Sluzhaeva, Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; oks-samsmu@yandex.ru

Поступила/Received 23.01.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.03.2023

Принята в печать/Accepted 25.05.2023

Гангренозная пиодермия как клинический дебют болезни Крона (клинический случай)

О. В. Фатенков, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, o.v.fatenkov@samsmu.ru

Ю. Ю. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0003-2729-1867>, yu.yu.pirogova@samsmu.ru

П. Е. Коннов, <https://orcid.org/0000-0002-6505-7953>, p.e.konnov@samsmu.ru

А. А. Арсеньева, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Е. В. Орлов, <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>, e.v.orlov@samsmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Введение. Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. В настоящее время ранняя диагностика болезни Крона остается сложной задачей. В ряде случаев от момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит несколько лет. Затрудняет распознавание нозологии многообразие клинических проявлений, обусловленное вовлечением в патологический процесс одновременно нескольких участков желудочно-кишечного тракта, а также присоединение внекишечных проявлений, которые могут рассматриваться как самостоятельные нозологические формы. Одним из самых тяжелых кожных поражений при болезни Крона является гангренозная пиодермия – прогрессирующий некроз кожи, возникающий на фоне системной патологии и характеризующийся образованием глубоких язв с гнойно-некротическим отделяемым, часто ассоциирующийся с заболеваниями внутренних органов.

Цель работы. Провести анализ диагностически сложного клинического случая из реальной врачебной практики, когда болезнь Крона была выявлена после дебюта гангренозной пиодермии.

Материалы и методы. В статье приводится описание клинического случая с болезнью Крона и гангренозной пиодермией, являющейся внекишечным симптомом, связанным с активностью воспалительного заболевания кишечника. Особенностью данного случая является дебют болезни с поражения кожи на фоне отсутствия патогномоничных желудочно-кишечных симптомов в начале заболевания. Для установления диагноза пациентке проведено комплексное обследование, включающее лабораторную и эндоскопическую (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки) диагностику, рентгенологическое исследование (беззондовая энтерография) и морфологическую верификацию (биопсия кожи и кишки).

Заключение. Наше клиническое наблюдение показывает значимость тщательного сбора анамнеза (эпизоды повторяющихся болей в животе, периодической диареи) и необходимость своевременного обследования кишечника в неясных случаях. Также клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода и преемственности между врачами различных специальностей в диагностике болезни Крона. Своевременная диагностика этого заболевания и адекватное лечение позволяют достичь клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, избежать осложнений, сохранить трудоспособность пациентов и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления, гангренозная пиодермия, болезнь Крона, диагностика, клинический случай.

Для цитирования: Фатенков О. В., Пирогова Ю. Ю., Коннов П. Е., Арсеньева А. А., Орлов Е. В. Гангренозная пиодермия как клинический дебют болезни Крона (клинический случай). Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 82-88. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.011>

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

Pyoderma gangrenosum as a clinical debut of Crohn's disease (clinical case)

Oleg V. Fatenkov, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, o.v.fatenkov@samsmu.ru

Yuliya Yu. Pirogova, <https://orcid.org/0000-0003-2729-1867>, yu.yu.pirogova@samsmu.ru

Pavel E. Konnov, <https://orcid.org/0000-0002-6505-7953>, p.e.konnov@samsmu.ru

Antonina A. Arsenyeva, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Evgeniy V. Orlov, <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>, e.v.orlov@samsmu.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract

Background. Crohn's disease is a chronic relapsing disease of the gastrointestinal tract of unclear etiology, characterized by transmural, segmental, granulomatous inflammation with the development of local and systemic complications. Currently, early diagnosis of Crohn's disease remains a challenge. In some cases, several years pass from the moment the first symptoms appear to the diagnosis. The recognition of nosology is difficult due to the variety of clinical manifestations due to the involvement of several sections of the gastrointestinal tract in the pathological process at the same time, as well as the addition of extraintestinal manifestations that can be considered as independent nosological forms. One of the most severe skin lesions in Crohn's disease is pyodermagangrenosum — progressive skin necrosis that occurs against the background of systemic pathology and is characterized by the formation of deep ulcers with purulent-necrotic discharge, often associated with diseases of the internal organs.

Objective. The aim of the work is to analyze a diagnostically complex clinical case from real medical practice, when Crohn's disease was detected after the onset of pyodermagangrenosum.

Materials and methods. The article describes a clinical case with Crohn's disease and pyodermagangrenosum, which is an extraintestinal symptom associated with the activity of inflammatory bowel disease. A feature of this case is the onset of the disease with skin lesions against the background of the absence of pathognomonic gastrointestinal symptoms at the onset of the disease. To establish the diagnosis, the patient underwent a comprehensive examination, including laboratory and endoscopic (esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy with examination of the terminal ileum), diagnostics, X-ray examination (tubeless enterography) and morphological verification (biopsy of the skin and intestines).

Conclusion. Our clinical observation shows the importance of careful history taking (episodes of recurring abdominal pain, intermittent diarrhea) and the need for timely examination of the intestine in unclear cases. The clinical case also demonstrates the importance of a multidisciplinary approach and continuity between doctors of various specialties in the diagnosis of Crohn's disease. Timely diagnosis of this disease and adequate treatment make it possible to achieve clinical, endoscopic and histological remission, avoid complications, maintain patients' ability to work and improve the quality of life of patients.

Keywords: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, pyodermagangrenosum, Crohn's disease, diagnosis, clinical case.

For citation: Fatenkov O. V., Pirogova Yu. Yu., Konnov P. E., Arsenyeva A. A., Orlov E. V. Pyoderma gangrenosum as a clinical debut of Crohn's disease (clinical case). *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 82-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.011>

Conflict of interests. Not declared.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Язвенный колит и болезнь Крона (БК) по уровню заболеваемости и распространенности уступают другим гастроэнтерологическим нозологиям, но по тяжести течения, частоте осложнений, инвалидизации и летальности во всем мире занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [1, 2]. В связи с этим особенно важна ранняя диагностика ВЗК, позволяющая своевременно назначить необходимое лечение, что существенно улучшает прогноз заболевания и качество жизни

пациентов, снижает риски осложнений и летальных исходов.

Несмотря на значительные достижения в изучении ВЗК, диагностика БК все еще остается сложной комплексной задачей. Длительность установления диагноза для БК может варьировать от нескольких недель до 2 лет и более [2]. Сложность выявления БК подтверждает тот факт, что до сих пор не существует единого «золотого стандарта» диагностики.

В настоящее время для верификации достоверного диагноза БК используют общепризнанные критерии J. Lennard-Jones [1, 2]:

1. Поражение от полости рта до анального канала — хроническое гранулематозное поражение слизистой оболоч-

ки губ или щек, пилорoduodenальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение.

2. Прерывистый характер поражения.

3. Трансмуральный характер поражения — язвы-трещины, абсцессы, свищи.

4. Фиброз — стриктуры.

5. Лимфоидная ткань (гистология) — афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления.

6. Муцин (гистология) — нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

7. Наличие эпителиоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии трех любых признаков или при обнаружении гранулемы

в сочетании с любым другим признаком. Диагноз должен быть подтвержден эндоскопическим и морфологическим методами и/или эндоскопическим и лучевым методами диагностики.

Клинические проявления БК многообразны, зависят от локализации патологического процесса и глубины поражения кишечной стенки. Основными симптомами, при которых врачу необходимо заподозрить БК, являются хроническая диарея (более 6 недель, патологические примеси в стуле у 50% пациентов), боль в животе, необъяснимая анемия, интоксикация, необъяснимая лихорадка, снижение массы тела, наружные свищи, кишечная непроходимость (стриктуры), длительно незаживающие анальные трещины, свищи прямой кишки, инфильтрат брюшной полости.

Дополнительную сложность в диагностику БК вносят внекишечные проявления (ВКП) [1, 3]. Все ВКП разделяют на три основные группы:

1. Связанные с активностью ВЗК (купируются после адекватного лечения и уменьшения интенсивности воспаления в кишечнике). К ним относятся артропатии (артралгии, артриты), поражения кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, ГП), слизистых (афтозный стоматит) и глаз (эписклерит, увеит, иридоциклит).

2. Не связанные с активностью ВЗК (ассоциированные заболевания, не зависят от течения ВЗК). К ним относятся периферическая артропатия (полиартикулярный артрит, поражающий мелкие суставы рук), анкилозирующий спондилит (сacroилеит), первичный склерозирующий холангит, псориаз.

3. Обусловленные длительным воспалением, метаболическими нарушениями и побочными эффектами лекарственных препаратов: остеопороз, холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз, тромбоэмболия, амилоидоз, сепсис.

У некоторых больных ВКП появляются раньше типичной кишечной симптоматики и могут рассматриваться врачами как самостоятельные нозологические формы. Такие пациенты могут длительно наблюдаться и лечиться с незначительным клиническим эффектом у ревматологов, дерматологов, ортопедов, окулистов [3].

По литературным данным, до 50% пациентов с ВЗК имеют по крайней мере одно ВКП [4, 5]. Вероятность развития ВКП возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания, а также у пациентов с уже имеющимися ВКП [4, 5]. ВКП более характерны для БК, встречаются у 25-40% больных, особенно при поражении толстой кишки [1, 5].

Одним из наиболее сложных и тяжелых ВКП является поражение кожи — гангренозная пиодермия ГП (*pyoderma gangrenosum*) [6]. Изменения кожи при ВЗК объясняются общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерферона гамма (ИФН-γ), синтезируемых Th1-лимфоцитами, ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемых Th2-лимфоцитами, и ИЛ-17 — Th17-лимфоцитами. Нередко поражение кожи предшествует манифестации кишечной симптоматики или возникает параллельно с кишечными проявлениями [6, 7].

ГП — удивительное и малопонятное заболевание, которое может быть идиопатическим, но все же чаще его развитие связывают с лежащими в основе лимфопролиферативными или аутоиммунными расстройствами. Это стерильный воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся рецидивирующими болезненными язвами с подрывными сиреневатыми краями и окружающей эритемой [7, 8]. Впервые описание данного заболевания представил французский дерматолог L. Brocq в 1916 г. под названием «*phagedenisme geometrique*». Термин «*pyoderma gangrenosum*» ввели американские дерматологи A. Brunsting, W. Goeckerman и P. O'Leary в 1930 г. [9]. Исторически сложившееся название сохраняется до настоящего времени и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией [9, 10].

Этиология ГП неизвестна, а патогенез малоизучен. Преобладание нейтрофильных инфильтратов в сформированных очагах ГП стало причиной отнесения этого заболевания к числу нейтрофильных дерматозов. В настоящее время на основании обнаружения ряда генетических мутаций нейтрофилопосредованные дерматозы, включая ГП, рассматриваются как спектр поли-

генных аутовоспалительных состояний. Идиопатический характер 25-50% всех случаев ГП лишь свидетельствует о сложности поисков первопричины и необходимости проведения скрининга с целью выявления соматических заболеваний внутренних органов, в том числе злокачественных [9, 10]. ГП является редким заболеванием, которое ежегодно диагностируется у 1-3 из 100 000 человек.

В связи с редкостью данной нозологии приводим наше наблюдение случая ГП, которая оказалась первым и доминирующим клиническим проявлением БК. Пациентка первоначально была госпитализирована в отделение дерматовенерологии, а затем продолжала обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении.

Под нашим наблюдением в отделении дерматовенерологии клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Самарский государственный медицинский университет» (ФГБОУ СамГМУ) Минздрава России с 26.01.2022 по 09.02.2022 г. находилась пациентка А., 43 лет, со следующим диагнозом:

Основной: L88 Гангренозная пиодермия.

Сопутствующие заболевания:

K80.1 — Желчнокаменная болезнь;

K81.1 — Хронический калькулезный холецистит, ремиссия;

K52.3 — Хронический колит, неуточненный, обострение;

D50.8 — Хроническая анемия железодефицитная средней степени тяжести.

Поступила с жалобами на язвенный дефект на правой голени, резкую боль в очаге поражения, повышение температуры тела до 38,8 °С.

Из анамнеза заболевания: больной себя считает с мая 2021 г., когда впервые стала отмечать периодическое появление узловато-кистозных высыпаний на разных участках тела (болезненные узлы на правой щеке и правой голени). Обратилась к стоматологу, проводилось хирургическое вскрытие узла и системная антибактериальная терапия, с улучшением. В июле на коже правой голени появилась язва, обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «Пиодермия» и назначено лечение мазью, содержащей гидрокортизон (1%) + окситетра-

циклин (3%), с временным улучшением (снижение воспаления с неполной эпителизацией). Вскоре (через 3 недели) появились новые язвенные дефекты, повторно обратилась к дерматологу. Было назначено лечение: комбинированный крем с глюкокортикоидом (ГК) 2 раза в сутки, с незначительным эффектом, затем мазь метилпреднизолона ацепонат (1 раз в сутки на очаги), после применения которой отмечала незначительное временное улучшение.

В августе 2021 г. состояние вновь ухудшилось, стала отмечать появление новых очагов на голених, обратилась к дерматовенерологу в кожно-венерологический диспансер, где было назначено лечение системными антибиотиками, мазью на основе фузидовой кислоты, без особого эффекта.

В декабре 2021 г. появились резкие боли в правой голени, язвенные дефекты слились и стали быстро расти по площади. Была госпитализирована в хирургическое отделение городской больницы № 8 г. Самара. Поставлен диагноз: «Некротическая рана, гангренозная пиодермия правой голени». Получала имипенем, диуретики, антигистаминные препараты, пентоксифиллин. В связи с неэффективностью проводимой терапии направлена на стационарное лечение в отделение

дерматовенерологии клиник ФГБОУ СамГМУ Минздрава России.

Объективно: процесс носит остро-воспалительный характер, занимает кожу переднебоковой поверхности правой голени. Процесс представлен сливающимися глубокими язвенными дефектами неправильной формы, резко болезненными. Правая голень увеличена в объеме, отечная, на поверхности язв наблюдаются вялые грануляции, покрытые гнойно-некротическим налетом. По периферии язвенных дефектов имеются ободки воспаления синюшно-красного цвета, с явлениями некроза. В области латерального края язвы — атрофический рубец неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией (на месте прежних зарубцевавшихся язв). Субъективно беспокоит болезненность, особенно по периферии язвенного дефекта (рис. 1).

Наследственность не отягощена.

Аллергологический анамнез: больная отмечает появление сыпи на лице, сопровождающейся зудом, после приема цитрусовых.

Результаты обследования

Общеклинический анализ крови (ОАК). Выявлен нейтрофильный лейкоцитоз до $15,75 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула: палочкоядер-

ные — 6% (1-5%), сегментоядерные — 76% (43-71%), эозинофилы — 0% (0-5%), лимфоциты — 16% (17-38%), моноциты — 2% (3-12%), гемоглобин — 92 г/л (110-160 г/л), эритроциты $3,74 \times 10^{12}/\text{л}$ ($4,1-5,2 \times 10^{12}/\text{л}$), средний объем эритроцитов — 74,6 мкм³ (78-98 мкм³), тромбоциты — $697 \times 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов по Панченкову — 28 мм/час (0-15 мм/час).

Общий анализ мочи (ОАМ): удельный вес — 1010, pH — 6,71, белок, глюкоза и кетоны отсутствуют, лейкоциты — 3-4 в поле зрения, эпителий — 1-2 в поле зрения, слизь есть.

Биохимический анализ крови (БАК): общий белок — 62 г/л (65-87 г/л), глюкоза — 4,32 ммоль/л (3,33-5,89 ммоль/л), билирубин общий — 12,6 мкмоль/л (3,4-20,5 мкмоль/л), мочевины — 5,7 ммоль/л (2,0-8,3 ммоль/л), креатинин — 66 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 43,2 Ед/л (0-32,0 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 20,5 Ед/л (0-40 Ед/л), железо — 4,9 мкмоль/л (9-22 мкмоль/л), С-реактивный белок (СРБ) — 54 мг/л (0-5,0 мг/л).

Антитела к вирусу иммунодефицита человека 1-го, 2-го типа не обнаружены. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), суммарные специфические иммуноглобулины классов IgM и IgG к белкам вируса гепатита С (антиHCVsum) отрицательные. Комплекс серологических реакций на сифилис отрицательный.

Рентгенография легких: органы грудной клетки в пределах нормы.

Результаты гистологического исследования от 28.01.2022: картина псевдоэпителиоматозной гиперплазии с образованием синусового хода и палисадных гранул на фоне очагов дермальных нейтрофильных абсцессов.

Установлен клинический диагноз: «Основное заболевание — гангренозная пиодермия, сопутствующие — хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Хронический колит, неуточненный, обострение».

На основании клиники и результатов гистологии направлена на консультацию к гастроэнтерологу, поставившему предварительный диагноз: «ВЗК. БК с внекишечными проявлениями?».



Рис. 1. До лечения [предоставлено авторами] / Before treatment [provided by the authors]



Рис. 2. Через 2 недели лечения [предоставлено авторами] / After 2 weeks of treatment [provided by the authors]

Была рекомендована госпитализация в гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Проведено лечение: глюкокортико-стероидная терапия (преднизолон в суммарной дозе 70 мг в сутки, из них 40 мг — в таблетированном виде и 30 мг — внутримышечно в течение 2 недель, затем только в таблетках 40 мг в сутки со снижением дозы по схеме), антибактериальная терапия (цефтриаксон — 1,0 № 14), нестероидные противовоспалительные средства (нимесулид — 100 мг дважды в день, кетопрофен — 2 мл внутримышечно 1 раз в день), наружные средства — комбинированные препараты офлоксацин, Метилурацил, мазь лидокаина гидрохлорида — 1 раз в сутки на язву, по краю язвы — крем бетаметазона с фузидовой кислотой — 2 раза в сутки 14 дней.

На фоне лечения у пациентки на 3-й день исчезло мокнутие, уменьшилась эритема; на 5-7 день стал меньше беспокоить болевой синдром, корочки сохли, и часть из них отпала, значительная поврежденная поверхность кожи очистилась от некротического струпа. На 14-й день лечения на коже сохранялись явления поствоспалительной эритемы, язва постепенно рубцуется, оставляя за собой гиперпигментацию по периферии очага (рис. 2). Новых высыпаний не отмечено.

С 10.02.2022 по 22.02.2022 г. больная А. находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиник СамГМУ. При тщательном расспросе обнаружилось, что пациентку беспокоят умеренные боли ноющего характера в левых отделах мезо- и гипогастрия, вздутие живота, периодические (до 3 раз в неделю) болезненные позывы к дефекации, нарушения стула — чередование запора до 4 дней с последующей двух-трехдневной диареей (стул до 4-5 раз в день с примесью алой крови и слизи в незначительном количестве). Следует отметить, что сама пациентка не обращала внимания на вышеописанные клинические проявления, поскольку в большей степени ее беспокоили изменения кожи правой голени.

Из анамнеза заболевания: с подросткового возраста отмечает склонность к запору, стул 1 раз в 2-3 дня, старалась его регулировать диетой. В 2019 г. появились периодические ноющие боли в левых нижних отделах живота, паци-

ентка самостоятельно сдала ОАК, выявлена ЖДА легкой степени. За медицинской помощью не обращалась. В 2020 г. на фоне сохраняющихся умеренных абдоминальных болей изменился характер стула, привычные запоры чередовались с неоформленным стулом до 4 раз в сутки, периодически с примесью слизи и алой крови в незначительном количестве. Длительность диареи не превышала 3 дней, купировалась приемом адсорбентов. За медицинской помощью пациентка не обращалась, поскольку указанные симптомы не нарушали качество ее жизни и трудоспособность. Изменения стула она связывала с погрешностями в диете и стрессом, периодическое присутствие крови в кале объясняла обострением геморроя. С начала 2021 г. появились болезненные позывы к дефекации, чаще стали повторяться эпизоды диареи. В медицинские учреждения не обращалась, не обследовалась. С мая 2021 г. появилось поражение кожи правой голени. Подробный анамнез изложен выше, в описании госпитализации в дерматовенерологическое отделение. В феврале 2022 г. впервые осмотрена гастроэнтерологом, поставившим предварительный диагноз «ВЗК. БК с внекишечными проявлениями?» и рекомендовавшим для уточнения диагноза госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение.

Из анамнеза жизни следует отметить отсутствие вредных привычек и профессиональных вредностей (офисная работа), наследственность неотягощена.

При физикальном осмотре: общее состояние ближе к удовлетворительному; температура тела — 36,8 °С, кожные покровы чистые, обычной окраски. На передней поверхности правой голени имеется поверхностный дефект кожи размерами 5 × 4 см с очагом неяркой гиперемии вокруг него. Лимфоузлы не увеличены. Рост — 170 см, вес — 65 кг, индекс массы тела — 22,5 кг/м². Язык влажный, умеренно обложен беловатым налетом. Дыхание везикулярное. Тоны сердца тихие, ритмичные. Артериальное давление — 115/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 82 удара в минуту. Живот мягкий, болезненный в мезо- и гипогастрии слева, умеренно болезненный в правых отделах гипогастрия. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.

Составлен план обследования: ОАК с лейкоцитарной формулой, ОАМ, БАК — общий белок, альбумин, амилаза, липаза, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, калий, железо, СРБ; исследование гемостаза, общий анализ кала, кал на яйца гельминтов и токсины А и В *Clostridium difficile*; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки, с биопсией, беззондовая энтерография.

Назначено лечение: внутривенно капельно — метронидазол (0,5% — 100,0), преднизолон — 60 мг/сут; внутримышечно — дротаверин 2% (2 мл), железа (III) гидроксид полимальтозат — 100 мг; внутрь — месалазин (суточная доза — 4,0 г), рабепразол — 10 мг.

Результаты лабораторного обследования. В ОАК выявлен умеренный лейкоцитоз — $12,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $4,4-11,3 \times 10^9/\text{л}$) без патологических изменений лейкоцитарной формулы (ранее в дерматовенерологическом отделении лейкоциты крови были $15,75 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево), гипохромная микроцитарная анемия легкой степени — гемоглобин 96 г/л (123-153 г/л), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 24 пг (27,1-33), средний объем эритроцита — 79 фл (82,4-98,8). ОАМ без особенностей. В БАК отмечалась умеренная гипопропротеинемия: общий белок — 59,0 г/л (65-87 г/л), альбумин — 35,2 г/л (35-52 г/л), повышение СРБ — 6,5 мг/л (норма — 0-5,0 мг/л, в дерматовенерологическом отделении — 54 мг/л), сидеропения в виде снижения железа до 4,7 мкмоль/л (9-22 мкмоль/л). Остальные показатели — в пределах нормы: общий билирубин — 7,4 мкмоль/л (3,4-20,5 мкмоль/л), АлАТ — 26,5 Ед/л (0-32,0 Ед/л), АсАТ — 21,9 Ед/л (0-0 Ед/л), ГГТ — 22 Ед/л (7-32 Ед/л), ЩФ — 46 Ед/л (35-104 Ед/л), амилаза — 43,4 Ед/л (28-100 Ед/л), липаза — 27,4 Ед/л (13-60 Ед/л), глюкоза — 4,8 ммоль/л (3,33-5,89 ммоль/л), холестерин — 5,1 ммоль/л (2,8-6,2 ммоль/л), мочевины — 4,9 ммоль/л (2,0-8,3 ммоль/л), креатинин — 45,3 мкмоль/л (44-80 мкмоль/л), калий — 4,8 ммоль/л (3,6-6,1 ммоль/л).

Исследование гемостаза: повышение фибриногена — 6,3 г/л (2–4 г/л), протромбиновый индекс — 89% (70–120%), активированное частичное тромбопластиновое время — 36 секунд (28–40 сек).

Общий анализ кала: светло-коричневый, неоформленный, мышечные волокна переваренные (+), мышечные волокна непереваренные (+), лейкоциты — 3–5 в поле зрения, эритроциты — 3–4 в поле зрения, слизь (+++); реакция на скрытую кровь положительная. Яйца гельминтов, паразиты и их яйца, токсины А и В *Clostridium difficile* в кале не обнаружены.

Результаты инструментального обследования

ЭГДС — поверхностный гастрит.

УЗИ органов брюшной полости — УЗ-признаки ЖКБ, холецистита.

Колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (на расстоянии 5 см от илеоцекального клапана) — на осмотренном участке подвздошной кишки патологии не обнаружено, выявлено сегментарное поражение нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишок, слизистая указанных отделов очагово и диффузно гиперемирована, отечная, с множественными точечными и линейными (в прямой кишке) эрозиями с шероховатой поверхностью. В остальных отделах толстой кишки патологии не выявлено. Эндоскопическая картина может соответствовать БК.

Гистология (5 фрагментов) — фрагменты слизистой толстой кишки с нарушением архитектоники крипт с участками изъязвления с разрастанием в подлежащей зоне грануляционной ткани, участками фибромышечной гиперплазии стромы, плотной диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки с примесью эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов в строме, стенке и просвете крипт (криптит, крипт-абсцессы). Морфологическая картина хронического ВЗК высокой степени активности.

Беззондовая энтерография — тонкая кишка на всем протяжении проходима, стойких сужений и расширений просвета, изменений рельефа слизистой до терминального отдела подвздошной кишки не выявлено. В терминальном отделе подвздошной кишки определяется деформация рельефа слизистой, оттеснение

петель, деформация купола слепой кишки. Рентгенологическая картина терминального илеита, при наличии соответствующей клинической картины нельзя исключить БК.

Таким образом, у пациентки были выявлены желудочно-кишечные симптомы (боли в животе, нарушения стула, гематохезия) в сочетании с поражением кожи — ГП, а также признаки системного воспаления (лейкоцитоз, повышенные показатели СРБ и фибриногена), ЖДА, поражение тонкой кишки (терминальный отдел подвздошной) и толстой (нисходящий отдел ободочной, сигмовидная и прямая) прерывистого характера, по результатам биопсии определяются морфологические признаки ВЗК; после лабораторного обследования исключен инфекционный генез изменений кишки.

Установлен клинический диагноз: «БК — илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной, сигмовидной, нисходящей ободочной и прямой кишок, нестриктурирующая непенетрирующая форма, среднетяжелая атака, острое течение с внекишечными проявлениями — ГП. Хроническая ЖДА смешанного генеза, легкой степени. Хронический гастрит, поверхностный, обострение. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия».

К назначенному ранее лечению (глюкокортикостероиды, месалазин, ингибиторы протонной помпы, препараты железа, спазмолитики) был добавлен азатиоприн (2 мг/кг). Также пациентка наблюдалась дерматовенерологом, получала необходимую наружную терапию. На фоне комплексного лечения отмечена положительная клинико-лабораторная динамика — купирование болей в животе, тенденция к нормализации стула (1–2 раза в сутки, отсутствие патологических примесей в кале), заживление дефекта на правой голени, нормализация показателей лейкоцитов крови, СРБ и фибриногена. Пациентка была выписана из гастроэнтерологического отделения 22 февраля в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога и дерматолога, продолжить прием преднизолона по стандартной схеме с постепенным снижением дозы до полной отмены, азатиоприна — 100 мг в сутки, месалазина —

4,0 г в сутки, а также рабепразола и препаратов железа.

В представленном клиническом наблюдении с момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза БК прошло около полутора лет. Ввиду отсутствия характерных патогномоничных желудочно-кишечных проявлений и малосимптомного (стертого) течения болезни пациентка не обращалась за медицинской помощью, и обследования кишечника не проводилось. Диагностика заболевания началась после яркого клинического дебюта ВКП — гангренозной пиодермии, в результате чего больная была направлена дерматологами на консультацию к гастроэнтерологу. Клинический случай подтверждает важность мультидисциплинарного подхода и преемственности между врачами различных специальностей в диагностике БК. ■

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Литература/References

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых, 2020. Колопроктология. 2020; 2 (19): 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults, 2020. Coloproktologiya. 2020; 2 (19): 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. (In Russ.)]
2. Головенко О. В., Хомерики С. Г., Иванова Е. В. и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017. 180 с. [Golovenko O. V., Khomeriki S. G., Ivanova E. V. and others. Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. Principles of modern therapy. M.: Prima Print, 2017. 180 p. (In Russ.)]
3. Фатенков О. В., Пирогова Ю. Ю., Туми М. М., Юрченко И. Н. Особенности внекишечных проявлений язвенного колита и болезни Крона. Дневник казанской медицинской школы. 2019; III (XX): 55–58. [Fatenkov O. V., Pirogova Yu. Yu., Tumi M. M., Yurchenko I. N. Features of extraintestinal

- manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Diary of the Kazan Medical School*. 2019; III (XX): 55-58. (In Russ.)]
4. The first european evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis*. 2016; 10 (3): 239-264.
 5. Кудишина М. М., Козлова И. В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2019; (18): 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58. [Kudishina M. M., Kozlova I. V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; (18): 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58. (In Russ.)]
 6. Адашкевич В. П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603-608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054. [Adaskevich V. P. Gangrenous pyoderma: the current state of the problem. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603-608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054. (In Russ.)]
 7. Александров Т. Л., Халиф И. Л., Халиф А. Ю., Хисматуллина З. Р., Шапина М. В. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020; (5): 114-119. DOI: 10.21518/2079-701X2020-5-114-119. [Aleksandrov T. L., Halif I. L., Halif A. Yu., Khismatullina Z. R., Shapina M. V. Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review. *Meditinskii sovet*. 2020; (5): 114-119. DOI: 10.21518/2079-701X2020-5-114-119. (In Russ.)]
 8. Грабовская О. В., Теплюк Н. П., Кусраева Д. Т., Варшавский В. А. Случай клинического наблюдения гангренозной пиодермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22 (5-6): 161-166. DOI: 10.1016/s0363-5023(88)80061-3. [Grabovskaya O. V., Teplyuk N. P., Kusraeva D. T., Varshavsky V. A. A case of clinical observation of pyoderma gangrenosum. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2019; 22 (5-6): 161-166. DOI: 10.1016/s0363-5023(88)80061-3. (In Russ.)]
 9. Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилкрест Б. А., Паллер Э. С., Леффел Д. Д., Вольф К., ред. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2016. Т. 2: 382-419. DOI: 10.17116/klinderma20221061744.

- [Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilcrest B. A., Paller E. S., Leffel D. D., Wolf C., eds. *Fitzpatrick's dermatology in clinical practice*. Per. from English. Moscow: Panfilov Publishing House; 2016. Vol. 2: 382-419. DOI: 10.17116/klinderma20221061744. (In Russ.)]
10. Marzano A. V., Ortega-Loayza A. G., Heath M., Morse D., Genovese G., Cugno M. Mechanisms of inflammation in neutrophil-mediated skin diseases. *Front. Immunol*. 2019; 10: 1059. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01059.

Сведения об авторах:

Фатенков Олег Вениаминович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; o.v.fatenkov@samsmu.ru

Пирогова Юлия Юрьевна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; yu.yu.pirogova@samsmu.ru

Коннов Павел Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, заведующий отделением дерматовенерологии Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; p.e.konnov@samsmu.ru

Арсеньева Антонина Александровна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; a.a.arseneva@samsmu.ru

Орлов Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; e.v.orlov@samsmu.ru

Information about the authors:

Oleg V. Fatenkov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Faculty therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; o.v.fatenkov@samsmu.ru

Yuliya Yu. Pirogova, MD, the Head of the gastroenterological department of Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; yu.yu.pirogova@samsmu.ru

Pavel E. Konnov, MD, Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Head of the Department of Dermovenereology of Clinics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; p.e.konnov@samsmu.ru

Antonina A. Arsenyeva, MD, Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru

Evgeniy V. Orlov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; e.v.orlov@samsmu.ru

Поступила/Received 25.04.2023

Поступила после рецензирования/Revised 10.05.2023

Принята в печать/Accepted 26.05.2023

Прогнозирование и профилактика ишемического инсульта у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма с использованием приложения для смартфонов

Т. И. Дутова, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

Бюджетное учреждение Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23

Резюме

Введение. Ежегодно заболеваемость ишемическим инсультом в Российской Федерации неуклонно растет, часто поражая лиц трудоспособного возраста. В молодом возрасте традиционные причины инсульта встречаются значительно реже, чем в общей популяции. Группу молодых пациентов, перенесших ишемический инсульт, необходимо обеспечить расширенным медицинским обследованием с включением методов генотипирования, цель которых – разработка персонализированных мер первичной и вторичной профилактики.

Цель работы. Использовать разработанное нами программное обеспечение для мобильных устройств, позволяющее рассчитывать риск возникновения ишемического инсульта с учетом генетической предрасположенности пациента, разработать схему профилактики заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. Первую группу составили пациенты с ишемическим инсультом ($n = 180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст – $33,4 \pm 6,57$ года, в том числе 38 пациентов испытали повторный ишемический инсульт). Вторая группа – пациенты с ишемическим инсультом ($n = 50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст – $73,4 \pm 8,24$ года). Группу контроля (третья группа) составили практически здоровые люди ($n = 50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст – $31,5 \pm 5,82$ года). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови на наличие генетической предрасположенности к тромбофилии, фармакогенетические исследования.

Результаты. Разработанная программа для операционной системы Android «Прогнозирование и индивидуализированная профилактика ишемического инсульта» внесена в реестр программ для ЭВМ 21 октября 2020 г. под регистрационным номером 2020663019. Программа позволяет рассчитывать риск возникновения ишемического инсульта, а также коэффициент прогнозирования риска его повторного развития в зависимости от полученных анализов ДНК на наличие генетической предрасположенности к сосудистым катастрофам. Применяя свою разработку, мы осуществили новый подход к вторичной профилактике у пациентов, переживших инсульт.

Заключение. Использование устройств дистанционного мониторинга может радикально помочь в реализации индивидуально подобранных программ профилактики ишемического инсульта. Генетический паспорт пациента позволит осуществить возможность проведения адекватной патогенетической терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, генетический полиморфизм, программное обеспечение для мобильных устройств, смартфон, ген.

Для цитирования: Дутова Т. И. Прогнозирование и профилактика ишемического инсульта у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма с использованием приложения для смартфонов. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 89–96. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.012>

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

Prediction and prevention of ischemic stroke in young people depending on genetic polymorphism using a smartphone application

Tatyana I. Dutova, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065

Abstract

Background. Every year, the incidence of ischemic stroke (IS) in the Russian Federation is steadily increasing, often affecting people of employable age. At a young age, the typical causes of stroke are much less common than in the general population. A group of young patients suffered from ischemic stroke (IS) needs to be provided with an extended medical examination involving genotyping methods aimed at the development of personalized measures of primary and secondary prevention.

Objective. To use our software developed for mobile devices, which allows us to calculate the risk of IS taking into account the genetic predisposition of the patient thereby to develop a scheme for the pathology prevention.

Materials and methods. The genetic, clinical and laboratory results of 280 patients examination have been analyzed. Group I consisted of patients with IS ($n = 180$) aged 22 to 45 years (mean age 33.4 ± 6.57 , including 38 patients who experienced recurrent IS. Group II included patients with IS ($n = 50$) aged 52 to 100 years (mean age 73.4 ± 8.24 years). Group III, the control one, consisted of apparently healthy individuals ($n = 50$) aged 20 to 43 years (mean age 31.5 ± 5.82 years). All patients underwent computed tomography of the brain, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, and echocardiography. Pharmacogenetic investigations as well as venous blood tests were once performed in all the subjects to reveal a genetic predisposition to thrombophilia.

Results. The programme for the Android operating system has been designed which allows calculating the risk of IS development as well as the risk predicting coefficient of the recurrent IS, on the basis of the DNA tests obtained to reveal a genetic predisposition to so called 'vascular catastrophes' (21.10.2020 the programme 'Prediction and individualized prevention of ischemic stroke' was included in the register of computer programmes, registration No. 2020663019). Applying our product, we have implemented a new approach to the secondary prevention in stroke survivors.

Conclusion. The use of remote monitoring devices can dramatically help in the implementation of tailor-made IS prevention programmes. The genetic passport of the patient will make it possible to carry out an adequate pathogenetic therapy and prevention of acute cerebral circulation disorders.

Keywords: ischemic stroke, young age, genetic polymorphism, software for mobile devices, smartphone, gene.

For citation: Dutova T. I. Prediction and prevention of ischemic stroke in young people depending on genetic polymorphism using a smartphone application. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 89-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.012>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время нет сомнений в том, что в развитии многофакторной патологии принимают участие как негенетические факторы (или неблагоприятные факторы образа жизни), так и генетические факторы риска, или полиморфные (функциональные) аллели генов-кандидатов (генов предрасположенности). В клинической практике их поиск осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности, или генов-кандидатов. В основе молекулярно-генетического исследования лежит выявление мутаций и полиморфизмов генов, ассоциированных с риском того или иного заболевания.

Выявление генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупредить его развитие или отодвинуть

сроки манифестации. Так, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к гиперхолестеринемиям и дисфункции эндотелия, дает возможность проводить патогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности эндотелиальную дисфункцию, или выбирать иную, адекватную данному случаю тактику ведения больного [1].

Ежегодно заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в РФ неуклонно растет, часто поражая людей трудоспособного возраста [2]. У молодых традиционные причины инсульта встречаются значительно реже, чем в общей популяции [3-6]. Самостоятельное значение в формировании тромбофилических состояний имеют нарушения в системе метионин-гомоцистеинового обмена, приводящие к гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая по данным литературы признана независимым фактором риска развития тромбозов

и атеросклероза [7]. Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) может быть обусловлено генетическими факторами. Наиболее распространенным ферментным дефектом, который связан с повышением уровня ГЦ, является мутация гена, кодирующего метилен-тетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), а также метионинсинтазу (MTR) и редуктазу MTR (MTRR), участвующих в фолатном цикле и метаболизме ГЦ [7, 8]. Частота тромбозов у пациентов с наследственной тромбофилией различна и зависит от конкретного генотипа, наличия других генетических изменений и экологических факторов [9]. Исследование патологических полиморфизмов генов, контролирующих запуск тромбообразования, позволит разработать способы индивидуализированной профилактики и лечения ИИ.

Цель исследования — использовать разработанное нами программное обеспечение для мобильных устройств,

позволяющее рассчитать риск возникновения ИИ с учетом генетической предрасположенности пациента, разработать схему профилактики заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 с 2015 по 2021 г. (в течение 6 лет). Для отбора пациентов были разработаны соответствующие критерии.

Критерии включения: возраст от 18 до 100 лет; клинически подтвержденный диагноз «Инфаркт мозга» (МКБ-10 – I63); информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: общесоматические заболевания в стадии обострения, онкологическая патология.

В соответствии с данными критериями в исследование вошли 280 пациентов от 18 до 100 лет. В зависимости от возраста установления клинического диагноза ИИ всех их распределили по группам. Группу I составили пациенты с ИИ ($n = 180$) в возрасте от 22 до 45 лет, средний возраст – $33,4 \pm 6,57$ года, в том числе 38 пациентов (21,1%) испытали повторный ИИ. Группа II – пациенты с ИИ ($n = 50$) в возрасте

от 52 до 100 лет (средний возраст – $73,4 \pm 8,24$ года).

Группу контроля (группа III) составили практически здоровые люди ($n = 50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст – $31,5 \pm 5,82$ года).

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга на компьютерном томографе Revolution EVO (64 среза).

Анализ крови для выявления патологических генетических полиморфизмов, фармакогенетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции выполнялись в Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО «ДНК-технология», на амплификаторе с оптическим модулем CFX96 от «Bio-Rad» и «Хеликс» (Воронеж). Тяжесть клинического течения оценивалась по шкале NIHSS.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инно-

вационного конкурса» (УМНИК 2019, 2015 годы).

Результаты

Разработанная нами программа «Прогнозирование и индивидуализированная профилактика ишемического инсульта» для операционной системы Android 21 октября 2020 г. внесена в реестр программ для ЭВМ под регистрационным номером 2020663019. Программа позволяет рассчитывать риск возникновения ИИ, а также коэффициент прогнозирования риска его повторного развития в зависимости от полученных анализов ДНК на наличие генетической предрасположенности к сосудистым катастрофам. Пользователь с помощью интерфейса задает значения параметров, происходит расчет коэффициента прогнозирования, результат отображается на экране смартфона.

В первой вкладке отображаются панели для введения анкетных данных пациента – пол, паспортный и биологический возраст, метаболический статус, а именно уровень глюкозы, холестерина и ГЦ (рис. 1).

Во второй вкладке отображаются гены, контролирующие уровень ГЦ, с возможностью ввести результат полученного генотипа конкретного пациента (рис. 2).

Рис. 1. Скриншот вкладки 1 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 1 [provided by the author]

Рис. 2. Скриншот вкладки 2 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 2 [provided by the author]

Рис. 3. Скриншот вкладки 3 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 3 [provided by the author]

Рис. 4. Скриншот вкладки 4 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 4 [provided by the author]

Рис. 5. Скриншот вкладки 5 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 5 [provided by the author]

Рис. 6. Скриншот вкладки 6 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 6 [provided by the author]

Рис. 7. Скриншот вкладки 7 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 7 [provided by the author]

Рис. 8. Скриншот вкладки 8 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 8 [provided by the author]

Рис. 9. Скриншот вкладки 9 [предоставлено автором] / Screenshot of tab 9 [provided by the author]

В третьей вкладке отображается наличие или отсутствие сопутствующей патологии и далее рассчитывается суммарный риск ИИ (рис. 3).

В четвертой вкладке отображаются гены, контролируемые уровнем иммунного ответа с возможностью введения

результата полученного генотипа конкретного пациента (рис. 4).

В пятой вкладке отображается риск ИИ (рис. 5).

В шестой вкладке отображаются гены, контролируемые тонусом сосудов с возможностью введения результата

полученного генотипа конкретного пациента (рис. 6).

В седьмой вкладке отображается риск возникновения ИИ в зависимости от полученных данных (рис. 7).

В восьмой вкладке отображаются гены, контролируемые систему гемо-



Рис. 10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ [предоставлено автором] / Certificate of state registration of a computer program [provided by the author]

стаза с возможностью введения результата полученного генотипа конкретного пациента (рис. 8).

В девятой вкладке отображается риск возникновения ИИ в зависимости от полученных данных (рис. 9).

21 октября 2020 г. программа «Прогнозирование и индивидуализированная профилактика ишемического инсульта» внесена в реестр программ для ЭВМ под регистрационным номером № 2020663019 (рис. 10).

Изначально программистами был задан диапазон — величина риска ИИ в абсолютных цифрах от 0 до 4. Произвести расчеты в приложении можно разными способами: отдельно вклад группы определенных генов, изолированно — одного гена и суммарно — значение всех генов в зависимости от имеющихся анализов ДНК пациента. При проведении расчетов в мобильном приложении самый высокий риск ИИ в молодом возрасте прогнозируют патологические аллели на уровне генов иммунного ответа (3,9). Риск возникновения ИИ на уровне генов, контролируемых ГГЦ, — 2,9. Риск возникновения ИИ на уровне генов, контролируемых тонус сосудов, — 2,9. Риск возникновения ИИ на уровне генов, контролируемых систему гемостаза, — 3,2.

Клинический пример

Пациент Е., 23 года. Жалобы на момент осмотра не предъявляет.

По данным медицинской документации от 2017 г.

Анамнез заболевания. Заболел остро — на фоне полного здоровья внезапно ослабели левые конечности. Поступил в порядке срочной помощи в Первичный сосудистый центр.

Анамнез жизни. Считал себя полностью здоровым.

В неврологическом статусе. Уровень бодрствования — ясное сознание, ориентирован в себе, месте и времени. Речь сохранена. Менингеальных знаков нет. Зрачки — D = S, прямая и содружественная реакции на свет сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма, диплопии

Таблица 1
Результаты анализа ДНК пациента Е. [таблица составлена автором] / The results of the DNA analysis in patient E. [Table is compiled by the author]

Гены	Генотип	Эффект
Ген рецептора ангиотензина II/AGTR1 (A1166C)	A/C	Повышенный уровень продукции рецептора, гипертония
Ген ангиотензиногена AGT1 (Met235 Thr)	Met/Thr	Повышенный уровень продукции ангиотензиногена, гипертония
Ген ангиотензинпревращающего фермента/АПФ (Ins/Del)	I/D	Повышенный уровень продукции ангиотензинпревращающего фермента, гипертония
Ген G-белка бета 3/GNB3 (C825T)	C/T	Повышенная активность белка, повышение систолического артериального давления в ночное время
Ген синтазы оксида азота NOS3 (4b/4a)	4b/4b	Норма
Ген трансформирующего фактора роста бета-1/TGFB1 (Leu10Pro)	Pro/Pro	Высокий уровень продукции TGFB1
Ген интерлейкина-1b/ИЛ-1b (C-511T)	C/C	Норма
Ген интерлейкина-6/ИЛ-6 (G-174 C)	G/G	Норма, риск остеопороза, терапия эстрогенами эффективна
Ген интерлейкина-10/ИЛ-10 (A-1082G)	A/G	Высокий уровень продукции ИЛ-10, пониженная устойчивость к патогенам
Ген фактора некроза опухоли альфа/ФНО-α (G-308A)	G/A	Высокий уровень продукции ФНО-α, активация местных воспалительных реакций, худший ответ на блокаторы ФНО-α при ревматоидном артрите
Ген фактора некроза опухоли альфа/ФНО-α (G-238A)	G/G	Норма
Ген метионин синтазы/MTR (A2756G)	G/G	Снижение активности фермента и активации метионинсинтазы, гипергомоцистеинемия
Ген метионинсинтазы редуктазы/MTRR(A66G)	A/A	Норма
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы/MTHFR (A1298C)	T/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы/MTHFR (C677T)	A/A	Норма
Ген протромбина/PTT (G20210A)	G/G	Норма
Ген фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln)	G/G	Норма
Ген фибриногена/FGB (G-455A)	G/A	Высокий уровень продукции фибриногена, повышение вязкости крови
Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G)	5G/5G	Норма
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP IIIa (HPA1-1 a/1 b)	1a/1a	Норма
Ген интегрин-альфа-2/GPIa (C807T)	C/C	Норма
Ген тканевого активатора плазминогена/PLAT (Ins/Del)	Ins/Ins	Норма
Ген аполипопротеина (ApoE)	E3/E3	Норма

нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Носогубные складки слегка асимметричны за счет левой. Язык — по средней линии. Функции и трофика жевательных мышц удовлетворительные. Слух сохранен. Глотание свободное, фонация не нарушена. Глоточные рефлексы — D = S, живые. Глубокие рефлексы — D < S, живые. Левосторонний гемипарез — 1 балл в руке и ноге. Симптом Бабинского положительный слева. Координаторные пробы выполняет с промахиванием справа, слева не выполняет из-за пареза. В позе Ромберга не проверялся. Потоотделение нормальное. Дермографизм розовый.

Диагноз: ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), неуточненный подтип.

Результаты обследований

Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием — в правом полушарии головного мозга на уровне задних отделов скорлупы (14 × 8 мм) и на уровне лучистого венца (6 мм) определяются очаги повышенной эхогенности, соответствующие инфаркту мозга.

Билатеральное мониторирование кровотока в СМА с микроэмболодетекцией — убедительных данных за наличие микроэмболии сосудов (МЭС) по левой СМА во время мониторирования не получено. По правой СМА получено на уровне 4 МЭС в час.

Ангиография. На серии ангиограмм расположение экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы обычное, контуры ровные, ширина их просвета равномерная.

Ангиографических признаков аневризмы сосудов головного мозга не выявлено. Топографических изменений не определяется.

Чреспищеводная эхокардиография. Межпредсердная перегородка — шелевидность, сброс в покое неубедительный. Левое предсердие и ушко не расширены, дополнительные образования не лоцированы.

Электрокардиография (ЭКГ). Синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 71 уд./мин, вертикальное направление электрической оси сердца.

Исследование крови на наличие антифосфолипидного синдрома — показатели в пределах нормы.

Общий, биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы.

Холтеровское мониторирование. По результатам суточного мониторирования ЭКГ можно думать о вегетативной дисфункции синусового узла.

ЭхоЭКГ — без патологии.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — без патологии.

В результате лечения — полное восстановление. Традиционных факторов риска ИИ не выявлено. Пациенту рекомендовано дальнейшее дообследование. Через 6 месяцев после инсульта пациент обратился в БУЗ ВО БСМП № 1 Воронежа для дообследования. Назначены анализы на уровень гомоцистеина, витамина B₁₂, фолиевой кислоты. Выявлена ГГЦ — 26 мкмоль/л. Далее мы отправили образцы крови в лабораторию «Мед-Лаб» Санкт-Петербурга для проведения

анализа ДНК на наличие патологических полиморфизмов в генах системы гемостаза, иммунного ответа, тонуса сосудов, контролирующих ГГЦ. Выявлены патологические аллели на уровне генов рецептора ангиотензина PAOTR1, ангиотензиногена AGT1, ангиотензинпревращающего фермента ACE, G-белка бета 3 GNB3, синтазы оксида азота, трансформирующего фактора роста бета-1, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли альфа, метионинсинтазы, метилентетрагидрофолатредуктазы, фибриногена FGB (табл. 1).

Согласно полученным анализам пациенту даны рекомендации по вторичной профилактике ИИ в соответствии с принципами фармакогенетики. Кардиомагнил (75 мг) вечером длительно. (У пациента не выявлено аспиринорезистентности, поэтому в качестве антиагреганта может быть выбран аспиринсодержащий препарат.) Ангиовит — по 1 таблетке трижды в день курсами по 3 месяца. В питание включить продукты, содержащие фолиевую кислоту: киви, капусту брокколи, морковь, шпинат. Также рекомендовано динамическое наблюдение уровня ГЦ, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ (табл. 2).

При оценке риска ИИ с помощью мобильного приложения получены следующие данные (рис. 11).

Риск ИИ, учитывая генетическую предрасположенность, высокий.

Пациент наблюдается у нас в больнице по настоящее время — чувствует себя удовлетворительно. В неврологическом статусе — без патологии. Работает и учится на заочном отделении в университете.

Обсуждение

В настоящее время этиология примерно 20–30% случаев инсульта у молодых людей остается неизвестной [10, 11]. Молодых пациентов, перенесших ИИ, необходимо обеспечить расширенным медицинским обследованием с включением методов генотипирования, цель которых состоит в разработке персонализированных мер первичной и вторичной профилактики [12].

Для устранения пробела в информировании о риске инсульта команда из Национального института инсульта и прикладных нейронаук Оклендского Технологического Университета

Таблица 2
Динамика уровня ГЦ, витамина B₁₂, фолиевой кислоты [таблица составлена автором] / The dynamics of homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels [Table is compiled by the author]

Годы	ГЦ Норма — 5,8-16 мкмоль/л	Витамин B ₁₂ Норма — 190-800 пг/мл	Фолиевая кислота Норма — 3,1-17,5 мг/мл
2017	26	200	2,8
2018	43,5	290	3,1
2018	10,6	300	17
2019	21,2	200	1,3
2020	26,2	200	1,3
2020	10,6	190	2,7
2021	25,6	350	4,6
2022	21	294	6,1
2023	25	300	3,9

The figure consists of five screenshots of the StrokeCalc application interface, labeled 'a' through 'e'.

- Screenshot a:** Shows the initial data entry screen. Fields include: Пол (муж), Возраст (23), Биологический возраст (26), Глюкоза крови (5), Холестерин крови (4), and Гомоцистеин крови (25). A numeric keypad is at the bottom.
- Screenshot б:** Shows genetic test results for various genes: Ген протромбина PTT (G20210A) C/C, Ген фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln) G/G, Ген фибриногена FGB (G-455A) G/A, Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G4G) 5G/5G, Ген тромбозитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a1 b) 1a/1a, and Ген интегрин альфа-2 GPIa (C807T) c/c.
- Screenshot в:** Shows genetic test results for growth factor and interleukin genes: Ген трансформ. Фактора роста бета-1 TGFb1 (Leu10Pro) Leu/Leu, Ген интерлейкина -1b IL-1b (C-511T) Pro/Pro, Ген интерлейкина -6 IL-6 (G-174 C) Leu/Pro, Ген интерлейкина -6 IL-6 (G-174 C) G/G, Ген интерлейкина -10 IL-10 (A-1082G) A/A, and Ген фактора некроза G/G.
- Screenshot г:** Shows genetic test results for angiotensin-related genes: Ген рецептора ангиотензина IIAGTR1 (A1166C) A/A, Ген ангиотензиногена AGT1 (Met235 Thr) A/C, Ген ангиотензин превращающего фермента ACE(InsDel) C/C, and Ген G-белка бета 3 GNB3 (C 825T) I/I.
- Screenshot д:** Shows genetic test results for methylenetetrahydrofolate reductase and fibrinogen genes: Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) A1298C A/C, Ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) C/C, Ген протромбина PTT (G20210A) C/T, Ген фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln) T/T, and Ген фибриногена G/G.
- Screenshot е:** Shows the final calculation screen. It includes checkboxes for Аритмия, Сахарный Диабет (нет), Артериальная Гипертония (нет), and Курение (не курит). A large button labeled 'РАССЧИТАТЬ' is present. Below it, the calculated risk score is displayed as 3.63344785999999995.

Рис. 11. Скриншоты результатов исследования риска ИИ пациента Е. [предоставлено автором] / The screenshots of ischemic stroke risk study results in patient E. [provided by the author]

Новой Зеландии в сотрудничестве со Stroke Education (charitable) Trust и AUT Enterprises Ltd. разработали мобильное приложение/программу «Рискометр™ инсульта» (Stroke Riskometer). Приложение «Рискометр™ инсульта» позволяет рассчитать риск инсульта на ближайшие 5 или 10 лет для любого человека старше 20 лет на основе его ответов на короткий опросник [13].

В исследовании F. Motolese и соавт. пациентам с неинвалидирующим ИИ и транзиторными ишемическими атаками в подострой фазе были представлены умные часы и интеллектуальные устройства для мониторинга нескольких параметров, таких как насыщение кислородом, артериальное давление, количество шагов в день, ЧСС и вариабельность сердечного ритма [14].

Криптогенные инсульты подвержены высокому риску рецидивов. Новые инструменты в виде смартфонов и интеллектуальных устройств — это уникальная возможность контролировать состояние здоровья пациентов [14].

Нами разработано мобильное приложение для смартфонов, позволяющее рассчитать риск ИИ в зависимости от полученных патологических поли-

морфизмов, составить план дополнительного обследования, схемы первичной и вторичной профилактики заболевания, соблюдая принципы фармакогенетики. Данное приложение внедрено в работу Первичного сосудистого центра БУЗ ВО ВГКБСМП № 1, Регионального сосудистого центра ОКБ № 1 Воронежа.

Применяя свою разработку, мы осуществили новый подход к вторичной профилактике у пациентов, переживших инсульт.

Использование устройств дистанционного мониторинга может радикально помочь в реализации индивидуально подобранных программ профилактики ИИ. Генетический паспорт пациента позволит осуществить возможность проведения адекватной патогенетической терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. ■

Литература/References

1. *Стрекалов Д. Л.* Молекулярно-генетические основы патогенеза моногенных и многофакторных сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие. СПбГПМУ, 2017. 32 с.
[Strekalov D. L. Molecular and genetic bases of monogenic and multifactorial cardiovascular diseases pathogenesis. Study guide. SPbGPMU, 2017. 32 p. (In Russ.)]
2. *Stakhovskaya L. V., Kotov S. V.* (eds). Stroke: Guidelines for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018. (In Russ.).
3. *Кулеш А. А., Нуриева Ю. А., Сыроматникова Л. И.* Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 24-30.
[Kulesh A. A., Nurieva Yu. A., Syromyatnikova L. I. The causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: data analysis of the regional vascular center. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika. 2021; 13 (1): 24-30. (In Russ.)]
4. *Крыжановский С. А., Сиротин Б. З., Жмеренецкий К. В., Крыжановская С. Ю.* Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 4: 6-9.
[Kryzhanovsky S. A., Sirotn B. Z., Zhmerenetsky K. V., Kryzhanovskaya S. Yu. The state of microcirculation in patients with paroxysmal and permanent forms of atrial fibrillation. Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2012; 4: 6-9. (In Russ.)]
5. *Сиротин Б. З., Жмеренецкий К. В.* Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография. Хабаровск: Изд-во ДУГМУ, 2008. 156 с.
[Sirotn B. Z., Zhmerenetsky K. V. Microcirculation in cardiovascular diseases: monograph. — Khabarovsk: DUGMU Publishing House, 2008. 156 p. (In Russ.)]
6. *Hart R. G., Diener H. C., Connolly S. J.* Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct — authors' reply. Lancet Neurol. 2014; 13 (10): 967.
7. *Пизов Н. А., Скачкова О. А., Пизова Н. В., Баранова Н. С.* Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18-50 лет. Consilium medicum. 2021; 23 (2): 122-126.
[Pizov N. A., Skachkova O. A., Pisova N. V., Baranova N. S. Traditional and rare causes of ischemic stroke in persons aged 18-50 years. Consilium medicum. 2021; 23 (2): 122-126. (In Russ.)]
8. *Катаев П. В., Тимченко Л. В., Жадан О. Н., Сичинова Д. К.* Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых. Инновационная медицина Кубани. 2018; 3 (11): 11-15.
[Kataev P. V., Timchenko L. V., Zhdan O. N., Sichinava D. K. Hereditary thrombophilia and ischemic stroke in young people. Innovatsionnaya meditsina Kubani. 2018; 3 (11): 11-15. (In Russ.)]
9. *Palomeras S. E., Fossas F. P., Cano O. A. T., et al.* Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. Neurologia. 2009; 24 (5): 304-308.
10. *Dahlbäck B.* Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008; 112 (1): 19-27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.
11. *Калашникова Л. А., Добрынина Л. А.* Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (8-2): 3-12. DOI: 10.17116/jnevro2017117823-12.
[Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A. Ischemic stroke in young adults. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. Specvypuski. 2017; 117 (8-2): 3-12. DOI: 10.17116/jnevro2017117823-12. (In Russ.)]
12. *Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B., et al.* Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol. 2018; 17 (9): 790-801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
13. *Фейгин В. Л., Варакин Ю. Я., Кравченко М. А., Пирадов М. А., Танашиян М. М., Гнедовская Е. В., Стаховская Л. В., Шамалов Н. А., Кришнамурти Р., Бхаттачарджи Р., Пармар П., Хуссейн Т., Барке-Кол С.* Новый подход к профилактике инсульта в России. Анналы неврологии. 2015; 4 (9).
[Feigin, Varakin Yu. Ya., Kravchenko M. A., Piradov M. A., Tanashyan M. M., Gnedovskaya E. V., Stakhovskaya L. V., Shamalov N. A., Krishnamurti R., Bhattacharji R., Parmar P., Hussein T., Barke-Kol S. A new approach to stroke prevention in Russia. Annaly nevrologii. 2015; 4 (9). (In Russ.)]
14. *Motolese F., Capone F., Magliozzi A., Vico C., Iaccarino G., Falato E., Pilato F., Di Lazzaro V.* A smart devices based secondary prevention program for cerebrovascular disease patients. Frontiers in Neurology, 02 Jun 2023. DOI: 10.3389/fneur.2023.1176744 PMID: 37333012 PMCID: PMC10275564.

Сведения об авторе:

Дутова Татьяна Ивановна, к.м.н., невролог высшей категории неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; Dutova80@mail.ru

Information about the author:

Tatyana I. Dutova, Cand. of Sci. (Med.), neurologist of the highest category of the neurological department for patients with cerebrovascular accident at the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; Dutova80@mail.ru

Поступила/Received 15.07.2023

Поступила после рецензирования/Revised 22.08.2023

Принята в печать/Accepted 28.08.2023

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

III КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30–31 октября 2023 года



Уважаемые коллеги!

30-31 октября 2023 года впервые в очном формате состоится

III ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова»
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо **до 1 сентября 2023 года** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конференции

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ

С **1 сентября 2023 года** также будет открыта электронная регистрация на сайте www.vip.congress-infection.ru для дистанционного участия в работе конференции

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **10 сентября 2023 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются

Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91

РЕКЛАМА 18+



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Технический организатор



www.med-congress.ru

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru



Смеси

Nutrilon® BIOTIK

— инновационный подход
к адаптации детских смесей.
Еще на шаг ближе к совершенству!

ИННОВАЦИЯ НА ФЕРМЕНТИРОВАННОЙ ОСНОВЕ

NUTRILON PROFUTURA DUOBIOTIK*

СОВЕРШЕННЫЙ ДУЭТ НАУКИ И ПРИРОДЫ

Для
наилучшего
сочетания
с грудным
молоком



NUTRILON PREMIUM NUTRIBIOTIK*

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД

Для
поддержки
иммунитета
и интеллекта



*Дуобиотик. Нутрибиотик
Грудное молоко — лучшее питание для детей раннего возраста. Информация только для сотрудников системы здравоохранения

Реклама