

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Адамян Л.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акимкин В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Аполихин О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Балаболкин И.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Баранов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Вольф Ф.В., д.м.н., профессор, (Регенсбург, Германия)
Горелов А.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Готье С.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Дж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Краснопольский В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Курцер М.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Кучма В.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лобзин Ю.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва, Россия)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Попов Т., д.м.н., профессор (София, Болгария)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Райсман Я., д.м.н., профессор (Амстелвин, Голландия)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов Р.М., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чучалин А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Яцык С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Главные редакторы

Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, акад. РАН (Москва, Россия)
А.П. Фисенко, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Технический редактор

А.А. Краснова

Редактор-корректор

М.В. Соколова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель

ООО «Оппонент»



Генеральный директор/главный редактор

С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции

109028, Москва, ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4.
Тел./факс: +7 (495) 663-39-00.
Сайт: <http://www.proffopponent.ru>.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.
Подписка в редакции: tedopponent@mail.ru.

Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский оппонент» выходит 4 раза в год, поднимает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественного здравоохранения в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-72419 от 28.02.2018.

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),
2713-0444 (Online).

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0.800.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук.

Все права защищены. 2023 г.

Дата выхода журнала: февраль — март 2023 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2023

Editors-in-Chief

G.T. Sukhikh, PhD, professor, acad. RAS (Moscow, Russia)
A.P. Fisenko, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgina

Publishing House

000 «Opponent»



CEO / Editor-in-Chief of the publishing house

S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office

109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow.
Tel./fax: +7 (495) 663-39-00.
Website: <http://www.proffopponent.ru>.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.
Editorial: redopponent@mail.ru.

The scientific and practical journal «Medical Opponent» published 4 times a year, covers the problems of clinical medicine in Russia and abroad, makes the promotion of domestic medicine in the world and highlights innovative developments and methods.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor).
Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.
This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

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

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Requirements for articles formatting are posted on the website www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),

2713-0444 (Online).

In the Russian Science Citation Index since 2018.
Impact Factor: 0,800

The journal has been included in the «List of leading reviewed scientific editions, in which the basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of candidate or doctors of sciences should be published» according to decision of Presidium of the Higher Certifying Commission on the Ministry of Science and higher education of the Russian Federation.

All rights reserved. 2023.

Date of Issue: February — March 2023.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2023

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Adamyan L.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akimkin V.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Aleksееva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg, Germany)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Iliina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Kolesnikov S.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Krasnopolskiy V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kurtser M.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kuchma V.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow, Russia)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Popov T., PhD, professor (Sohpia, Bulgaria)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Reisman Y., PhD, professor (Amstelveen, Holland)
Rumyantsev A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Serov V.N., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Starodubov V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov M.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chazova I.E., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Chuchalin A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Uschuk N.D., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

5	ОТ РЕДАКЦИИ
	ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ
6–11	Способность к творческому труду обеспечивает прогресс медицины А.Г. Румянцев, С.В. Камзолова
12	Владимир Сергеевич Романов
	ПЕРСПЕКТИВА НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ
13–18	Современные особенности НР-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, А.Л. Салова, Г.Н. Борисенко, А.Л. Лященко, А.А. Мамрова, Д.Д. Михайлова
19–28	Перспективное исследование: влияние обогащения адаптированной молочной смеси мембранами жировых глобул коровьего молока на показатели липидного обмена у детей О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, В.А. Скворцова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова
	ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
29–32	Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев
33–39	Исходы психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет в контексте реабилитационных мероприятий В.П. Щербаква, Л.И. Мозжухина, Л.Е. Строева, С.Е. Калгина, О.В. Кисельникова
	QUANTUM SATIS ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ
40–43	Диагностическая ценность натрия грудного молока Д.В. Аксенов, Н.Г. Алимова, Е.А. Томилова, О.Л. Лукоянова
44–48	Роль плаценты в поддержании физиологических параметров гомеостаза матери и плода в динамике беременности М.В. Лабзина, А.С. Нечайкин, С.В. Абрамова, Д.Ю. Шубин, М.И. Кечемайкина
	КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ
49–54	Клинический случай: дренирование под контролем ультразвука множественных абсцессов молочной железы на фоне лактационного мастита с сохранением грудного вскармливания О.Д. Руднева, М.В. Полторацкий, К.Б. Луммер, И.А. Алеев
	АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ
55–58	К вопросу о связи генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 А.А. Плоскирева, К.О. Миронов, Ю.А. Шаравина, В.И. Корчагин, И.И. Гапонова, О.П. Дрибноходова, И.А. Демина, А.Г. Комарова, С.В. Николаева
59–64	Семейная средиземноморская лихорадка: обзор литературы и случай из практики В.А. Ахмедов, Н.А. Морова, Г.Р. Бикбавова, Т.Ю. Панова, О.Е. Баранова, К.А. Егорова

5 EDITORIAL

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

6–11 Capabilities for creative work ensure the progress of medicine

A.G. Rummyantsev, S.V. Kamzolova

12 Vladimir Sergeevich Romanov

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

13–18 Modern features of HP-associated gastroduodenal pathology in children

O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, A.L. Salova, G.N. Borisenko, A.L. Lyashchenko, A.A. Mamrova, D.D. Mikhailova

19–28 Prospective study: the effect of enrichment of adapted milk formula with bovine milk fat globule membranes on lipid metabolism in children

O.L. Lukoyanova, T.E. Borovik, T.V. Bushueva, N.G. Zvonkova, V.A. Skvortsova, E.L. Semikina, E.A. Kopyltsova

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

29–32 Toxic effects of polychemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev

33–39 Rating of different approaches to the rehabilitation of children born with extremely low birth weight

V.P. Sherbakova, L.I. Mozzhukhina, L.E. Stroyeva, S.E. Kalgina, O.V. Kiselnikova

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

40–43 Diagnostic value of breast milk sodium

D.V. Aksenov, N.G. Alimova, E.A. Tomilova, O.L. Lukoyanova

44–48 The role of the placenta in maintaining the physiological parameters of maternal and fetal homeostasis in the dynamics of pregnancy

M.V. Labzina, A.S. Nechaykin, S.V. Abramova, D.Y. Shubin, M.I. Kechemaikina

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

49–54 Clinical case: drainage using ultrasound of multiple mammary gland abscesses on the background of lactational mastitis with preservation of breastfeeding

O.D. Rudneva, M.V. Poltoratsky, K.B. Lummer, I.A. Aleev

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

55–58 On the issue of a link between genetic factors and risk of developing cardiovascular diseases against the background of COVID-19

A.A. Ploskireva, K.O. Mironov, Yu.A. Sharavina, V.I. Korchagin, I.I. Gaponova, O.P. Dribnokhodova, I.A. Demina, A.G. Komarova, S.V. Nikolaeva

59–64 Family Mediterranean fever: literature review and case study

V.A. Akhmedov, N.A. Morova, G.R. Bikbavova, T.Y. Panova, O.E. Baranova, K.A. Egorova

Уважаемые коллеги!

На первых страницах вас ждет встреча с одним из выдающихся ученых нашей современности, талантливым организатором и педагогом — академиком РАН Александром Григорьевичем Румянцевым. Вместе с группой профессионалов он организовал эффективную работу детской онкологической службы России и многих дружественных соседних стран, добился снижения смертности от онкопатологии более чем в 10 раз.

Продолжая онкологическую тематику, мы разместили на страницах номера статью о токсических эффектах лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, при котором сегодня выживаемость составляет 95% (по сравнению с 7% 30 лет назад).

С 20 по 25 марта проводилась Международная неделя здоровья подростков. В журнале затронута проблема повышения границ детского возраста до 21 года. Это принято уже во многих странах мира и позволяет сохранять здоровье молодых людей, а иногда и жизнь. Ранее, в СССР, детский возраст был обозначен до 14 лет, что негативно сказывалось на здоровье детей.

Гастроэнтерологи и диетологи приумножат багаж знаний по новой диагностике гастроинтестинальной патологии, вызванной *Helicobacter pylori*, по реабилитации пациентов до трех лет с экстремально низкой массой тела и по грудному вскармливанию.

Тема лактации очень подробно изложена в сегодняшнем выпуске. В представленных материалах раскрыты методики определения натрия грудного молока и его диагностическая значимость. Опубликовано проспективное исследование по введению обогащенных липидами молочных смесей. Акушерам-гинекологам и неонатологам будет интересна инновационная методика малоинвазивного дренирования абсцессов при мастите на фоне инфекции



репродуктивного тракта, а также научные рассуждения о роли плаценты на разных стадиях беременности. Инфекционисты оценят статью о редком клиническом случае семейной средиземноморской лихорадки в контексте обзора современной литературы. По просьбам подписчиков ведущие ученые подготовили рассуждения о влиянии генетических факторов на развитие коронавирусной патологии, подкрепленные лабораторными исследованиями.

Всем нашим читателям желаем получения полезных знаний и прекрасного весеннего настроения!

**Главный редактор издательства
д.м.н. Софья Владимировна Камзолова**

Способность к творческому труду обеспечивает прогресс медицины

Интервью с Александром Григорьевичем Румянцевым, членом Президиума РАН, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом РФ, президентом Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения РФ и Национального общества детских гематологов и онкологов, членом Президиума РАН, почетным профессором кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Александр Григорьевич родился 12 февраля 1947 года в городе Новогеоргиевске Кировоградской области (Украинская ССР) в семье врача и юриста.

В 1971 году с отличием окончил педиатрический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, где продолжает работать в настоящее время. В 1987-м организовал первую в стране кафедру поликлинической педиатрии, которой руководил в течение 25 лет.

В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию «Клиническая эффективность некоторых методов иммунотерапии острого лейкоза у детей». В 1984-м А.Г. Румянцеву присудили ученую степень доктора медицинских наук, в 1987-м — звание профессора. С 1978 по 2022 год был главным внештатным детским специалистом-гематологом Министерства здравоохранения. С 1987 по 1991 год — главный гематолог Минздрава СССР.

В 1991 году организовал и возглавил (до 2018-го) Научно-исследовательский институт детской гематологии (ныне — НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева). В 2018-м был назначен его президентом.

Лауреат Государственной премии, премий Правительства РФ в области науки и техники, медицины и образования, Международной премии имени Клавдия Галена. Лауреат премии «Призвание» лучшим врачам РФ, премии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, премии Академии медицинских наук СССР имени М.С. Маслова.

Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом Дружбы, орденом Восходящего солнца (Япония), орденом «За заслуги перед Москвой», почетной медалью Университета г. Монпелье (Франция), почетными грамотами Государственной Думы РФ и Московской городской Думы, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», знаком «Отличник здравоохранения», орденом «Во славу Осетии» и медалью МЧС России «За содружество во имя спасения».

Александр Григорьевич является членом редакционного совета журнала «Медицинский оппонент» и многих других российских и зарубежных изданий, главным редактором журнала «Педиатрия» имени Г.Н. Сперанского.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Румянцев А.Г., Камзолова С.В. Способность к творческому труду обеспечивает прогресс медицины. Медицинский оппонент. 2023; 1 (21): 6–11.

Capabilities for Creative Work Ensure the Progress of Medicine

Interview with Alexander Grigorievich Rumyantsev, Member of the RAS Presidium, RAS Academician, MD, Full Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, and the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Honorary Professor of the Department of Cancer, Hematology and Radiation Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Visiting Pediatric Hematologist of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Alexander Grigorievich was born on February 12, 1947 in Novogeorgievsk city of Kirovograd region (Ukrainian SSR) in the family of a doctor and a lawyer.

In 1971 he graduated with honors from the Faculty of Pediatrics of the 2nd Moscow State Medical Institute named after N.I. Pirogov, where he continues to work to the present time. In 1987 he organized the country's first department of polyclinic pediatrics, which he ran for 25 years.

In 1977 he defended his thesis «Clinical efficacy of some methods of immunotherapy of acute leukemia in children». In 1984 A.G. Rumyantsev was awarded the degree of Doctor of Medical Sciences, in 1987 — the title of Professor. Since 1978 to 2022, he has been the chief visiting pediatric hematologist of the Ministry of Healthcare. From 1987 to 1991, he was the chief hematologist of the Ministry of Health of the USSR.

In 1991 to 2018, he organized, headed, and until 2028 worked as Director of the Scientific Research Institute of Pediatric Hematology (now the Dmitry Rogachev Scientific Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology). In 2018 he became its president.



Laureate of the State Prize, the Russian Government Prize in Science and Technology, the Moscow Government Prize in Medicine and Education, and the International Galen Award. Laureate of the Award «Vocation» in nomination for the best doctors of the Russian Federation, the 2nd MOLSMI named after N.I. Pirogov Award, the M.S. Maslov Award of the Academy of Medical Sciences of the USSR.

He was awarded the Orders «For Merit to the Fatherland» IV degree, the Order of Friendship, the Order of the Rising Sun (Japan), the Order of Merit for Moscow, the Medal of Honor of the University of Montpellier (France), Certificates of Merit of the State Duma of the Russian Federation and the Moscow City Duma, the Medal «For Merit to Domestic Healthcare», the «Excellent Public Health Officer» badge, the Order «For the Glory of Ossetia» and the Medal of the Russian Federation Ministry for Emergency Situations «For Cooperation between Rescue Services».

Alexander Grigorievich is a member of the editorial board of the journal «Medical Opponent» and many other Russian and foreign journals, the editor-in-chief of the journal «Pediatrics» named after G.N. Speransky.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent», MD, PhD S.V. Kamzolova

FOR CITATION: Rumyantsev A.G., Kamzolova S.V. Capabilities for creative work ensure the progress of medicine. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 1 (21): 6–11.

— Почему Вы выбрали медицину?

— Потому что эта специальность востребована, она нужна людям во все времена и на разных этапах развития общества. В школе меня очень интересовал процесс происхождения человека, я хотел стать антропологом. Это увлечение сохранилось до сих пор. Моя мама была педиатром, рассказывала много историй из своей практики. Меня это очень увлекало. Я тайком изучал иллюстрированные медицинские книги из домашней библиотеки. А папа-юрист воспитал во мне трудолюбие и ответственность, и сегодня я получаю удовольствие от работы, выполняя его заветы.

— Со специализацией определились сразу?

— Я — педиатр, и очень этим горжусь. Мне всегда было интересно развитие человека. Что может быть увлекательнее?! Педиатр узнает каждую минуту что-то новое. Врач, который ближе всего к Богу, семейный консультант. Он хранит бережно все тайны и секреты семьи — это священо. Важно завоевать доверие родителей, потому что педиатр — это врач, не только лечащий, но и обучающий семью следить за здоровьем.

Мы ведем пациента от рождения до старости. Это очень интересно, но и сложно одновременно. Пока мы учились, пациентами педиатра считались дети до 14 лет. А потом эту планку подняли до 18 лет. Тогда началось самое интересное.

— Чем интересны подростки?

— Новыми задачами. Мы получили много важной информации о подростках, которые раньше наблюдались терапевтами: например, что девочки часто живут половой жизнью до наступления месячных. И не потому, что они об этом мечтают, а просто из интереса, в этой связи понадобилась организация ювенильного акушерства и гинекологии. В столице 2,5 тысячи девочек рожают в возрасте до 16 лет, некоторые успевают это сделать дважды. У мальчиков есть проблемы фертильности, связанные с варикоцеле, не диагностированным вовремя. По статистике, каждый второй ребенок хотя бы раз принимал психоактивные вещества (ПАВ). От момента первого употребления до обращения в клинику обычно проходит в среднем три года, и родители не могут понять такой зависимости, поскольку симптомы постоянного приема ПАВ похожи на обычные респираторные заболевания. Здесь уже требуется более серьезный подход, а также другие врачи: детские урологи, акушеры-гинекологи, урологи-андрологи, психоневрологи, наркологи и т. д. Таких специалистов нужно было готовить, и это тоже очень интересный процесс для врача, работающего в высшей медицинской школе.

— Сегодня разработана диагностика употребления психотропных веществ у детей?

— Да, нам потребовалось три года, чтобы совместно с Институтом спортивной медицины разработать базовый диагностический тест. Теперь в моче ребенка мы можем выявить следы наркотиков, которые употреблялись в течение трех последних месяцев. Мы предложили такую диагностику в школах, но по Конституции мы должны поставить в известность родителей, спросив их разрешения на обследование. К сожалению, они не приняли этого подхода и часто не дают согласия на его проведение.

— Это хорошо, что детский возраст повысили до 18 лет?

— Конечно! Раньше после 14 лет девочка могла выходить замуж при согласии родителей, и много таких браков регистрировалось, особенно в кавказских республиках. А мальчиков в 14 лет отправляли впервые в военкомат. Сейчас российские педиатры выступают за повышение верхней планки детского возраста до 21 года. Это рекомендация ВОЗ. Законодательное решение данного вопроса запретит угощение ребенка вином или сигаретой до 21 года, что, безусловно, сохраняет здоровье нации. За такое нарушение в странах, принявших рекомендации ВОЗ, могут отправить в тюрьму.

— В России изменяют верхнюю границу детского возраста?

— Мы сейчас близки к этому. Ведущие педиатры доказывают, что старший подростковый возраст, от 18 лет до 21 года, желательно контролировать со стороны родителей, так как в этот период происходит формирование жизненно важных органов и систем. Мы уже добились того, чтобы дети с онкогематологией могли получать лечение в педиатрических стационарах до 21 года. В этом году принято решение о том, что все пациенты с редкими заболеваниями наблюдаются у педиатра до 19 лет.

— Вы большое значение придаете современным технологиям и разработкам. Сегодня нас пытаются ограничить. Сможет ли российская медицина выстоять перед трудностями?

— Отвечу словами А.П. Чехова: «Нет национальной науки, как и национальной таблицы умножения». Есть общемировая. Мы в течение 30 лет постсоветского периода интегрировались в такую систему, и это привело к тому, что мы не развивали собственную промышленность и фармацевтику. Тогда основные заводы, построенные еще во времена СССР, остались в Прибалтике, на Укра-

ине, в Казахстане и в других бывших советских республиках. Мы заново отстраивали всю промышленность после распада СССР. Многого удалось достичь. Во всяком случае, мы сегодня обеспечены незаменимыми лекарствами собственного производства. Ни в одной стране мира нет замкнутого цикла фарминдустрии — все обмениваются продуктами и технологиями. Если требуется, будем создавать то, чего не хватает.

— **Есть ли у нас то, чего нет у других стран?**

— Сейчас очень хорошо развито информирование, поэтому все страны в равном положении. Есть, конечно, особенности. Мы единственное государство в мире, которое продемонстрировало столь бурный рост в детской онкологии и гематологии. Мы первыми 30 лет назад организовали кооперированные многоцентровые клинические исследования отечественных протоколов лечения детей с онкологическими заболеваниями и достигли 84% случаев выздоровления детей в России. Наш успех разделили в ВОЗ и в ООН. Необыкновенным явилось то, что мы использовали не только технологии мирового уровня, но и важный для страны административный ресурс, позволивший на государственном уровне ввести единые стандарты лечения больных с полной оплатой технологий. Мы ввели в эксплуатацию 64 новых онкогематологических центра в разных регионах России. До 2025 года сдадим еще пять: в Воронеже, Казани, Уфе, Краснодаре и Ростове. В прошлом году мы провели более 900 трансплантаций костного мозга нашим детям. Будущие центры предусмотрели внедрение этой технологии, и у нас есть перспектива увеличить количество таких манипуляций до 1 500 в год.

— **Сложно было?**

— Сложно — это когда ты ждешь, что кто-то сделает за тебя. Тридцать пять лет назад, мне, молодому специалисту, поручили создать кафедру поликлинической педиатрии. Я был тогда стационарным педиатром, работающим в реанимации, отделениях гематологии и онкологии. А тут совсем новая задача — организовать семейную дошкольную и школьную медицину.

— **В итоге Вы создали целую систему образования при больницах.**

— Это был долгий путь. Во-первых, поиск единомышленников. Ими стали выдающиеся учителя Е.А. Ямбург и С.В. Шариков, психологи И.В. Равич-Щербо и А.Г. Асмолов. Я привлек к решению данной задачи всех своих друзей и знакомых медиков, и мы создали центр «Диагностика, адаптация, развитие» имени Л.С. Выготского и специальные пособия для учителей,



Академик Румянцев с Димой Рогачевым

которые до сих пор используются в практике. Открыли центр «школьной неуспешности», где собирали всех двоечников в Юго-Западном округе Москвы, делали потом из них отличников. Есть разные педагогические системы — Штайнера, Монтессори и др. Врач должен знать об этом и быть образованным с точки зрения психологии. Развивая эту систему, мы создали первую школу для больных детей. Начали в Российской детской клинической больнице (РДКБ), а потом в нашем Центре имени Дмитрия Рогачева. Сегодня такие школы уже работают в 64 регионах России, а также в Узбекистане, Казахстане, Беларуси. Сейчас в нашем Центре более 60 педагогов. Дети успешно сдают ЕГЭ. Поступают в вузы. А главное — дети заняты своим развитием, а не болезнью, что позволяет стремиться к будущим успехам, ускоряет выздоровление. И даже почти в безнадежных случаях улучшает прогноз. Я не думал тогда, что такая инклюзивная госпитальная педагогика в нашей стране получит большой размах, и рад, что у детей со смертельными заболеваниями появляется желание жить!

— **Где Вы учились организаторским навыкам?**

— Я всегда был очень активным. В школьные годы участвовал во всех мероприятиях, учился в музыкальной школе, играл на баяне. Пел в хоре, танцевал, бегал стометровки, был старостой химического кружка. Окончил школу с золотой медалью. Когда я поступил во Вторую мед, был участником художественной самодеятельности, членом команды КВН, работал в стройотрядах и посещал научный кружок. На третьем курсе возглавил Совет отличников вуза, к пятому курсу стал председателем студенческого профкома, объединившего 6 000 студентов, окончил институт с красным дипломом. В 20 лет я женился, и мы были первой парой на нашем курсе. Моя жена — однокурсница, и уже на пятом курсе института у нас родился сын.

— **Как Вы все успевали?**

— Способность трудиться — талант, предназначение. Я считаю, это это самое главное качество человека. Вот многие говорят: тяжело работать. Ну если для тебя это тяжело — не трудись. Работать надо весело и легко! Это не я сказал, а выдающийся ученый-генетик Н.В. Тимофеев-Ресовский, когда давал наставление ученикам. Если меня что-то интересует, мне никто не сможет помешать достичь цели. Нужно научиться преодолевать препятствия. Если их нет, мне становится нехорошо. Без препятствий нет прогресса.

— **В течение 28 лет Вы возглавляли Институт детской гематологии, что Вам удалось сделать?**

— До его создания в первую очередь нужно было доказать, что все службы и центры в нашей стране, открытые для лечения взрослых, не могут быть эффективными в отношении детей. Ребенок — это не маленькое воплощение взрослого. Детский организм, меняясь с возрастом, представляет собой совершенную развивающуюся систему, у детей абсолютно другие заболевания, чаще всего имеющие генетическую основу. Наш Институт открылся в феврале 1991 года, еще в СССР. Тогда только в восьми из 85 субъектов РФ (сейчас — 89) были отделения детской онкологии. Нам удалось открыть в 64 регионах детские профильные подразделения. Тогда мы собирали пациентов в отделениях детской гематологии, потому что в детской онкологии половина заболеваний — это опухоли кроветворной системы, которые всегда лечили гематологи.



Александр Григорьевич Румянцев с женой и детьми

Второе главное достижение — нам удалось впервые в нашей стране организовать проспективные кооперированные исследования в области детского рака. Единые стандарты в данном направлении используются сегодня во всех профильных центрах и учреждениях нашей страны. Это исключает селекцию пациентов и исполнителей, что очень важно для доказательной медицины. Раньше к нам в клинику не поступали дети до года (их просто не лечили) и подростки, которые попадали в медучреждения для взрослых. А как мы знаем, основная парадигма детской онкологии — полное излечение больного, в отличие от взрослых, у которых это — поддержание качества жизни. Сегодня российские стандарты лечения действуют не только в нашей стране, но и в Беларуси, Казахстане, Узбекистане, Киргизии, Армении.

Третье достижение: наши протоколы были национальными, и при переходе на страховую медицину они могли быть обсчитаны и имели финансовую поддержку по всей России. Это важно для организации бесплатного лечения любого ребенка везде, где действуют такие рекомендации.

До 1996 года мы использовали только зарубежные лекарства. В период с 1996 по 2006 год занимались налаживанием системы обеспечения пациентов по специальной программе Минздрава России «Детская гематология и онкология». С 2006 года в нашей стране все происходит уже в рамках государственной поддержки при полном бесплатном для больных обеспечении лекарствами и технологиями.

— Как Вам удалось достучаться до чиновников?

— По-разному. Во-первых, я был главным специалистом Минздрава 42 года, а во-вторых, ставил перед собой цель. Ни в коем случае нельзя «ложиться под систему», нет денег и лекарств — надо искать. Нужно было начать с технологий. Я увидел это при обучении за рубежом. Там операционные процедуры полностью реализованы по определенной технологии: от вытяжной вентиляции, ежедневной смены белья до оснащения всех перевязочных и операционных. За рубежом в 1990 году выздоравливало 70% детей, а у нас только 7%.

— В чем была причина такой разницы?

— Мы не знали, что такое технологии, не создавали систему, независимую от личности врача. Левша может подковать только одну блоху. Стандартные операционные или процедуры (СОП) — для всех. И когда мы поняли это и начали работать по международным стандартам, то к 1998 году уже достигли 70% случаев выздоровления в РФ. Протоколы лечения рассчита-

ны на любого исполнителя-специалиста. Технологии создаются на основе четкого воспроизведения определенных элементов. Сегодня мы достигли 84% выживаемости при онкопатологии в целом, а при остром лимфобластном лейкозе — до 95%. Конечно, это большая коллективная работа, львиную долю которой заняла подготовка кадров.

— Как подготавливали кадры?

— Мы использовали «метод Петра Первого»: массово организовывали выезд наших специалистов за рубеж. Чтобы они не только читали специальную литературу, но и видели, как осуществляется высокотехнологичная помощь. Все наши врачи — онкологи-гематологи образца 1991–2001 годов прошли зарубежную стажировку. Когда ты видишь, то можешь повторить это у себя. Надо было быть хорошо подготовленными, чтобы меняться.

— Кроме того, Вы организовали на базе Центра имени Дмитрия Рогачева собственную службу доноров для больных детей и центр переливания крови?

— Мы — великая страна. СССР был первым государством, создавшим службу переливания крови. У нас работали крупные станции в этом направлении. А за рубежом функционировали отделения в стационарах. Мы начали организовывать такие подразделения еще на базе РДКБ, где я работал тогда. Мы доказали, что отделение внутри стационара может обеспечить лучшее качество и эффективность. И сегодня на базе нашего Центра мы перерабатываем более 16 тонн крови в год. Вся она донорская, сдается бесплатно, это отлично организованная служба. Мы полностью обеспечиваем потребность в препаратах крови для больных. Большую помощь в этом оказали нам общественные и благотворительные фонды.

— Расскажите о службе трансплантологии.

— НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — самый крупный трансплантационный детский центр не только в России, но и за рубежом. Мы делаем 240–250 трансплантаций костного мозга в год, каждый день идут операции. Это уже технология, не зависящая от одного лица. В работе участвует наш коллектив. Конечно, изменились масштабы деятельности Центра.

Восемь человек начинали организовывать работу в 1991 году, а теперь у нас более 2,5 тысячи сотрудников.

— Какие новые направления планируете открыть в НМИЦ ДГОИ?

— Профессор Галина Анатольевна Новичкова, генеральный директор НМИЦ ДГОИ, моя ученица и преемница, открывает в этом году первый ядерный центр для детей, где будет стоять новейшая аппаратура для производства радионуклидов в диагностических и лечебных целях. Организованы три специальных отделения: хирургии головы и шеи, нейроонкологии и клеточных технологий.

— Вы талантливы, поэтому все получается...

— Талант — это способность работать. Меня называли, когда я начинал работать, «мечтателем из Морозовской больницы». Потому что считал: всего можно достичь. Чтобы это сделать, нужно было набраться знаний. Труд сам по себе не виден, но дает много возможностей в обществе. Если нет увлечений у человека, он не может ничего реализовать.

— **Так Вы наставляете учеников?**

— Да, я всегда выслушиваю их точку зрения. Я горжусь учениками, среди которых 75 докторов наук, 135 кандидатов медицинских наук, в том числе это члены-корреспонденты РАН, заслуженные деятели науки и заслуженные врачи РФ. Я никогда не давялю на них, проживаю их жизнь вместе с ними, не повышая голоса, пытаюсь быть для них примером. Рассказываю, как ставить цель правильно. Очень важно научить учиться всю жизнь. Среди моих учеников — директор Института гематологии член-корреспондент РАН Алексей Александрович Масчан, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины заслуженный деятель науки Александр Исаакович Карачунский, директор Института детской онкологии и гематологии имени Н.Н. Блохина Светлана Рафаэлевна Варфоломеева, выдающиеся кинезиотерапевты Сергей Михайлович Бубновский, Александр Юрьевич Шишонин и другие. Многие мои последователи работают и в России, и за рубежом, возглавляют целые направления.

— **Что Вы считаете важнейшим в своей деятельности?**

— Сегодня я научный руководитель Центра имени Дмитрия Рогачева, член Президиума РАН, депутат Госдумы, первый заместитель у Леонида Михайловича Рошала (крупнейшего организатора в сфере здравоохранения, президента Национальной медицинской палаты России), председатель экспертного совета фонда «Круг добра», занимающегося орфанными заболеваниями. Я спрашиваю иногда у себя: «Зачем?» И тут же отвечаю: «Я отдыхаю, переключаясь, я должен быть загружен».

— **От чего Вы получаете удовольствие?**

— От новых впечатлений и знаний. Даже уже неоднократно просмотренные фильмы дарят мне каждый раз какие-то новые детали. Я очень люблю готовить, всем моим друзьям нравится, как я это делаю, меня увлекает сам процесс. Есть даже моя авторская книга рецептов. Мне очень интересно жить. Я люблю встать рано — за два-три часа до работы, чтобы что-то новое узнать, прочитать, поделиться потом с учениками.

— **Что сейчас читаете?**

— Я погрузился в огромный и интересный мир вирусологии. Сколько всего мы не знаем, сколько еще предстоит изучить и внедрить! Это меня захватывает более всего. Но читать — одно, а действовать и добиваться результата — другое: обязательная часть активной жизни. Я загружен очень сильно, и меня это радует.



Медицинская династия Александра Григорьевича Румянцова

— **Ваш рецепт счастья?**

— Полюби себя, тренируй себя. Физическая работа над собой, гигиена — важные компоненты. Необходимо общение не только с детьми и внуками. Этого недостаточно. Важно общение с ровесниками: мы друг друга воспринимаем молодыми, и хорошие воспоминания и восприятие тебя людьми, подобными тебе, на лучшем уровне продлевают жизнь и положительно сказываются на самочувствии. У Жванецкого есть правильный рецепт долгой и счастливой жизни: «Займи себя!»

— **Что такое настоящая дружба?**

— Теперь я точно могу об этом судить. Если человек в течение многих лет выдержал твой характер, твои привычки, не всегда хорошие, не отвернулся, остался с тобой, то это настоящая дружба и любовь.

— **Кто никогда не смог бы стать Вашим другом?**

— Завистливый человек. Это порок номер один. Я физиологически не перевариваю таких людей.

— **Вы прощаете?**

— Прощаю, но предательство помню. И таких людей больше не допускаю в свой ближний круг.

— **Как стать хорошим педиатром?**

— Дружите с родителями пациентов. Дети не понимают, что такое хорошо и что такое плохо. Они видят мир глазами своих родителей. Поэтому настоящий педиатр должен вначале завоевать доверие взрослых, прежде всего матери, а потом через мать и семью — ребенка.

— **Ваша семья — медицинская династия?**

— Да, у нас в семье 18 врачей. Мама — педиатр, младший брат — тоже, сейчас работает гастроэнтерологом. Дочь — невролог, ее муж — нейрохирург. Сын — неонатолог, заведует отделением. Его жена — врач-патологоанатом. У нас много специалистов в семье: терапевты, отоларингологи, педиатры, инфекционисты.

— **Какими качествами должен обладать врач?**

— Смотря какой. Врачи делятся на две категории: конструкторов и технологов. Для первых важно создать конструкцию и передать ее технологу, практикующему врачу. Нужно выбрать, кем ты сам хочешь быть, какую функцию выполнять. Мне ближе конструкторы, так как этим врачам свойственно творчество, созидание. А для правильного лечения больных и проведения исследований нужны жесткие критерии и назначения — тогда будет объективная польза. И это дело исполнителя — врача, использующего наработки, созданные конструктором.

Для настоящего исследователя есть четкий стандарт: пять научных конференций и пятнадцать публикаций в год, важно знать английский язык, который сегодня заменил латынь. Главное — любой врач должен по-настоящему хотеть помочь пациенту.

— **Ваши пожелания читателям?**

— Чтобы длительно и продуктивно работать, нужно постоянно учиться. Для врача важно не просто образование в рамках своей специальности, а просвещение. Он должен знать больше и шире своего направления. Желаю всем любить предмет своего труда и достичь главного — воплотить ваши мечты о будущем в настоящую жизнь.

Владимир Сергеевич Романов

(15.12.1939 — 16.02.2023)



После ее окончания защитил кандидатскую диссертацию на тему «Динамика содержания микроэлементов при ауто- и гомотрансплантации селезенки». Работал ассистентом на той же кафедре, показал себя не только отличным хирургом, но и профессиональным патоморфологом, ему присвоили высшую квалификационную категорию. Был приглашен на кафедру патологической анатомии, где проработал в должности доцента 55 лет, до последнего дня своей жизни.

Владимира Сергеевича отмечали как лучшего педагога, лектора, ведущего секционного курса и эксперта не только в своем городе, но и Москве, Санкт-Петербурге, где в содружестве с коллегами — патоморфологами и хирургами — он неоднократно принимал участие в консилиумах по сложным случаям.

Практически всю свою жизнь В.С. Романов в рамках российских образовательных программ выступал с просветительскими лекциями и наглядным материалом о вреде курения, алкоголя и психоактивных веществ для российских учащихся. Благодаря его деятельному участию на кафедре была создана коллекция препаратов тканей и органов при разных заболеваниях для изучения студентами и врачами. Научные работы Владимира Сергеевича посвящены исследованию онкопатологии и применению свободнорадикальной терапии при опухолях, интраоперационного метода УЗИ при резекции пораженных органов. В.С. Романов в любую минуту был готов поддержать и выручить коллег, тщательно готовился к любому практическому занятию и лекции. А учиться его блестящим техникам на оперативные и секционные курсы приезжали специалисты из лучших медицинских учреждений России и стран СНГ.

Доцент Романов всегда был выдающимся организатором. С 4-го курса являлся председателем студенческого профкома и хирургического кружка. Затем работал в деканате педиатрического факультета на руководящей должности, многие годы возглавлял приемную комиссию вуза. Владимир Сергеевич активно занимался спортом, имел 1-й разряд по беговым лыжам и по бегу, участвовал в городских и областных соревнованиях.

За свою профессиональную карьеру В.С. Романов опубликовал более 100 научных работ, в том числе книг, учебных пособий, программ и монографий. Автор патента РФ на изобретение и более 20 рационализаторских предложений, внедренных в медицинскую практику.

Жена, дети и внуки доктора Романова — врачи, научные работники, руководители, организаторы здравоохранения.

Владимир Сергеевич — высококвалифицированный педагог и ученый, заслуживший безграничное уважение коллег, любовь студентов и семьи.

Редакция журнала «Медицинский оппонент» вместе с коллегами, друзьями и благодарными учениками скорбит о потере, выражает соболезнования родным и близким.

Мы скорбим о потере выдающегося врача-рационализатора, ученого, педагога и организатора Владимира Сергеевича Романова. Он посвятил всю свою жизнь науке, образовательной и врачебной деятельности, а также просвещению среди медицинского сообщества, студентов и детей.

Владимир Сергеевич родился 15 декабря 1939 года в многодетной трудовой семье председателя колхоза во Владимирской области, прошел все беды и лишения военного тыла, потерю на войне родственников.

После окончания школы в 1958 году был призван в ряды Советской армии. Его направили из Генштаба на службу в Германию, где он служил три года. С отличными характеристиками командира был демобилизован. До возвращения домой сразу подал документы в медицинский вуз, выбрал лечебный факультет. В армии он напряженно готовился к поступлению, реализовывал свою детскую мечту. В.С. Романов был горячим патриотом своей родины, с 1953 года стал комсомольцем, а с 1962-го — членом КПСС.

С 1961 по 1967 год проходил обучение в Горьковском медицинском институте имени С.М. Кирова (ныне — Приволжский исследовательский медицинский университет). С 1967 по 1970 год учился на кафедре оперативной хирургии в аспирантуре.

УДК 616.3-053.2

Современные особенности НР-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей

О.В. Кисельникова¹, к.м.н., доцент, **Л.И. Мозжухина¹**, д.м.н., профессор,
А.Л. Салова¹, к.м.н., **Г.Н. Борисенко²**, **А.Л. Лященко²**, **А.А. Мамрова²**,
Д.Д. Михайлова¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль, Россия

UDC 616.3-053.2

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждается важный педиатрический вопрос о связи НР-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей с возможными факторами риска. К последним, по мнению авторов, относится алиментарный, а также стресс и перенесенные кишечные инфекции. На основании современных исследований не было выявлено маркеров, позволяющих заподозрить тот или иной вариант патологии. В работе также говорится о рациональном подходе к проведению эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ, *HELICOBACTER PYLORI*, ДЕТИ, ЭФГДС, ПАНГАСТРИТ, ЭРОЗИВНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Салова А.Л. и соавт. Современные особенности НР-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей. *Медицинский оппонент*. 2023; 1 (21): 13–18.

Modern Features of HP-associated Gastroduodenal Pathology in Children

O.V. Kiselnikova¹,
L.I. Mozhukhina¹, A.L. Salova¹,
G.N. Borisenko², A.L. Lyashchenko²,
A.A. Mamrova², D.D. Mikhailova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region «Regional Children's Clinical Hospital», Yaroslavl, Russia

SUMMARY. The article discusses an important pediatric question about the relationship of HP-associated gastroduodenal pathology in children with possible risk factors. The main risk factors for initiating an exacerbation of HP-associated pathology of the gastroduodenal zone, according to the authors, are: alimentary factor, stress, and past intestinal infections. Based on modern studies, no markers have been identified that allow one or another variant of the pathology to be suspected. The paper also talks about a rational approach to conducting EFGDS in children.

KEYWORDS: GASTRODUODENAL PATHOLOGY, *HELICOBACTER PYLORI*, CHILDREN, EFGDS, PANGASTRITIS, EROSIVE LESION

FOR CITATION: Kiselnikova O.V., Mozhukhina L.I., Salova A.L. et al. Modern features of HP-associated gastroduodenal pathology in children. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2023; 1 (21): 13–18.

Введение

В структуре хронической патологии органов пищеварительной системы у детей заболеваемости верхних отделов желудочно-кишечного тракта занимают одно из первых мест, демонстрируя распространенность от 350 до 580 на 1 000 детского населения. При этом наиболее часто поражаются желудок и двенадцатиперстная кишка. На основании результатов разных эпидемиологи-

ческих исследований данные локализации выявляются у 58–70% детей [1, 2].

Многообразные формы воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта зачастую объединяют в одну нозологическую единицу — хронический гастродуоденит (ХГД), хотя патология является полиэтиологической [2].

Наиболее важным этиологическим фактором большинства болезней гастродуоденальной зоны на сегодняшний день признается *Helicobacter pylori*

(НР). Эпидемиологические аспекты этой инфекции изучают очень активно. Признается, что выявляемость *H. pylori* варьирует в широких пределах и зависит от многих факторов. На сегодняшний день доказано, что на уровень инфицирования влияют такие факторы, как низкий социально-экономический уровень жизни, проживание в условиях большой скученности, плохие санитарно-гигиенические условия, несоблюдение гигиенического режима. Ряд авторов также подчеркивает большое значение внутрисемейной трансмиссии [3]. Не исключается и существование генетической предрасположенности к заражению *H. pylori*. Многоцентровые исследования, проведенные в последние десятилетия, делают вывод о влиянии этноэкологических факторов распространенности данной инфекции. В частности, отмечен высокий уровень инфицированности у коренных народов Африки и Азии (так называемые африканская и азиатская загадки) [4]. К индивидуальным факторам риска инфицированности *H. pylori* относят характер питания, курение и хронический стресс.

Общая инфицированность НР-инфекцией в различных странах мира составляет от 11 до 70%. В разных регионах России распространенность *H. pylori* у взрослого населения имеет диапазон от 60 до 90% [5]. При этом многие исследователи склоняются к мнению, что большинство пациентов заражается уже в детском возрасте, и к 20 годам *H. pylori* определяется у значительного числа лиц [6]. На сегодняшний день доказано, что инфицирование *H. pylori* среди детей с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки имеет весьма широкий диапазон вариации и составляет от 72 до 95%. При этом рост НР-ассоциированной патологии отмечается во всех возрастных группах [7, 8].

В последние годы были широко внедрены различные методы диагностики НР-инфекции у детей [9, 10]. Среди них есть прямые и косвенные, инвазивные и неинвазивные. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. В связи с чем Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов в 2021 году были разработаны рекомендации по диагностике *H. pylori* у детей. Конечно, выбор метода зависит от условий, в которых проводится исследование. Необходимо учитывать возможность проведения эндоскопии и биопсии, оснащение лаборатории, наличие необходимых инструментов и техники, подготовку медицинского персонала. Имеет значение и возраст больного.

Согласно регламентирующим документам ESPGHAN и NASPGHAN по ведению НР-инфекции у детей, эндоскопия (включая взятие биоптатов слизистой оболочки) является предпочтительным методом. При этом сочетание быстрого уреазного теста и гистологии повышает чувствительность и специфичность первичной диагностики практически до 100%. В случае возможной резистентности НР к антибактериальным препаратам допустимо применение или посева на НР с биоптата для определения его чувствительности к антибиотикам, или ПЦР для выявления мутаций 23S РНК. Первичная диагностика НР-инфекции с помощью неинвазивных тестов (например, дыхательный тест, 13С-UBT) имеет также и скрининговый характер [11].

Таким образом, для контроля эффективности терапии показан любой из доступных высокочувствительных неинвазивных методов. Это дыхательный тест или определение антигена НР в кале, чтобы не подвергать ребенка повторной эндоскопии.

Цель исследования — изучить клинико-анамнестические особенности хронической патологии гастродуоденальной зоны у детей в Ярославском регионе при наличии *H. pylori*.

Пациенты и методы

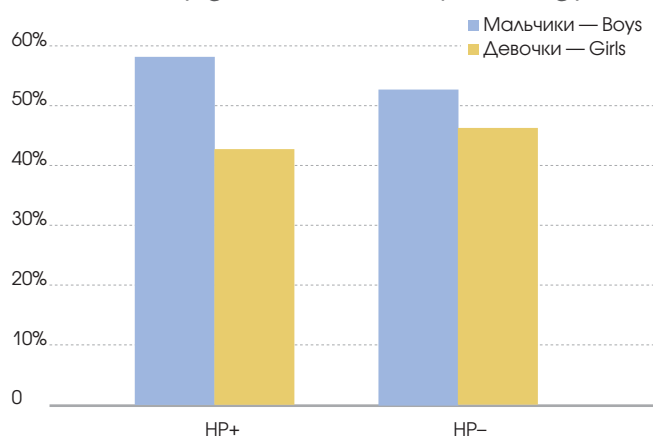
Материалом для исследования послужили 130 историй болезни детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны в возрасте от четырех до 18 лет (средний возраст — 12,5 (±3,2)), находившихся на лечении с 2017 по март 2022 года в гастроэнтерологическом отделении и отделении дневного стационара. Учитывались данные анамнеза (возраст, пол, наследственность), особенности манифестации заболевания; оценивались результаты клинического, лабораторного и инструментального обследований, в том числе эзофагогастродуоденоскопии, уреазного теста на НР и ПЦР-диагностики кала.

Пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 100 детей с подтвержденной НР-инфекцией. Вторую группу (сравнения) составили 30 больных, у которых патология желудка и двенадцатиперстной кишки не имела НР-этиологию. Последняя в первой группе была подтверждена стандартным уреазным (хелпил) тестом и выявлением положительного результата определения ДНК в кале с помощью ПЦР.

Математический анализ цифрового материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Для определения целесообразности применения методов параметрического анализа каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения. Для этого использовался критерий Колмогорова — Смирнова. Кроме того, рассчитывался F-критерий Фишера, позволяющий анализировать гомоскедастичность дисперсий сравниваемых совокупностей, также являющуюся одним из условий применимости методов параметрического анализа. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона, дающего возможность оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Условием применения критерия χ^2 Пирсона являлись значения ожидаемых частот не менее 5. В связи с тем, что исследование было организовано по принципу «случай — контроль», в качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных значений использовался показатель отношения шансов (odds ratio, OR), определяемый как отношение вероятности (шансов) наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$.

Рисунок 1. Гендерные особенности хронической воспалительной гастродуоденальной патологии

Figure 1. Gender-specific features of chronic inflammatory gastroduodenal pathology



Результаты и их обсуждение

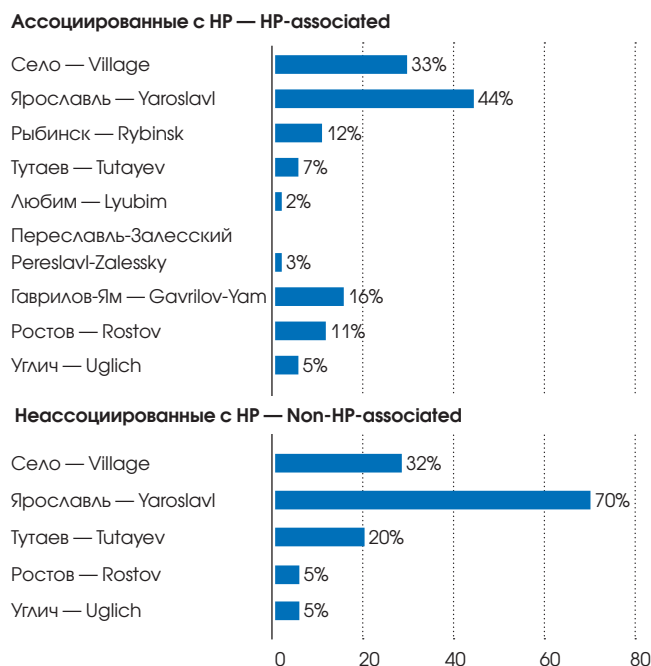
В ходе исследования установлено, что в обеих группах мальчики болеют несколько чаще: 58% — в первой группе, 53% — во второй соответственно, $p > 0,05$ (рис. 1).

Большинство больных — представители городского населения (68 и 67% соответственно). При этом в группе инфицированных НР встречалось достоверно меньшее количество пациентов из областного центра: 44 против 70%, соответственно; $p = 0,001$ (OR = 4,49, 95%: 3,24–7,69) (рис. 2). Данный анализ еще раз подтверждает факт влияния социально-экономических факторов на распространенность НР-инфекции.

Манифестация хронической воспалительной патологии гастродуоденальной локализации в первой и второй группах наиболее часто отмечена в младшем школьном возрасте — от 7 до 12 лет (46 и 56% соответственно). Отягощенная наследственность по патологии пищеварительного тракта фиксиро-

Рисунок 2. Особенности социального статуса обследуемых детей

Figure 2. Social status of the children surveyed



валась одинаково в обеих группах (68 и 60% соответственно).

Основными факторами риска в развитии заболеваний в обеих группах были стресс, алиментарный фактор, кишечные инфекции, прием НПВС. При этом в группе пациентов с НР-инфекцией достоверно чаще триггерами являлись: стресс (17 против 3,3%), $p = 0,004$ (OR = 2,83, 95%: 1,77–4,53); погрешности в диете (32 против 10%), $p = 0,000$ (OR = 2,65, 95%: 1,7–3,14); ОКИ в анамнезе (20 против 13% соответственно), $p = 0,001$ (OR = 2,36, 95%: 1,4–3,96) (рис. 3).

Не выявлено достоверной разницы в клинических проявлениях гастродуоденальной патологии

Рисунок 3. Факторы риска развития хронической воспалительной гастродуоденальной патологии

Figure 3. Risk factors for chronic inflammatory gastroduodenal pathology

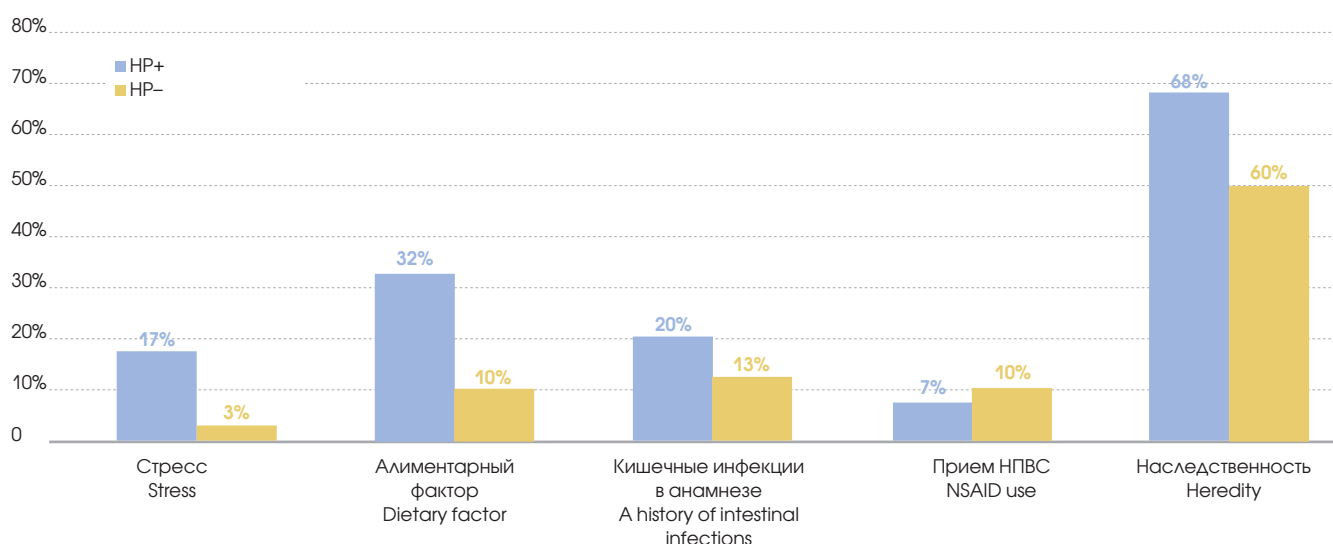
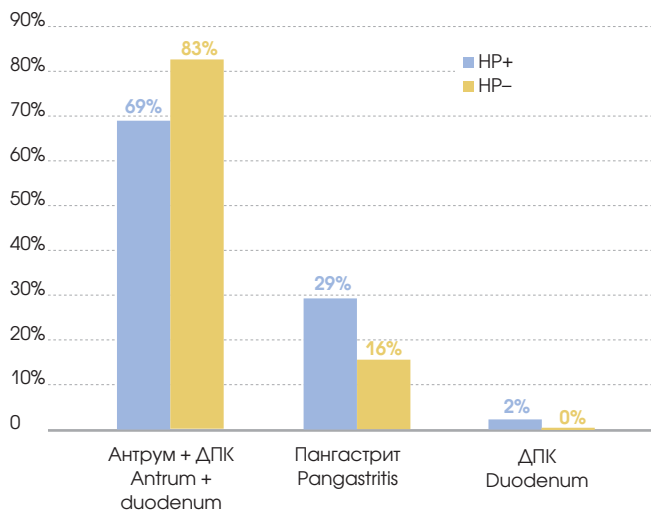


Рисунок 4. Топографические особенности хронической воспалительной гастродуоденальной патологии

Figure 4. Topographic features of chronic inflammatory gastroduodenal pathology



в обеих группах. И в группе пациентов с НР, и в группе без инфицирования преобладал болевой синдром различной локализации (52 и 63%). Изжога беспокоила в 27 и 23% случаев, а отрыжка — в 22 и 27% соответственно. Нарушения физического развития по типу дефицита массы тела первой степени имел каждый 10-й ребенок в обеих группах.

Основной локализацией воспаления при хронической гастродуоденальной патологии у детей является сочетание антрального отдела желудка и ДПК. На основании результатов нашего исследования наиболее часто такая локализация поражения отмечена в группе без инфицирования (84 против 50%, $p = 0,005$). Наоборот, пангастрит зарегистрирован у 25% детей с НР против 16% неинфицированных ($p = 0,000$) (рис. 4).

На основании результатов оценки эндоскопической (макроскопической) картины также получены различия в группах сравнения. Так, в группе инфицированных НР 42% детей имели эрозивные изменения слизистой оболочки, в то время как во второй группе только 10% ($p = 0,04$). Большая часть неинфицированных НР (67%) имела поверхностные изменения. Это в основном указывает на моторные нарушения как на этиологию патологии гастродуоденальной зоны (рис. 5). Такой макроскопической картины в первой группе зарегистрировано не было. Кроме того, один ребенок в группе с НР-инфекцией имел пангастрит с признаками атрофии.

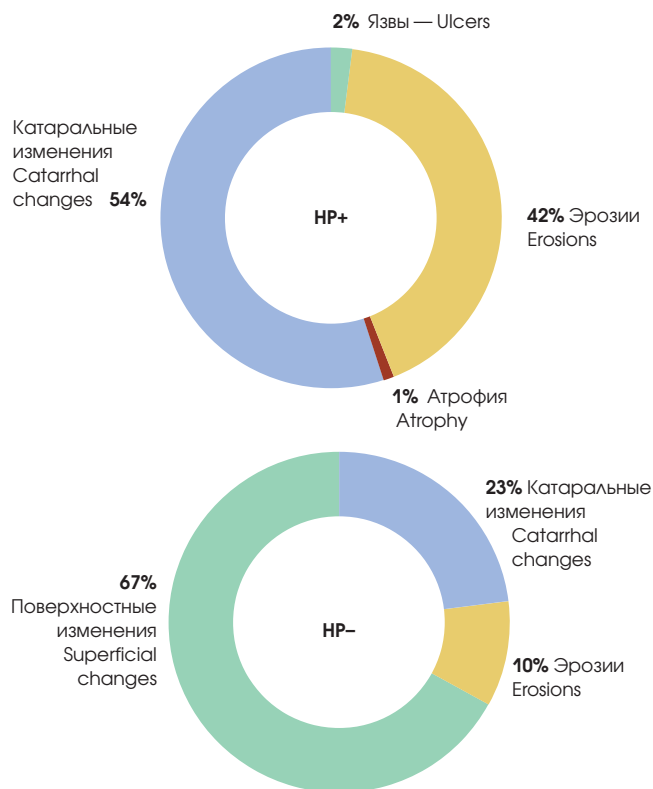
Гистологическое исследование у наблюдаемых детей проводилось редко: только у пяти в первой группе. Лабораторная диагностика для подтверждения НР-инфекции была использована у четырех пациентов в первой группе.

Выводы

1. По нашим данным, НР-инфекции регистрируются в населенных пунктах с более низким социально-экономическим уровнем жизни. Основ-

Рисунок 5. Основные причины патологии гастродуоденальной зоны

Figure 5. Main causes of gastroduodenal pathology



ными факторами риска инициации обострения НР-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны являются алиментарный фактор, стресс и перенесенные кишечные инфекции.

2. Такая патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, вызывает более распространённое (пангастрит) и глубокое (эрозивное) поражение слизистой оболочки. Без НР-инфекции изменения слизистой оболочки на макроскопическом уровне минимальны (поверхностные), что больше характерно для функциональной диспепсии. При этом клинических маркеров, позволяющих заподозрить тот или иной вариант патологии, не было выявлено.

Таким образом, встает серьезный вопрос о рациональном подходе к проведению ЭФГДС. Решение о диагностировании и лечении НР-инфекции должно приниматься с точки зрения пользы для ребенка. Для точной неинвазивной диагностики *H. pylori* необходимо проведение более чувствительных и быстрых тестов, таких как дыхательный (13C-UBT), который идеально подходит для скрининга и контроля эффективности применяемой терапии.

Однако нельзя при этом забывать, что первичная цель клинического обследования при наличии гастроинтестинальных симптомов — определение причины их возникновения, а не исключительно в верификации *H. pylori*. Стратегия «исследуй и лечи» неприемлема в отношении *H. pylori* у детей. При проведении ЭФГДС необходимо также выполнение гистологического исследования — прежде всего для более четкой верификации заболевания и определения дальнейшей тактики лечения.

Литература/References

1. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М, 2017. 536 с. [Belmer S.V., Razumovsky A.Y., Khavkin A.I. Stomach and duodenal diseases in children. Moscow: Medpraktika-M, 2017. 536 p. (In Russ.)].
2. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С. и др. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань, 2016. 172 с. [Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., et al. Chronic gastroduodenitis in children: clinical variants, features of diagnosis and treatment. Yaroslavl: Filigran, 2016. 172 p. (In Russ.)].
3. Kivi M., Johansson A.L., Reilly M., Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors infection in children. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133 (4): 645–652.
4. Goh K.-L. Differences in prevalence of *Helicobacter pylori* and disease outcomes according to race/environmental factors in South-east Asia. In: *Helicobacter pylori*; basic mechanisms to clinical cure 2000. Hunt R.H., Tytgat G.N.J. Dordrecht: Kluwer academic publishers, 2000: 57–70.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и соавт. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7. [Lazebnik L.B., Vasiliev Yu.V., Shcherbakov P.L. et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010; 2: 3–7. (In Russ.)].
6. Щербakov П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе. М: Медицинское информационное агентство, 2011. 224 с. [Shcherbakov P.L., Korsunsky A.A., Isakov V.A. Diseases of the digestive system in children with *Helicobacteriosis*. Moscow: Medical Information Agency, 2011. 224 p. (In Russ.)].
7. Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с. [Kornienko Ye.A. *Helicobacter pylori* infection in children. Moscow: GEOTAR Media, 2011. 272 p. (In Russ.)].
8. Jones N. L., Koletzko S., Goodman K. et al. ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (6): 99; 1–1003.
9. Панова И.В., Домбаян С.Х. Патогенетическая роль нейронспецифической енолазы при *Helicobacter pylori* — ассоциированном гастродуодените у детей. Медицинский оппонент. 2018; 3 (3): 14–18. [Panova I.V., Dombayan S.Kh. Pathogenetic role of neuron specific enolase in children with gastroduodenitis, associated with *Helicobacter pylori*. *Meditinskiy opponet = Medical Opponent.* 2018; 3 (3): 14–18. (In Russ.)].
10. Ревякина В.А. Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии. Медицинский оппонент. 2018; 3 (3): 54–58. [Revyakina V.A. Clinical manifestations and current trends in the treatment of gastrointestinal manifestations of allergy. *Meditinskiy opponet = Medical Opponent.* 2018; 3 (3): 54–58. (In Russ.)].
11. Клинические рекомендации Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки у детей. 2021. Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/index.html#!/schema/246#doc_v. [Clinical guidelines. Peptic ulcer disease of the stomach and/or duodenum in children. 2021. Professional associations: Union of Pediatricians of Russia. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/index.html#!/schema/246#doc_v. (In Russ.)].



Вклад авторов. О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, А.Л. Салова, Г.Н. Борисенко, А.Л. Лященко, А.А. Мамрова, Д.Д. Михайлова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.
Authors contributions. O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhuhina, A.L. Salova, G.N. Borisenko, A.L. Lyashchenko, A.A. Mamrova, D.D. Mikhailova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.12.2022.

Принята к публикации: 23.01.2023.

Article received: 12.12.2022.

Accepted for publication: 23.01.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО*.

Мозжухина Лидия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИНПО*.

Салова Александра Леонидовна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ИНПО*.

Борисенко Галина Николаевна, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Телефон: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Лященко Анна Леонидовна, заведующая дневным стационаром консультативно-диагностического центра ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Телефон: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Мамрова Анна Александровна, врач дневного стационара консультативно-диагностического центра ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Телефон: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Михайлова Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета*.

* ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Минздрава России. Адрес: 150003, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Телефон: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: rector@ysmu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kiselnikova Olga Viktorovna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics INPO*.

Mozzhukhina Lidia Ivanovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics INPO*.

Salova Alexandra Leonidovna, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics INPO*.

Borisenko Galina Nikolaevna, Head of the Gastroenterological Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region «Regional Children's Clinical Hospital», Address: 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 27. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Lyashchenko Anna Leonidovna, Head of the Day Hospital of the Consultative and Diagnostic Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region «Regional Children's Clinical Hospital». Address: 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 27. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Mamrova Anna Alexandrovna, Doctor of the Day Hospital of the Consultative and Diagnostic Center. Address: 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 27. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Mikhailova Daria Dmitrievna, 6th year student of the Faculty of Medicine*.

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 150003, Yaroslavl, st. Revolutionary, 5. Phone: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: rector@ysmu.ru.

УДК 613.953.1

Перспективное исследование: влияние обогащения адаптированной молочной смеси мембранами жировых глобул коровьего молока на показатели липидного обмена у детей

О.Л. Лукоянова¹, д.м.н., профессор, **Т.Э. Боровик**^{1,2}, д.м.н., профессор,
Т.В. Бушуева^{1,3}, д.м.н., **Н.Г. Звонкова**^{1,2}, к.м.н., **В.А. Скворцова**^{1,4}, д.м.н., профессор,
Е.Л. Семикина^{1,2}, д.м.н., профессор, **Е.А. Копыльцова**¹, к.м.н.

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты впервые проведенной в России исследовательской работы по изучению влияния вскармливания детей первого полугодия жизни детской молочной смесью (ДМС), содержащей в своем составе молочный жир и мембраны жировых глобул молока (МЖГМ), на липидный профиль младенцев. В исследование было включено 90 человек. В первую группу вошло 30 детей на искусственном вскармливании (ИВ) с применением Semper Baby Nutrdefense 1 (изучаемая смесь, ИС). Во вторую было включено 30 младенцев, получавших стандартные молочные смеси (базовые смеси, БС), не содержащие молочного жира или мембран жировых глобул молока. Группу сравнения составили 30 детей на исключительно грудном вскармливании (ГВ). Длительность наблюдения за младенцами — два месяца. В большинстве случаев были отмечены хорошая переносимость изучаемой смеси и уменьшение числа страдавших функциональными расстройствами органов пищеварения (ФРОП) детей, получавших это питание. В периферической крови всех младенцев определялись уровни липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, общего холестерина. Показатели липидного спектра детей, получавших изучаемую смесь, были близки к таковым у тех, кто находился на грудном вскармливании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТСКАЯ СМЕСЬ, МОЛОЧНЫЙ ЖИР, МЕМБРАНЫ ЖИРОВЫХ ГЛОБУЛ МОЛОКА, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ХОЛЕСТЕРИН, ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ЛПВП, ЛПНП

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. и соавт. Перспективное исследование: влияние обогащения адаптированной молочной смеси мембранами жировых глобул коровьего молока на показатели липидного обмена у детей. Медицинский оппонент. 2023; 1 (21): 19–28.

KEYWORDS: INFANT FORMULA, MILK FAT, MILK FAT GLOBULE MEMBRANES, BREASTFEEDING, FORMULA FEEDING, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES, HDL, LDL

FOR CITATION: Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Bushueva T.V. et al. Prospective study: the effect of enrichment of adapted milk formula with bovine milk fat globule membranes on lipid metabolism in children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 1 (21): 19–28.

UDC 613.953.1

Prospective Study: the Effect of Enrichment of Adapted Milk Formula with Bovine Milk Fat Globule Membranes on Lipid Metabolism in Children

O.L. Lukoyanova¹, **T.E. Borovik**^{1,2},
T.V. Bushueva^{1,3}, **N.G. Zvonkova**^{1,2},
V.A. Skvortsova^{1,4}, **E.L. Semikina**^{1,2},
E.A. Kopyltsova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Scientific Institution «Academician N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center», Moscow, Russia

⁴ Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky (MONIKI), Moscow, Russia

SUMMARY. The article presents the results of a study conducted for the first time in Russia on the effect of feeding infants with milk formula (MF) containing milk fat and milk fat globule membranes (MFGM) on the lipid profile of infants. Ninety people were included in the study. The first group included 30 formula-fed (F-fed) infants with Semper Baby Nutrdefense 1 (the formula studied, FS). The second group included 30 infants receiving standard infant formula (basic formula) without milk fat or milk fat globule membranes. The control group consisted of 30 exclusively breastfed (BF) infants. The infants were being observed for two months. In most cases, there was high tolerability of the studied formula and a reduction in the number of functional digestive disorders (FDDs) in the children who received this food. Peripheral blood levels of low and high density lipoproteins (LDL, HDL), triglycerides, and total cholesterol were studied in all infants. Lipid spectrum parameters of the children who received the studied formula were close to those of the breastfed children.

Введение

Перед исследователями по-прежнему стоит много нерешенных вопросов, которые связаны с разработкой технологий, позволяющих хотя бы частично повторить уникальный состав женского молока, и с поиском новых подходов к оптимизации питания детей раннего возраста, лишенных материнского молока. Грудное молоко (ГМ), имеющее бесспорное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость для оптимального развития ребенка по сравнению с детскими молочными смесями, является универсальной моделью для их создания [1, 2, 3, 4].

Особый интерес представляет изучение жира ГМ, значительно отличающегося от жирового компонента коровьего молока и ДМС.

Наибольшую часть жира грудного молока — до 98% — составляют триглицериды, остальная доля приходится на фосфолипиды, холестерол и свободные жирные кислоты. Богатый жирнокислотный спектр ГМ характеризуется высокой концентрацией незаменимых длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК), уникальная роль которых состоит в том, что они являются структурными компонентами всех клеточных мембран и необходимы для миелинизации нервных волокон и формирования сетчатки глаза. Установлено, что введение ДЦПНЖК в детские молочные смеси улучшает когнитивные функции и остроту зрения у детей [5, 6].

Жировая фракция ГМ представлена в виде дисперсии жировых глобул молока, состоящих из триглицеридного ядра и липопротеиновой мембраны. Изучение структуры МЖГМ вызывает огромный научный и практический интерес.

Мембрана жировых глобул молока — это сложная трехслойная структура, представляющая собой белково-липидную оболочку, состоящую из мембранного белка (60%), жира (30%), ферментов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ (рис. 1). Центральное ее наполнение представлено глицеридным ядром. Состав мембраны жировой глобулы молока уникален. В него входят такие компоненты, как ганглиозиды, гликофинголипиды, глицерофосфолипиды, сфингомиелин, холестерин и гликопротеины, а также мембранный белок, липиды и минорные компоненты (ферменты, нуклеиновые кислоты, минеральные вещества). Некоторые мембранные белки

обладают антимикробной активностью, другие вовлечены в процессы абсорбции пищевых веществ. МЖГМ содержат антимикробные компоненты (муцин, бутирофилин, лактаттерин, ксантиноксидаза, ганглиозиды), участвующие в адгезии бактерий [7, 8, 9, 10].

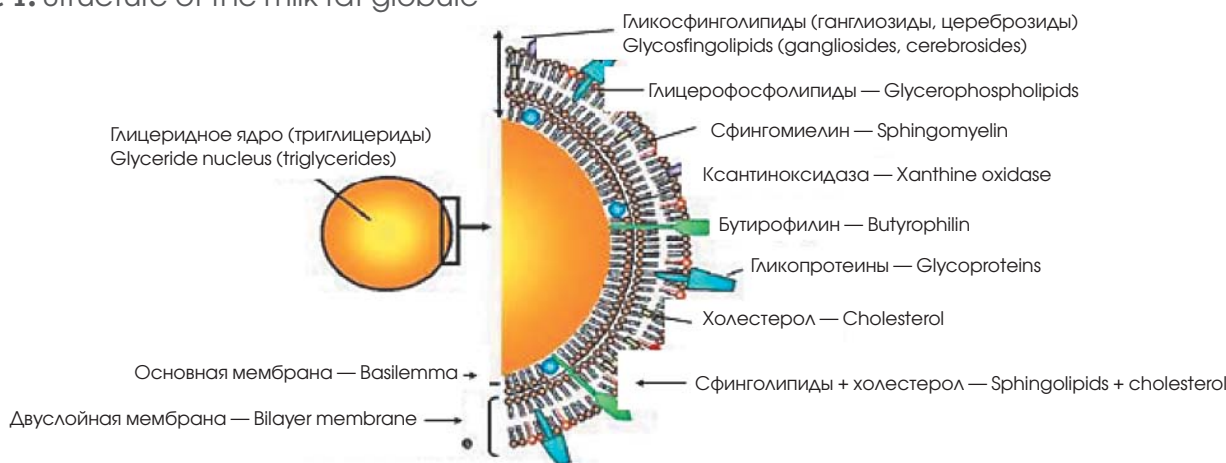
На сегодняшний день уже достаточно хорошо изучены отдельные компоненты этой мембраны. В частности, ганглиозиды играют важную роль в развитии головного мозга, росте нейронов, их миелинизации, формировании их межклеточных контактов. Кроме того, они участвуют в процессах клеточной пролиферации. По данным ученых, фосфолипиды и ганглиозиды (комплексные липиды), выделенные из мембран жировых глобул молока, защищают целостность кишечного барьера, снижают риск развития ротавирусной инфекции, эффективны в отношении диарейных заболеваний у детей, активны при ряде агрессивных бактериальных инфекций [11, 12].

Показано их выраженное влияние на формирование мозга и когнитивных функций, поддержание иммунного баланса. Так, в исследовании, проведенном N. Timby с соавторами среди детей, получавших смесь, обогащенную концентратом жировых глобул коровьего молока, было обнаружено достоверное снижение случаев, частоты инфекций (острых средних отитов), риска развития сердечно-сосудистой патологии по сравнению с теми, кто получал стандартную молочную смесь. Также ученые отметили положительный эффект, который оказывает эта добавка на когнитивное развитие детей и концентрацию холестерина в сыворотке крови, сопоставимую с таковой у младенцев на грудном вскармливании [13, 14].

Жир грудного молока богат холестеринем [15]. И это отражает высокую биологическую ценность данного нутриента для роста и развития ребенка. Хорошо известно, что холестерин молочного жира играет важную роль в становлении эффективных систем его метаболизации в последующие периоды жизни. Благодаря его наличию закладываются основы метаболизма и профилактики неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии у детей, находящихся на грудном вскармливании. Кроме этого, холестерин участвует в синтезе стероидных половых гормонов и глюкокортикостероидов, служит основой для образования желчных кислот, необходим для метаболизма

Рисунок 1. Строение жировой глобулы молока

Figure 1. Structure of the milk fat globule



жирорастворимых витаминов, используется в построении нервной ткани, участвует в формировании иммунитета, регуляции проницаемости клеток, предохраняет эритроциты крови от действия гемолитических ядов [16].

В грудном молоке уровень холестерина составляет до 15 мг / 100 мл. Причем у детей, находящихся на ГМ, его уровень в плазме крови достоверно выше по сравнению с теми, кто получает стандартную молочную смесь, жировой компонент которой представлен растительными маслами. Установлено, что большое количество холестерина, поступающего ребенку с ГМ, оказывает выраженный программирующий эффект на метаболизм холестерина в дальнейшие возрастные периоды. Показано, что его высокий уровень в сыворотке крови младенцев на грудном вскармливании ассоциируется с более низким его содержанием в крови в зрелом возрасте по сравнению с детьми, находившимися на ИВ [17].

На сегодняшний день введение в состав ДМС молочного жира, комплексных липидов (или концентрата мембран жировых глобул молока) является обоснованным и перспективным сегментом в индустрии детского питания, направленным на создание продуктов «функционального» назначения, обладающих комплексным влиянием на процессы роста и развития ребенка [18, 19, 20, 21].

Цель исследования — оценка эффективности применения детской молочной смеси Semper Baby Nutradefense 1 (производство Arla Foods a.m.b.a, Дания, под контролем Semper AB, Швеция), содержащей в своем составе молочный жир и МЖГМ, в питании детей первого полугодия жизни.

Научное исследование было выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 года (European Good Clinical Practice Guidelines), и директивными указаниями Министерства здравоохранения РФ и осуществлялось в отделении питания здорового и больного ребенка и на базе филиала № 2 ГБУЗ «ДГП № 118 ДЗМ» (разрешение Департамента здравоохранения г. Москвы № 41-19-7909 от 15.04.2010, договор о сотрудничестве с ГБУЗ «ДГП № 118 ДЗМ» от 21.12.2015).

Проведение исследовательской работы, которая представляла собой открытое продольное (проспективное) медицинское наблюдение, одобрил Локальный этический комитет НЦЗД Минздрава России.

Все родители детей, включенных в исследование, давали письменное информированное согласие на участие ребенка.

В задачи исследовательской работы входила оценка физического развития и биохимических показателей липидного обмена у младенцев, получавших изучаемую смесь, и сравнение результатов с показателями тех, кто находился на грудном вскармливании или получал стандартные детские молочные смеси без молочного жира и мембран жировых глобул молока.

Пациенты и методы

В исследовательскую работу были включены здоровые доношенные дети в возрасте до четырех месяцев.

В исследование не включались младенцы, получавшие адаптированные молочные смеси с молочным жиром или начавшие получать прикорм.

Назначение ИС осуществлялось детям, находившимся на искусственном вскармливании. Введение смеси было постепенным, начиная с 10 мл в каждое кормление, с полным переводом на новое питание в течение 5–7 дней. Суточный объем рассчитывался в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.

Необходимое количество продукта определялось калорийным методом по формуле: $V = m \cdot t \times 115 \text{ ккал} \times 100 / 67 \text{ ккал}$, где V — суточный объем смеси, мл; m — масса тела ребенка, кг; 115 ккал/кг/сут — энергетическая потребность ребенка; 67 ккал — калорийность 100 мл смеси.

Анализ состояния здоровья детей предполагал оценку их общего состояния с измерением массы и длины тела. Физическое развитие оценивали по центильным таблицам Всемирной организации здравоохранения (программа WHO Anthro) с определением антропометрических коэффициентов Z-scores (масса тела к его длине и ИМТ к возрасту). Допустимый диапазон значений Z-scores: для массы тела к его длине — интервал от -2 до +2, для ИМТ к возрасту — от -2 до +1.

Оценка переносимости вводимой смеси включала анализ характера аппетита (активность сосания, отказ от приема смеси), появления или усиления срыгиваний, колик, метеоризма, изменения частоты и консистенции стула, состояния кожи и слизистых.

Оценка результатов лабораторных исследований осуществлялась на основе изучения общих показателей клинического анализа крови и биохимических показателей с определением липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина (проводилась в начале и в конце наблюдения).

Для проведения гематологических и биохимических применений использовали капиллярную кровь, полученную из пальца ребенка.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Описание большинства исследуемых признаков, учитывая неоднородность их распределения, проведено с использованием медианы (Me) и процентилей (25; 75). Оценка различий между двумя независимыми группами по количественным признакам осуществлялась с применением непараметрического статистического U-критерия Манна — Уитни. Для сравнения дисперсий двух вариационных рядов использовали непараметрический критерий Фишера (двусторонний точный) — для физического развития.

Semper Baby Nutradefense 1 является адаптированной молочной смесью, предназначенной для питания детей с рождения до шести месяцев. Отличительная особенность ее состава — наличие молочного жира, составляющего 28% от его общего содержания, и концентрата мембран жировых глобул молока. Кроме того, в смесь входят концентрат сывороточного белка с высоким содержанием альфа-лактальбумина, пребиотиков — галактоолигосахариды (0,29 г / 100 мл), длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая и докозагексаеновая в соотношении 1 : 1), нуклеотиды (АМФ, ЦМФ, ГМФ, ИМФ, УМФ).

Химический состав и энергетическая ценность смеси полностью соответствуют нормативным документам [22].

Результаты и их обсуждение

В исследование включили 90 детей, которые были распределены в три группы.

В первую (ИС) вошло 30 младенцев на искусственном вскармливании с применением изучаемой смеси. Во вторую группу (БС) было включено 30 детей, получавших стандартные молочные смеси, не содержащие молочного жира или концентрата мембран жировых глобул молока. Группу сравнения (ГВ) составили 30 младенцев на исключительно грудном вскармливании. Длительность наблюдения за детьми составила два месяца. Клиническая характеристика младенцев представлена в **табл. 1**.

Обследуемые группы детей были сопоставимы по возрасту, массе и длине тела при рождении, гендерному признаку и сопутствующей патологии.

В первой группе почти у половины младенцев (56,6%) отмечались проявления функциональных расстройств органов пищеварения в виде колик (26,6%), срыгиваний (20%), склонности к запорам (33,3%). У каждого второго ребенка из второй группы также были выявлены те или иные проявления ФН ЖКТ. Так, у каждого пятого регистрировались колики или срыгивания, у каждого третьего — склон-

ность к запорам. У детей на грудном вскармливании функциональные нарушения ЖКТ были представлены коликами (30%), срыгиваниями (13,3%) и запорами (по 13,3%).

Переносимость и клиническая эффективность изучаемой смеси

Период адаптации к изучаемой смеси у большинства обследованных детей протекал без особенностей, отказов от ее приема не было. Отмена продукта потребовалась лишь в одном случае, когда на 6-й день от начала приема у ребенка со склонностью к запорам отмечалось постепенное их усиление при увеличении объема вводимого питания.

У большинства детей с коликами и срыгиваниями наблюдалось достоверное снижение частоты указанной симптоматики на фоне приема изучаемой смеси. У младенцев со склонностью к запорам отмечалась постепенная нормализация характера и частоты стула (**табл. 2**).

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдаемых детей

Table 1. Clinical characteristics of the observed children

Показатели Indicators	1-я группа (ИС), n = 30 Group 1 (FS), n = 30	2-я группа (БС), n = 30 Group 2 (basic formula), n = 30	3-я группа (ГВ), n = 30 Group 3 (BF), n = 30	p
Возраст, дни Age, days	54,8 (± 16,3)	58,2 (± 18,1)	40,3 (± 13,2)	0,3225
Масса тела при рождении, г Birth weight, g	3 410 (± 426)	3 318 (± 477)	3 530 (± 380)	0,3870
Длина тела при рождении, см Body length at birth, cm	51,8 (± 3,3)	52,4 (± 2,2)	51,5 (± 1,8)	0,4065
Девочки, абс. (%) Girls, abs. (%)	18 (60)	16 (53,3)	19 (63,3)	0,3243
ФРОП, абс. (%): FDDs, abs. (%):	17 (56,6)*	15 (50)	14 (46,6)	0,4310
— колики — colics	8 (26,6)	7 (23,3)	9 (30)	0,3890
— срыгивания — possetting	6 (20)	8 (26,6)	4 (13,3)	0,2310
— запоры — constipation	10 (33,3)	9 (30)	4 (13,3)	0,4730
Рахит 1-й степени, абс. (%) Degree 1 rickets, abs. (%)	4 (13,3)	5 (16,6)	4 (13,3)	0,2390

* Один ребенок мог иметь несколько симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ).

* One baby may have had multiple symptoms of functional gastrointestinal tract disorders (FGIDs).

Таблица 2. Переносимость изучаемой смеси, абс. (%)

Table 2. Tolerability of the studied formula, abs. (%)

Клинические симптомы Clinical symptoms	До введения изучаемой смеси (n = 30) Before administration of the studied formula (n = 30)	Через 2 месяца приема изучаемой смеси (n = 29) After 2 months on the study formula (n = 29)	p
ФН ЖКТ (всего): FGIDs (total):	17 (56,6)*	3 (10,3)	0,002
— колики — colics	8 (26,6)	1 (3,4)	0,001
— срыгивания — possetting	6 (20)	0	0,005
— запоры — constipation	10 (33,3)	2 (6,9)	0,0001

* Один ребенок мог иметь несколько симптомов функциональных нарушений ЖКТ.

* One baby could have more than one symptom of functional gastrointestinal tract disorders.

Оценка физического развития детей

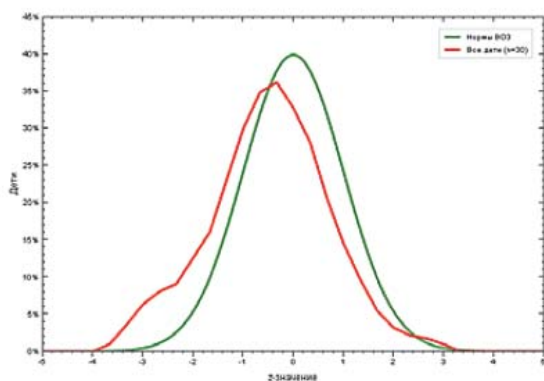
Показатели физического развития у большинства детей из всех групп на момент начала исследования и через два месяца наблюдения находились в пределах средневозрастных величин (**рис. 2, 3, 4**).

Показатели Z-значений ИМТ к возрасту у подавляющего большинства младенцев (вне зависимости от вида вскармливания) тоже были в пределах средневозрастных параметров (**табл. 3**).

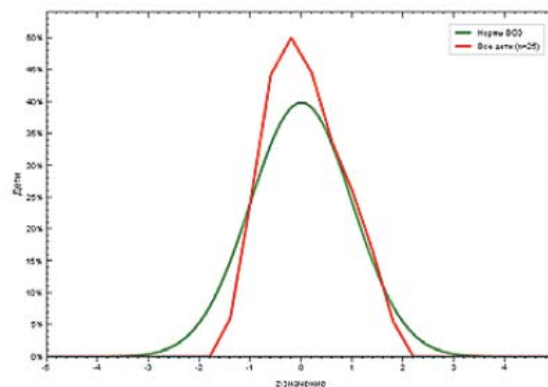
Среди детей на ГВ чаще выявлялись младенцы как с низким показателем ИМТ к возрасту (ИМТ < -2) — 13,3 против 6,7% в группах ИС и БС, так и с высоким (ИМТ > +1) — 23,7 против 13,3% в группе ИС и 16,7% в группе БС. Но если через два месяца

Рисунок 2. Z-значения массы тела к длине детей из первой группы (ИС) до введения в рацион изучаемой смеси и через два месяца ее приема

Figure 2. Z-scores of body weight to length of babies in the first group (FS) before the introduction of the studied formula into the diet and after two months of its intake



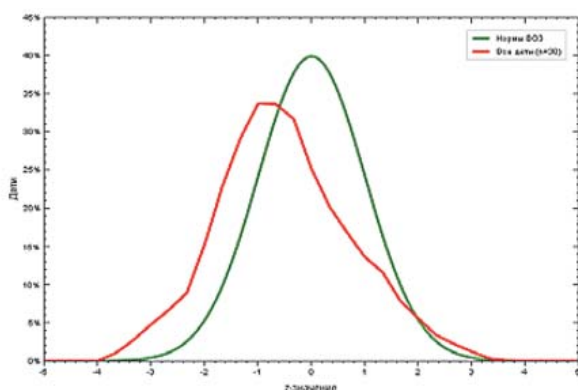
Масса тела к длине тела изначально
Body weight to body length initially



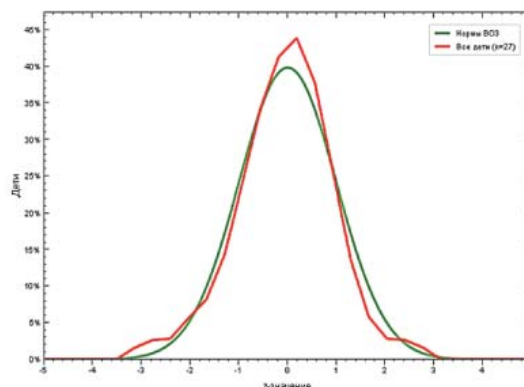
Масса тела к длине тела через два месяца
Body weight to body length after two months

Рисунок 3. Z-значения массы тела к длине детей из второй группы (БС) до и через два месяца наблюдения

Figure 3. Z-scores of body weight to length of babies in the second group (basic formula) before and after two months of the observation



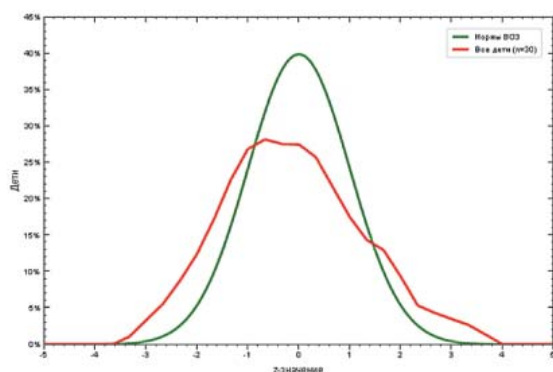
Масса тела к длине тела изначально
Body weight to body length initially



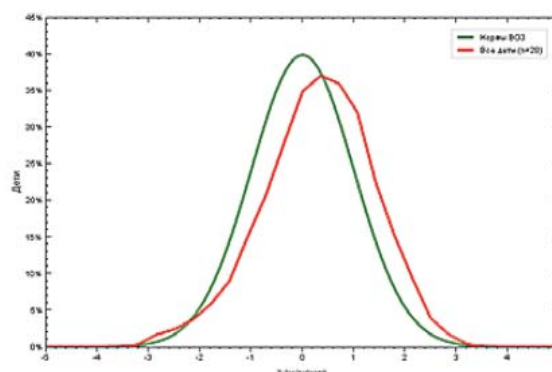
Масса тела к длине тела через два месяца
Body weight to body length after two months

Рисунок 4. Z-значения массы тела к длине детей из группы сравнения (ГВ) до и через два месяца наблюдения

Figure 4. Z-scores of body weight to length of babies in the control group (BF) before and after two months of the observation



Масса тела к длине тела изначально
Body weight to body length initially



Масса тела к длине тела через два месяца
Body weight to body length after two months

Таблица 3. Распределение Z-значений отношения ИМТ к возрасту у наблюдаемых детей (абс., %)

Table 3. Distribution of Z-scores of BMI-for-age ratio in the observed children (abs., %)

Z-значения Z-scores	Вид вскармливания Type of feeding	< -2	- 2 < -1	От -1 до +1	> +1 < +2	> +2
Исходно Initially	ИС (n = 30) FS (n = 30)	2/6,7	7/23,3	17/56,7	4/13,3	0
	БС (n = 30) Basic formula (n = 30)	2/6,7	3/10,0	20/66,7	5/16,7	0
	ГВ (n = 30) BF (n = 30)	4/13,3	4/13,3	15/50,0	5/16,7	2/6,7
Через два месяца наблюдения In 2 months of observation	ИС (n = 25) FS (n = 25)	0	1/ 4,0	18/72,0	4/16,0	2/8,0
	Basic formula (n = 27)	0	3/11,1	18/66,8	3/11,1	3/11,1
	BF (n = 29)	0	3/10,3	10/34,5	9/31,1	7/24,1

наблюдения в группе ГВ уже каждый второй ребенок имел избыточную массу тела (ИМТ к возрасту > +1), то в группе ИС и БС только у каждого пятого был повышенный ИМТ к возрасту (рис. 5).

Оценка показателей липидного спектра в крови детей

В табл. 4 представлены исходные значения показателей липидного спектра крови детей, включенных в исследование.

На момент включения в исследование уровни холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов были значимо выше у детей на ГВ по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании (группы ИС и БС).

В табл. 5 представлены значения липидного спектра крови у наблюдаемых из первой группы (ИС) через два месяца от начала приема изучаемой смеси в сравнении с исходными показателями.

Анализ показателей, характеризующих липидный обмен, выявил значимое повышение уровней холестерина (p = 0,022) и ЛПНП (p = 0,004) через два месяца приема изучаемой смеси по сравнению с ис-

ходными данными, которые не превысили референсных значений. Выявленное увеличение уровня триглицеридов до 2,17 ммоль/л на фоне использования продукта (норма — до 1,6 ммоль/л) не было статистически значимым (p = 0,077).

Показатели липидного спектра детей из второй группы (БС) представлены в табл. 6.

Исходно и через два месяца наблюдения у детей из второй группы уровень холестерина, ЛПВП и триглицеридов оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Через два месяца наблюдения было выявлено значимое повышение уровней ЛПНП (до 2,23 ммоль/л), не превышающее референсные значения, и триглицеридов (до 2,28 ммоль/л), значение которых превышало нормальные величины.

Анализ липидного спектра крови детей, находившихся на грудном вскармливании, показал, что уровни холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов значимо не изменились за два месяца наблюдения и не превышали референсных значений (табл. 7).

Особый интерес представляло сравнение показателей липидного обмена у детей из всех групп через два месяца наблюдения (табл. 8).

Таблица 4. Исходные значения показателей липидного спектра крови у детей из наблюдаемых групп

Table 4. Baseline values of blood lipids in children from the observed groups

Показатели Indicators	Референсные значения Reference range	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)			p*
		ИС-1, n = 30 FS-1, n = 30	БС-1, n = 30 Basic formula-1, n = 30	ГВ-1, n = 30 BF-1, n = 30	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	1,8–4,5	3,54 (3,11; 3,96)	3,48 (3,07; 3,87)	4,33 (3,95; 4,83)	p ₁ = 0,000 p ₂ = 0,000 p ₃ = 0,794
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	0,78–1,68	1,14 (0,94; 1,34)	1,28 (1,12; 1,44)	1,37 (1,25; 1,65)	p ₁ = 0,211 p ₂ = 0,016 p ₃ = 0,156
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	1,55–3,89	2,13 (1,52; 2,48)	1,67 (1,28; 1,91)	2,53 (2,03; 2,72)	p ₁ = 0,000 p ₂ = 0,026 p ₃ = 0,032
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,34–1,6	1,11 (0,89; 2,04)	1,46 (1,15; 1,80)	1,89 (1,46; 2,32)	p ₁ = 0,055 p ₂ = 0,025 p ₃ = 0,225

* p₁ — различия между ГВ и БС; p₂ — различия между ГВ и ИС; p₃ — различия между ИС и БС.

* p₁ — differences between BF and basic formula; p₂ — differences between BF and FS; p₃ — differences between FS and basic formula.

Таблица 5. Показатели липидного спектра крови у детей из первой группы (ИС) исходно и через два месяца приема изучаемой смеси**Table 5.** Values of blood lipids in children from the first group (FS) initially and after two months after the start of the studied formula administration

Показатели Indicators	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)		p
	Исходно, n = 30 Initially, n = 30	Через два месяца приема, n = 25 In two months of administration, n = 25	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	3,54 (3,11; 3,96)	3,84 (3,35; 4,63)	p = 0,022
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,14 (0,94; 1,34)	1,16 (0,98; 1,49)	p = 0,322
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,13 (1,52; 2,48)	2,61 (2,03; 3,24)	p = 0,004
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,11 (0,89; 2,04)	2,17 (1,19; 2,77)	p = 0,077

Таблица 6. Показатели липидного спектра крови у детей из второй группы (БС) исходно и через два месяца наблюдения**Table 6.** Values of blood lipids in children from the second group (basic formula) initially and after two months of observation

Показатели Indicators	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)		p
	Исходно, n = 30 Initially, n = 30	Через два месяца наблюдения, n = 27 In two months of observation, n = 27	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	3,48 (3,07; 3,87)	3,78 (3,24; 3,98)	p = 0,447
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,28 (1,12; 1,44)	1,15 (1,04; 1,31)	p = 0,170
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	1,67 (1,28; 1,91)	2,23 (1,93; 2,48)	p = 0,001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,46 (1,15; 1,80)	2,28 (1,69; 3,05)	p = 0,028

Таблица 7. Показатели липидного спектра крови у детей из третьей группы (ГВ) исходно и через два месяца наблюдения**Table 7.** Values of blood lipids in children from the third group (BF) initially and after two months of observation

Показатели Indicators	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)		p
	Исходно, n = 30 Initially, n = 30	Через два месяца наблюдения, n = 29 In two months of observation, n = 29	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4,33 (3,95; 4,83)	4,20 (3,74; 4,75)	p = 0,727
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,37 (1,25; 1,65)	1,12 (1,07; 1,25)	p = 0,095
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,53 (2,03; 2,72)	2,92 (2,36; 3,64)	p = 0,136
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,89 (1,46; 2,32)	1,88 (1,27; 2,78)	p = 0,677

Через два месяца уровень холестерина и ЛПНП не имел достоверного отличия от группы детей, получающих изучаемую смесь, и был значимо выше у младенцев на ГВ по сравнению с наблюдаемыми на базовых смесях.

Показатели содержания ЛПВП и триглицеридов значимо не отличались по группам.

Суммарная характеристика показателей липидного обмена у всех детей по группам и в динамике наблюдения представлена графически на рис. 5, 6, 7, 8.

Анализ возможного влияния времени последнего приема пищи на показатели липидного обмена у детей

Забор крови у детей на искусственном вскармливании производился не ранее чем через три часа после последнего приема пищи, в то время как у 83% младенцев на ГВ (в свя-

Таблица 8. Показатели липидного спектра крови детей из всех групп через два месяца наблюдения

Table 8. Values of blood lipids in children from all groups after two months of observation

Показатели Indicators	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)			p*
	ИС-2, n = 25 FS-2, n = 25	БС-2, n = 27 Basic formula-2, n = 27	ГВ-2, n = 29 BF-2, n = 29	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	3,84 (3,35; 4,63)	3,78 (3,24; 3,98)	4,2 (3,74; 4,75)	p ₁ = 0,005 p ₂ = 0,107 p ₃ = 0,170
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,16 (0,97; 1,49)	1,15 (1,04; 1,31)	1,12 (1,07; 1,25)	p ₁ = 0,907 p ₂ = 0,792 p ₃ = 0,928
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,61 (2,03; 3,24)	2,23 (1,93; 2,48)	2,92 (2,36; 3,64)	p ₁ = 0,0001 p ₂ = 0,083 p ₃ = 0,024
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	2,17 (1,19; 2,77)	2,28 (1,69; 3,05)	1,88 (1,27; 2,7)	p ₁ = 0,245 p ₂ = 0,992 p ₃ = 0,726

* p₁ — различия между ГВ и БС; p₂ — различия между ГВ и ИС; p₃ — различия между ИС и БС.

* p₁ — differences between BF and basic formula; p₂ — differences between BF and FS; p₃ — differences between FS and basic formula.

Рисунок 5. Уровень холестерина по группам

Figure 5. Cholesterol levels by group

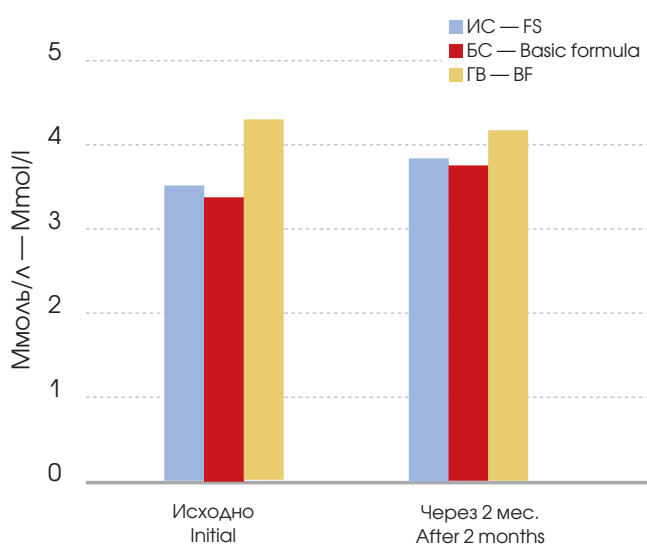


Рисунок 7. Уровень ЛПНП по группам

Figure 7. LDL levels by group

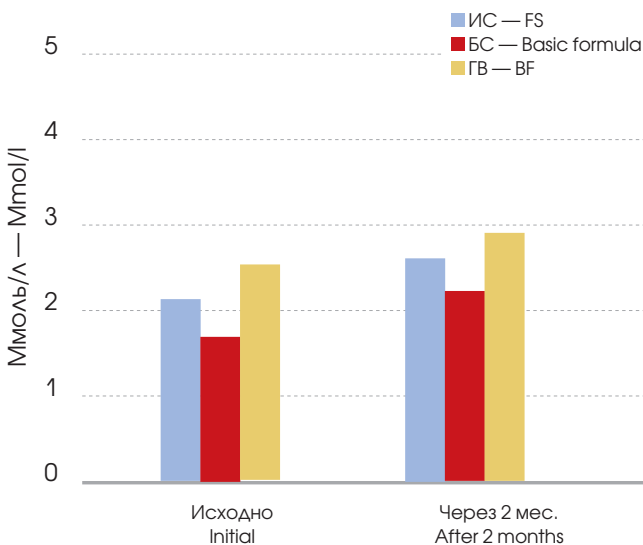


Рисунок 6. Уровень ЛПВП по группам

Figure 6. HDL levels by group

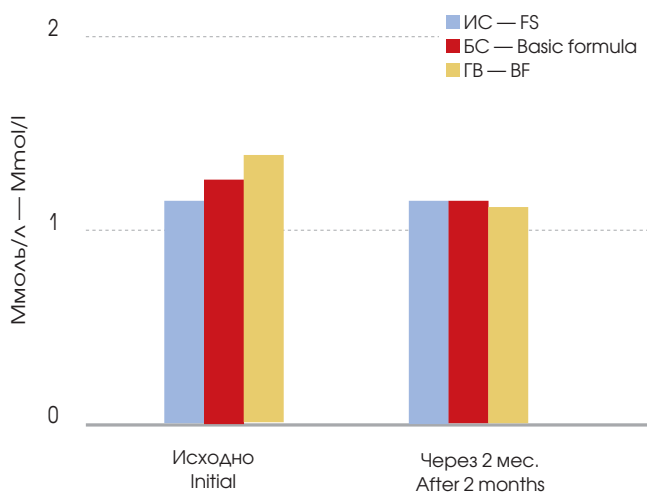


Рисунок 8. Уровень триглицеридов по группам

Figure 8. Triglyceride levels by group

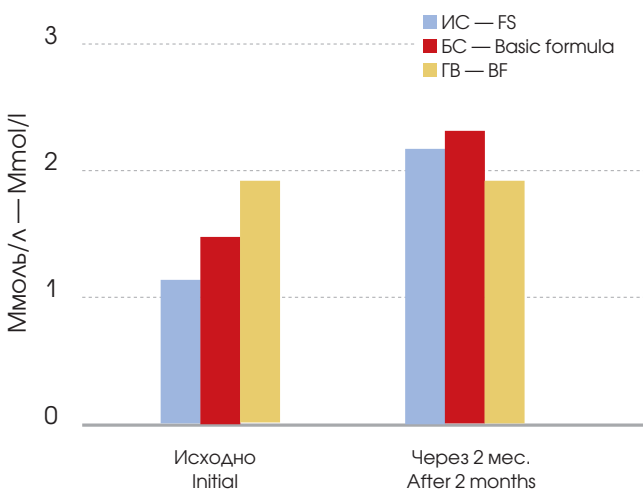


Таблица 9. Влияние времени последнего приема пищи на показатели липидного обмена у детей**Table 9. The effect of last meal on lipid metabolism in children**

Показатели Indicators	Значения показателей, Ме (25; 75) Indicator values, Me (25; 75)		p
	Забор крови в течение трех часов после кормления, n = 49 (83%) Blood sampling within three hours of feeding, n = 49 (83%)	Забор крови через три часа после кормления, n = 10 (16,9%) Blood sampling three hours after feeding, n = 10 (16,9%)	
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4,33 (3,95; 4,76)	4,03 (3,64; 4,94)	p = 0,660
ЛПВП HDL	1,29 (1,10; 1,50)	1,33 (1,03; 1,48)	p = 0,909
ЛПНП LDL	2,60 (2,25; 3,03)	2,76 (2,40; 3,03)	p = 0,582
TG-B	1,90 (1,31; 2,57)	1,66 (1,48; 2,11)	p = 0,689

зи с наличием у большинства из них кормления по требованию) он осуществлялся или сразу после кормления, или в течение первых трех часов после последнего приема. Поэтому был проведен анализ возможного влияния времени последнего приема пищи на показатели липидного обмена у тех, кто находился на грудном вскармливании (табл. 9).

Оценка показала отсутствие значимых отличий биохимических значений крови у детей в зависимости от времени последнего приема пищи.

Выводы

Введение в питание детей, находившихся на искусственном вскармливании, изучаемой смеси, содержащей молочный жир и концентрат мембран жировых глобул молока, не вызывало симптомов

пищевой непереносимости и способствовало адекватному физическому развитию.

Выявлено достоверное уменьшение числа младенцев, страдавших функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (срыгиваниями, коликами, запорами), через два месяца приема изучаемой смеси (с 17 (56,6%) до 3 (10,3%), p = 0,02).

Динамика липидного спектра крови детей на фоне получения ИС наблюдалась близкой к таковой на грудном вскармливании. Выявлено значимое повышение, не превышающее референсных значений, уровней холестерина (p = 0,022) и ЛПНП (p = 0,004) через два месяца от начала приема ИС, которые были сопоставимы с этими показателями у младенцев на ГВ.

Дальнейшая адаптация жирового компонента детских молочных смесей представляется перспективным направлением в индустрии детского питания.

Литература/References

- World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations: Codex Alimentarius: Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. 2011. URL: http://www.codexalimentarius.org/download/standards/288/CXS_072e.pdf (accessed 1 June 2013).
- Agostoni C., Braegger C., Decsi T. et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49 (1): 112–25.
- Лукоянова О.Л., Камзолова С.В. Грудное вскармливание — мировая политика. Медицинский оппонент. 2019; 4 (8): 12–18. [Lukoyanova O.L., Kamzolova S.V. Breastfeeding is a world politics. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent*. 2019; 4 (8): 12–18. (In Russ.)].
- Рюмина И.И., Одинцова В.В., Нароган М.В., Зубков В.В. Грудное вскармливание и будущее здоровье. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 84–88. [Ryumina I.I., Odintsova V.V., Narogan M.V., Zubkov V.V. Breast feeding and future health. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent*. 2019; 3 (7): 84–88. (In Russ.)].
- Simmer K., Patole S.K., Rao S.C. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD000376.
- Schulzke S.M., Patole S.K., Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 2: CD000375.
- Bezelgues J.B., Morgan F., Palomo G. et al. Short communication: milk fat globule membrane as a potential delivery system for liposoluble nutrients. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92 (6): 2524–8.
- Liao Y., Alvarado R., Phinney B., Lonnerdal B. Proteomic characterization of human milk fat globule membrane proteins during a 12 month lactation period. *J. Proteome Res.* 2011; 10 (8): 3530–41.
- Reinhardt T.A., Lippolis J.D. Bovine milk fat globule membrane proteome. *J. Dairy Res.* 2006; 73 (4): 406–16.
- Spitsberg V.L. Invited review: bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *Journal of Dairy Science*. 2005; 88 (7): 2289–94.
- Fuller K.L., Kuhlenschmidt T.B., Kuhlenschmidt M.S. et al. Milk fat globule membrane isolated from buttermilk or whey cream and their lipid components inhibit infectivity of rotavirus in vitro. *Journal of Dairy Science*. 2013; 96 (6): 3488–97.
- Clare D.A., Zheng Z., Hassan H.M. et al. Antimicrobial properties of milkfat globule membrane fractions. *J. Food Prot.* 2008; 71 (1): 126–33.
- N. Timby. Effects of feeding term infants low energy low protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. Printed by: Print & Media, Umeå, Sweden, 2014. URL: <http://umu.diva-portal.org/>.
- Gurnida D.A., Rowan A.M., Idjradinata P. et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early human development*. 2012.

15. Макарова С.Г., Ладодо О.Б., Буцкая Т.В. и соавт. Питание матери и детей раннего возраста с точки зрения метаболического программирования. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 35–45. [Makarova S.G., Ladodo O.B., Butskaya T.V. et al. Maternal and infant nutrition interms of metabolic programming. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 35–45. (In Russ.)].
16. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K. et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. Pediatrics. 2002; 110 (3): 597–608.
17. Wong W.W., Hachev D.L., Insull W. et al. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. Journal of Lipid Research. 1993; 34 (8): 1403–11.
18. Nieto-Ruiz A., Diéguez E., Sepúlveda-Valbuena N. et al. The effects of an infant formula enriched with milk fat globule membrane, long-chain polyunsaturated fatty acids and synbiotics on child behavior up to 2.5 years old: the COGNIS study. Nutrients. 2020; 12 (12): 3825.
19. Cavaletto M., Giuffrida M.G., Conti A. Milk fat globule membrane components — a proteomic approach. Adv. Exp. Med. Biol. 2008; 606: 129–41.
20. Zavaleta N., Kvistgaard A.S., Graverholt G. et al. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2011; 53 (5): 561–8.
21. Veereman-Wauters G., Staelens S., Rombaut R. et al. Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. Nutrition. 2012.
22. Технический регламент на молоко и молочную продукцию и Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 033/2013 от 09.10.2013 № 67 «О безопасности молока и молочной продукции». [Technical regulation on milk and dairy products and Technical regulation of the Customs Union TR CU 033/2013 of 09.10.2013 № 67 «On the safety of milk and dairy products». (In Russ.)].

Вклад авторов. О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, В.А. Скворцова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. O.L. Lukoyanova, T.E. Borovik, T.V. Bushuyeva, N.G. Zvonkova, V.A. Skvortsova, E.L. Semikina, E.A. Kopyltsova: research concept and design, review of publications on the topic of the article, material collection and processing, statistical data processing, manuscript writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.12.2022.

Принята к публикации: 16.01.2023.

Article received: 05.12.2022.

Accepted for publication: 16.01.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лукоянова Ольга Леонидовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров*. ORCID: 0000-0002-5876-691X.

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка*. Профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-0603-3394.

Бушуева Татьяна Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка*. Профессор отдела высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-9893-9291.

Звонкова Наталья Георгиевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка*. Доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-6521-0936.

Скворцова Вера Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка*. Профессор кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского. ORCID: 0000-0002-6521-0936.

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом*.

Профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет).

Копыльцова Елена Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лабораторного отдела*.

* ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.

AUTHORS INFORMATION

Lukoyanova Olga Leonidovna, MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Healthy and Sick Child Nutrition, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health, Medical Specialist Training Institute*. ORCID: 0000-0002-5876-691X.

Borovik Tatiana Eduardovna, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Children*. Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0603-3394.

Bushuyeva Tatiana Vladimirovna, MD, PhD, Leading Research Associate at the Department of Nutrition for Healthy and Sick Children*. Professor of the Department of Higher and Additional Professional Education of Federal State Budgetary Scientific Institution «Academician N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center». ORCID: 0000-0001-9893-9291.

Zvonkova Natalia Georgievna, PhD, Senior Research Associate at the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Children*. Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6521-0936.

Skvortsova Vera Alekseevna, MD, PhD, Chief Researcher at the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Children*. Professor, Department of Neonatology, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky (MONIKI). ORCID: 0000-0002-6521-0936.

Semikina Elena Leonidovna, MD, PhD, Chief Scientific Associate, Head of Laboratory Department*. Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University).

Kopyltsova Elena Anatolievna, PhD, Senior Researcher, Physician of Clinical Pathology of Laboratory Department*.

* National Medical Research Center of Children's Health of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991, Moscow, 2, build. 1, Lomonosovsky prospect. Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.

УДК 616-006.3

Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Ю.С. Коркина¹, Т.Т. Валиев², д.м.н.

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Несмотря на возможность достижения высоких результатов выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), вопрос токсичности проводимого лечения остается актуальным на сегодняшний день. В частности, побочные эффекты полихимиотерапии (ПХТ) значительно влияют на исход заболевания и последующее качество жизни пациентов. Цель исследования — изучить и проанализировать токсичность лечения детей с ОЛЛ по современному протоколу терапии ALL IC-BFM 2009.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ДЕТИ, ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ, ТОКСИЧНОСТЬ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей. *Медицинский оппонент.* 2023; 1 (21): 29–32.

UDC 616-006.3

Toxic Effects of Polychemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Yu.S. Korkina¹, T.T. Valiev^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Despite the possibility of achieving high survival results of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), the toxicity of the treatment is relevant today because the chemotherapy side effects significantly affect the outcome of the disease. Aim: to study and analyze the toxicity of children treatment with ALL according to the ALL IC-BFM 2009 Protocol.

KEYWORDS: ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, CHILDREN, POLYCHEMOTHERAPY, TOXICITY

FOR CITATION: Korkina Yu.S., Valiev T.T. Toxic effects of polychemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent.* 2023; 1 (21): 29–32.

Введение

Современные мультиагентные схемы полихимиотерапии значительно улучшили исход острого лимфобластного лейкоза у детей: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляют 90 и 80% соответственно. Подобные результаты стали достижимы благодаря включению в программную ПХТ этапов индукции ремиссии, консолидации, реиндукции и поддерживающей терапии.

Основными препаратами, используемые в лечении, являются: метотрексат в дозе 2 000 мг/м² для В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ) и 5 000 мг/м² для Т-линейного (Т-ОЛЛ), цитарабин (75–2 000 мг/м²), циклофосфамид (1 000 мг/м²), L-аспарагиназа (5 000–25 000 МЕ/м²), 6-меркаптопурин (50 мг/м²), доксорубицин (30 мг/м²), винкристин (1,5 мг/м²), преднизолон (60 мг/м²). Определение факторов прогноза (возраст, уровень инициального лейкоцитоза)

за, обнаружение хромосомных aberrаций — гипер- и гиподиплоидного набора хромосом, t (9;22), t (4;11)) и ответ на 8, 15 и 33-й дни лечения лежат в основе выделения прогностических групп риска и риска-адаптированной терапии. Несмотря на значительное снижение вероятности летального исхода или рецидива заболевания, токсичность используемых протоколов лечения не только влияет на качество жизни детей во время терапии, но и приводит к отдаленным осложнениям [1].

Наиболее частыми формами острой токсичности у пациентов с ОЛЛ на протяжении терапии являются гематологические нарушения, гепатотоксичность с увеличением концентрации трансаминаз и билирубина в крови, тяжелое течение инфекции на фоне аплазии кроветворения и диспепсический синдром, связанный с оральным мукозитом, рвотой и/или диареей. Помимо этого, токсичность ПХТ включает большое количество более редких осложнений, таких как остеонекроз (11–20%), кардиотоксичность (40%) возникновение вторых опухолей (5,2%), катаракты (6,4%). Например, нейротоксичность, связанная с введением метотрексата, характеризуется судорогами, инсультоподобными симптомами, нарушениями речи и энцефалопатией [2, 3, 4, 5, 6].

Токсичность может существенно повлиять на проводимое лечение и исход заболевания, так как возникает необходимость в перерывах между введениями цитостатических агентов, в редукции доз или полной отмене препаратов. Например, у пациентов с противопоказанием к использованию L-аспарагиназы (в связи с возникновением реакции гиперчувствительности немедленного типа) 5-летняя БСВ составляет 73 (± 7) % по сравнению с БСВ у больных, длительно получавших данный препарат (90 (± 2) % ($p < 0,01$)). Одними из основных причин смерти во время лечения являются течение инфекционного синдрома (определяемого в 80% случаев) и развитие септических осложнений с полиорганной недостаточностью [7, 8, 9, 10].

В связи с этим очень важно проводить комплексную оценку токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза как одного из важных факторов исхода заболевания.

Цель исследования — изучить токсичность лечения ОЛЛ у детей при проведении протокола ALL IC-BFM 2009.

Пациенты и методы

Анализ токсичности проводился у 134 пациентов, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 с 26.01.2010 по 06.11.2022. Возраст детей составил от одного года до 18 лет, медиана — 4 года 10 месяцев. Соотношение мальчиков и девочек — 1,03 : 1 (69 и 67 соответственно). Согласно критериям протокола больные были стратифицированы в прогностические группы риска с учетом возраста, уровня инициального лейкоцитоза, наличия/отсутствия хромосомных aberrаций, а также ответа на 8, 15 и 33-й дни лечения. В стандартную группу риска стратифицировали 29 (22,0%) человек, в среднюю — 77 (58,3%), в высокую — 26 (19,4%). Комплексная оценка проводилась на основании критериев шкалы токсичности Национального института онкологии США (National Cancer Institute, NCI) 2-го пересмотра [11].

Результаты и их обсуждение

При проведении первого этапа лечения — фазы индукции ремиссии (протокол I) — наиболее часто у пациентов отмечалось развитие нефротоксичности (у 79 детей, 58,9%), гепатотоксичности (120, 89,5%), диспепсического синдрома (96, 71,6%), гематологических (64, 100%) и метаболических (113, 84,3%) нарушений.

Проявления нефротоксичности, которые оценивались по показателям мочевины, креатинина крови, протеинурии, клиренса креатинина и гематурии, были 1-й степени у 74 (55,2%) больных, 2-й — у 4 (2,9%), 4-й — у 1 (0,75%). Гепатотоксичность, оцениваемую по уровню повышенного билирубина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина в крови, выявили у 3 (2,2%) пациентов 1-й степени, у 11 (8,2%) — 2-й, у 69 (51,5%) — 3-й, у 37 (27,6%) — 4-й. Диспепсический синдром, включавший признаки стоматита, тошноты и рвоты, диареи, задержки стула и панкреатита, был у 21 (15,7%) 1-й степени, 48 (35,8%) — 2-й степени, 24 (17,9%) — 3-й степени, 3 (2,2%) — 4-й. У одного пациента (0,75%) развился панкреонекроз с летальным исходом. Проявления нейротоксичности (изменение настроения, психики и поведения, появление неврологических расстройств, мозжечковые нарушения и боль) отмечены у 33 (24,6%) детей 1-й степени, у 20 (14,9%) — 2-й, у 6 (4,5%) — 3-й. Кардиологические изменения ритма, перикарда, артериального давления и укорочение фракции выброса 1-й степени были у 5 (3,7%) пациентов, 2-й — у 9 (6,7%), 3-й — у 1 (0,75%). У всех исследуемых детей наблюдалось умеренное очаговое облысение (2-я степень побочных дерматологических эффектов цитостатиков). Выраженная коагулологическая токсичность (изменение уровня фибриногена, удлинение протромбинового времени и возникновение кровотечений) была отмечена у 8 (5,9%) пациентов 1-й степени, у 14 (10,4%) — 2-й, у 30 (22,4%) — 3-й, у 2 (1,5%) — 4-й. Побочные эффекты со стороны дыхательной системы, оцениваемые по клиническим данным, дыхательной функции, жизненной емкости легких, концентрации PaO_2 и SO_2 , наблюдались у 18 (13,4%) детей 4-й степени. Гематологическая токсичность была оценена у всех 65 пациентов старше 5 лет выраженной степени тяжести: 3-й — только у 3 (4,6%) детей, 4-й — у 62 (95,4%). Среди метаболических нарушений (изменения уровня калия, натрия, кальция, магния и амилазы) у 37 (27,6%) пациентов выявлена 1-я степень осложнений, у 50 (37,3%) — 2-я, у 11 (8,2%) — 3-я, у 15 (11,2%) — 4-я. Инфекционные осложнения, требующие назначения антибактериальной терапии *per os*, отмечались у 3 (2,2%) детей, внутривенного введения — у 98 (73,1%). Жизнеугрожающие состояния, обусловленные инфекционными осложнениями, развились у 4 (2,9%) пациентов. При сравнении частоты и тяжести проявлений токсичности между группами риска достоверно чаще ($p = 0,042$) наблюдалось возникновение нефротоксичности 1–2-й степени среди больных высокой группы риска. Данный результат обусловлен более выраженной опухолевой массой в дебюте заболевания. Помимо этого, у детей высокой группы риска отмечалось более частое развитие инфекционных осложнений 3–4-й степени ($p = 0,063$).

Сравнительный анализ побочных эффектов (в зависимости от иммунологического подварианта) показал, что у больных с Т-линейным ОЛЛ (Т-ОЛЛ) наблюдалась тенденция к более частому возникновению нефротоксичности по сравнению с В-ОЛЛ ($p = 0,08$), что также связано с более выраженной опухолевой нагрузкой до лечения и симптомами острого лизиса опухоли. По этой же причине при Т-ОЛЛ достоверно чаще ($p = 0,024$) отмечалось возникновение метаболических нарушений.

Во время второго этапа лечения (консолидации ремиссии) для больных стандартной и средней группы риска использовался протокол M/mM, при котором чаще всего выявлялись гепатотоксичность (99 детей, 93,4%), диспепсический синдром (52, 49,0%) и метаболические нарушения (47, 44,3%).

Нефротоксичность 1-й степени была зафиксирована у 14 (13,2%) пациентов. Более тяжелой степени токсичности не отмечалось. Гепатотоксичность 1-й степени была у 32 (30,2%) детей, 2-й — у 33 (31,1%), 3-й — у 27 (25,5%), 4-й — у 7 (6,6%). Диспепсический синдром у большинства пациентов отмечался легкой степени тяжести: у 21 (19,8%) — 1-й, у 24 (22,6%) — 2-й, у 6 (5,7%) — 3-й, у 1 (0,94%) — 4-й. Нейротоксичность 1-й степени была у 12 (11,3%) детей, 2-й — у 4 (3,8%). Кардиологическая токсичность отмечена у двух (1,9%) пациентов 2-й степени. Осложнения 1-й степени со стороны кожи, помимо очаговой алопеции, были у 7 (6,6%) детей в виде эритемы. Коагулологическая токсичность зафиксирована у 6 пациентов (5,7%) 1-й степени, у 2 (1,9%) — 2-й, у 1 (0,94%) — 3-й. Гематологическая токсичность 2-й степень была у 6 (13,0%) детей, 3-й — у 11 (23,9%). Наиболее часто отмечалась 4-я степень — у 26 (56,5%) больных. Метаболические нарушения чаще всего были 1-й степени (31 ребенок, 29,2%).

Ключевое отличие между ветвями протокола M и mM заключается в дозе метотрексата: для пациентов с В-ОЛЛ она составляет 2 000 мг/м², в то время как для детей с Т-ОЛЛ — 5 000 мг/м². В связи с этим у больных Т-ОЛЛ достоверно чаще встречались и тяжелее протекали признаки нефротоксичности (мочевина крови — $p = 0,003$, протеинурия — $p = 0,019$), гепатотоксичности (гипербилирубинемия — $p = 0,004$, гипоальбуминемия — $p = 0,001$), диспепсического синдрома (стоматит и тошнота/рвота при $p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно). Также у пациентов с Т-ОЛЛ чаще отмечались дерматологическая токсичность ($p = 0,045$) и развитие инфекционных осложнений ($p < 0,01$). Данный анализ показал, что лечение детей с Т-ОЛЛ является более агрессивным по сравнению с пациентами с В-ОЛЛ. Однако такой подход крайне необходим для минимизации риска развития рецидива заболевания в группе больных Т-ОЛЛ, менее прогностически благоприятной.

Для пациентов из высокой группы риска (26 человек, 19,4%) второй этап заключался в проведении высокодозной «блоковой» химиотерапии (6 блоков). Данный этап протокола ALL IC-BFM 2009 является наиболее токсичным.

Нефротоксичность отмечалась у 9 (34,6%) детей 1-й степени, у 2 (7,7%) — 2-й, у 1 (3,8%) — 3-й. Гепатотоксичность у пациентов в рамках данного протокола была выражена 3-й степе-

ню у 13 (50,0%) пациентов, 4-й — у 13 (50,0%). Диспепсический синдром отмечался у 7 (26,9%) детей 1-й степени, у 6 (23,1%) — 3-й степени, у 11 (42,3%) — 4-й. На данном этапе нейротоксичность фиксировалась у 4 (15,4%) пациентов 1-й степени, у 7 (26,9%) — 2-й, у 6 (23,1%) — 3-й, у 11 (42,3%) — 4-й. Среди кардиологических осложнений 1-я степень была у 1 (3,8%), 2-я — у 3 (11,5%), 4-я — у 2 (7,7%). Полное обратимое облысение наблюдалось у всех 26 (100%) пациентов. Коагулологические признаки токсичности были 1-й степени у 6 (23,1%) детей, 2-й — у 3 (11,5%), 3-й — у 2 (7,7%), 4-й — у 1 (3,8%). Симптомы дыхательной недостаточности выявлены у 11 (42,3%) пациентов 4-й степени. У всех 18 (69,2%) детей старше 5 лет из высокой группы риска была аплазия кроветворения (4-я степень токсичности) в виде сочетанной лейкопении, нейтропении, лимфопении и тромбоцитопении 4-й степени. Несмотря на проведение заместительной терапии эритроцитарной взвесью, анемия 4-й степени наблюдалась у 13 (72,2%) пациентов. Метаболические нарушения 1-й степень встречались у 5 (19,2%) детей, 2-й — у 8 (30,8%), 3-й — у 4 (15,4%), 4-й — у 5 (19,2%). На фоне аплазии кроветворения у всех 26 (100%) больных развился инфекционный синдром 3-4-й степени, что требовало назначения парентеральной антибактериальной и противогрибковой терапии.

Статистически достоверной разницы при сравнении результатов токсичности между пациентами с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ из высокой группы риска не получено.

Согласно данным анализа фазы реиндукции ремиссии (протокола II), преобладали признаки нефротоксичности (57 детей, 43,8%), гепатотоксичности (118, 90,7%), диспепсического синдрома (94, 72,3%), нейротоксичности (43, 33,1%), а также гематологические и метаболические нарушения (64, 100%), и 95, 73,1%, соответственно).

Нефротоксичность 1-й степени отмечалась у 55 (42,3%) пациентов, 2-й — у 2 (1,5%). Гепатотоксичность была зафиксирована у преобладающего числа детей — 118 (90,1%): 1-й степени — у 10 (7,7%), 2-й — у 31 (23,8%), 3-й — у 62 (47,4%), 4-й — у 15. Диспепсический синдром отмечался 1-й и 2-й степени — по 33 (25,4%), 3-й — у 25 (19,2%), 4-й — у 3 (2,3%). Нейротоксичность как побочное действие от введения цитостатических препаратов возникла у 43 (33,1%) пациентов: 1-й и 2-й степени — у 36 (27,7%), 3-й и 4-й — у 7 (5,4%). Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы были отмечены у 1 (0,77%) 1-й степени, у 3 (2,3%) — 2-й. У всех 130 (100%) больных сохранялось умеренное очаговое облысение (2-я степень) во время проведения лечения по протоколу II. Осложнения со стороны свертывающей системы крови отмечались у 26 (20,0%) детей: у 2 (1,5%) — 1-й, у 11 (8,5%) — 2-й, у 8 (6,2%) — 3-й степени. Побочные эффекты со стороны дыхательной системы были выявлены у 21 (16,2%) 4-й степени. У всех больных старше 5 лет отмечались тяжелые формы гематологической токсичности: 3-й степени — у 8 (12,5%), 4-й — у 56 (87,5%). Среди метаболических нарушений преобладали изменения 1-й степени — у 46 (35,4%) детей, 2-й — у 32 (24,6%), 3-й — у 13 (10,0%), 4-й — у 4 (3,1%). У преобладающего числа пациентов отмечались инфекцион-

ные осложнения, среди которых у 88 (67,7%) была 3-я степень с внутривенным назначением антибактериальных препаратов, у 3 (2,3%) — 4-я степень (с развитием жизнеугрожающих состояний). При сравнении проявлений токсичности в разных группах риска достоверно чаще ($p = 0,04$) возникали тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения у больных из высокой группы риска. Данная картина обусловлена более агрессивной предшествующей «блоковой» ПХТ для пациентов из высокой группы риска.

Сравнительный анализ появления токсичности (в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ) не выявил достоверной разницы в частоте и/или степени выраженности побочных явлений.

Летальность, обусловленная токсичностью проводимой ПХТ, отмечена в трех случаях (2,2%). Данный показатель является низким и соответствует аналогичному в других исследованиях [12].

Литература

1. Pui C.H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front. Med.* 2020; 14 (6): 689–700.
2. Demidowicz E., Bartoszewicz N., Czyzewski K. Acute non-hematological toxicity of intensive chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in children. *Acta Haematologica Polonica.* 2020; 51 (3): 164–171.
3. Özdemir Z.C., Kar Y.D., Turhan A.B. Assessment of hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia, receiving treatment with ALL IC-BFM 2009 Protocol. *Open Access Library Journal.* 2017; 04 (08): 1–13.
4. Śliwa-Tytka P., Kaczmarska A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy and immunotherapy. *Int. J. Mol. Science.* 2022; 23 (10): 5515.
5. Zawitkowska J., Lejman M., Zaucha-Prażmo A. et al. Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *In Vivo.* 2019; 33 (4): 1333–1339.
6. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91–01. *Blood.* 2001; 97 (5): 1211–1218.
7. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2016; 57 (4): 748–757.
8. Kuhlén M., Kunstreich M., Gökbüget N., Escherich G. Osteonekrosen — gravierende Therapiefolge bei akuter lymphoblastischer Leukämie. [Osteonecrosis-severe side effect of treatment for acute lymphoblastic leukemia.] *Orthopädie (Heidelb).* 2022; 51 (10): 792–799.
9. Wolf J., Tang L., Flynn P.M. et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65 (11): 1790–1798.
10. Logan C., Koura D., Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2020; 2020 (1): 135–139.
11. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. *Nihon Rinsho.* 2003; 61 (6): 937–942.
12. Christensen M.S., Heyman M., Möttönen M. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br. J. Haematol.* 2005; 131 (1): 50–58.

Вклад авторов: Ю.С. Коркина: разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание резюме, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи; Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors contributions. Yu.S. Korkina: article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, data analysis, composing a resume, writing the text of the article, final approval of the article; T.T. Valiev: article design development, data analysis, writing the text of the article, scientific edition of the article, final approval of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 29.12.2022.

Принята к публикации: 08.02.2023.

Article received: 29.12.2022.

Accepted for publication: 08.02.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коркина Юлия Сергеевна, аспирант кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО

Выводы

Токсичность программы лечения ОЛЛ ALL IC-BFM 2009 является приемлемой по частоте и выраженности осложнений 3–4-й степени при использовании современных схем сопроводительной терапии. Эти побочные эффекты могут быть скорректированы и/или нивелированы у превалирующего числа пациентов. Полученные в нашем исследовании данные позволяют констатировать, что программная терапия ОЛЛ у детей является безопасной, с управляемым профилем токсичности. С расширением терапевтического арсенала и включения новых (молекулярно-направленных) препаратов (блинатумаба, инотузумаба, озогамидина) возможно будет снизить непосредственную и отдаленную токсичность проводимого противоопухолевого лечения ОЛЛ.

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0000-0002-8482-1863.
Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 324-24-24. E-mail: operator@ronc.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365.

AUTHORS INFORMATION

Korkina Yuliya Sergeevna, Postgraduate Student of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, p. 1. Phone: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0000-0002-8482-1863.
Valiev Timur Teimurazovich, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) № 1 of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478. Phone: +7 (499) 324-24-24. E-mail: operator@ronc.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365.

УДК 616-053.2-056.54+615.825

Исходы психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет в контексте реабилитационных мероприятий

В.П. Щербакова^{1,2}, Л.И. Мозжухина¹, д.м.н., профессор,
Л.Е. Строева¹, к.м.н., доцент, **С.Е. Калгина^{1,2}**,
О.В. Кисельникова¹, к.м.н., доцент

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

² ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», г. Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ. Основными факторами риска возникновения тяжелых поражений ЦНС у детей являются недоношенность, низкая масса тела (МТ) при рождении и асфиксия. Чем меньше гестационный возраст (ГВ), ниже МТ и оценка по шкале Апгар, тем выше риск нарушений психомоторного развития (ПМР) у таких детей. При задержке ПМР требуется раннее вмешательство и начало реабилитационных мероприятий. Целью данного исследования является оценка исходов психомоторного развития детей (к возрасту трех лет), рожденных с экстремально низкой массой и проходивших реабилитацию в условиях амбулаторного отделения (АО) перинатального центра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, НЕДОНОШЕННЫЙ, ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКАЯ МАССА ТЕЛА, ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Строева Л.Е. и соавт. Исходы психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет в контексте реабилитационных мероприятий. *Медицинский оппонент.* 2023; 1 (21): 33–39.

UDC 616-053.2-056.54+615.825

Rating of Different Approaches to the Rehabilitation of Children Born with Extremely Low Birth Weight

**V.P. Sherbakova^{1,2}, L.I. Mozzhukhina¹,
L.E. Stroyeva¹, S.E. Kalgina^{1,2},
O.V. Kiselnikova¹**

¹ Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russia

SUMMARY. The main risk factors for severe CNS affliction in children are prematurity, low birth weight and asphyxia. The less the gestational age (GW), the lower the body weight and Apgar score, the higher the risk of psychomotor development disorders (PMD) in these children. Early intervention and initiation of rehabilitative measures are required for motormental retardation. The aim of this study is to assess the outcomes of psychomotor development in children born with extremely low birth weight by the age of three years who were rehabilitated in the outpatient department (OD) of a perinatal center.

KEYWORDS: CHILDREN, PREMATURE, EXTREMELY LOW BODY WEIGHT, PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT

FOR CITATION: Sherbakova V.P., Mozzhukhina L.I., Stroyeva L.E. et al. Rating of different approaches to the rehabilitation of children born with extremely low birth weight. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2023; 1 (21): 33–39.

Введение

Недоношенность, низкая масса при рождении и асфиксия являются основными факторами риска возникновения тяжелых поражений ЦНС у детей [1, 2, 3, 4]. Чем меньше гестационный возраст, ниже МТ и оценка по шкале Апгар, тем выше риск нарушений психомоторного развития [5, 6, 7]. При задержке или диссоциации ПМР требуется раннее вмешательство и начало реабилитации. Диагностика таких нарушений отягощается

тем, что преждевременные роды изменяют траекторию развития детей, и недоношенный ребенок может по-разному достигать стадий развития. При этом процесс является динамическим и иногда изменяется во времени [8, 9]. Необходимо использование скорректированного возраста у недоношенных детей [10].

Ранняя реабилитация недоношенных важна в связи с большей пластичностью мозга в первые месяцы жизни, пока не были зафиксированы патологические паттерны движения [11, 12, 13]. С дру-

гой стороны, необходимо помнить, что любое вмешательство должно быть оправданным [14, 15, 16]. Не все дети, рожденные недоношенными или перенесшие асфиксию, требуют ранней реабилитации. Есть и те, кто перенес тяжелые состояния или заболевания в перинатальном периоде, но в дальнейшем не показывает нарушений ПМР [17, 18]. Все дети из группы риска, в частности, рожденные крайне недоношенными, должны находиться под наблюдением специалистов на предмет задержки психомоторного развития, но реабилитацию следует использовать только при наличии показаний. В литературе описаны случаи негативных последствий от неоправданных реабилитационных мероприятий [19, 20].

Цель исследования — оценить исходы психомоторного развития детей (к возрасту трех лет), рожденных с экстремально низкой массой тела и проходивших реабилитацию в условиях амбулаторного отделения перинатального центра.

Пациенты и методы

Это ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 216 детей.

Критерии включения: масса тела при рождении — менее 1 000 г; ребенок должен был быть рожден на территории Ярославской области в период с 2012 по 2018 год и находиться под наблюдением амбулаторного отделения для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» (ОПЦ).

При поступлении недоношенных детей в ОПЦ комиссия в составе педиатра, невролога и врача ЛФК составляла план реабилитации. Реабилитация могла проводиться как в рамках амбулаторной помощи, так и в дневном стационаре. В динамике наблюдения последовательность, частота и формат реабилитационных мероприятий корректировались врачом лечебной физкультуры.

Главным принципом, которым руководствовались специалисты при построении индивидуального плана реабилитации, были уровень психического развития ребенка на момент осмотра, степень задержки и/или нарушения моторных функций. Дети с наиболее тяжелой задержкой ПМР направлялись в дневной стационар, где реабилитация осуществлялась специалистами междисциплинарной реабилитационной команды (МРК).

Весь период наблюдения реабилитационные мероприятия проводились по индивидуальным программам. На втором и третьем году жизни некоторые дети могут стать участниками занятий по методике малых групп в условиях дневного стационара.

Антропометрические показатели оценивались по шкалам INTERGROWTH-21 на гестационный возраст при рождении.

Психомоторное развитие детей анализировалось с использованием КАТ-КЛАМС. Эта шкала позволяет оценить формирование навыков по трем основным линиям, таким как КЛАМС (язык/речь), КАТ (решение задач) и моторика. Результаты анализировались по каждой из них отдельно. Исходы ПМР были определены как норма, диссоциация развития (различия показателей КАТ-КЛАМС и моторики) и задержка.

Всех детей разделили на три группы. В первую включили пациентов ($n = 120$), которые проходили реабилитацию в условиях амбулаторного отделен-

ия и дневного стационара. Во вторую группу вошли дети ($n = 45$), получавшие реабилитационные мероприятия только в рамках АО. Третью составили пациенты ($n = 51$), которые нерегулярно посещали специалистов амбулаторного отделения и не проходили реабилитацию в условиях перинатального центра по решению родителей (дальность проживания, наблюдение в детской поликлинике по месту жительства, взрослые не считали необходимым, пользовались услугами частных медицинских центров и пр.).

Первая группа в дальнейшем была разделена на две подгруппы. В первую включили детей, которые весь период наблюдения проходили реабилитацию в амбулаторном отделении или дневном стационаре по индивидуальным программам. Во вторую подгруппу вошли получавшие на первом году жизни реабилитационную помощь по индивидуальным программам, а на втором и третьем году жизни к этому добавлялись групповые занятия по методике малых групп.

Сбор данных и их систематизация производились в таблицах Microsoft Office Excel (2007). Статистическая обработка выполнялась в программах Statistica 10, IBM SPSS и MedCalc. С помощью критерия Шапиро — Уилка было установлено, что количественные показатели не соответствуют нормальному распределению, поэтому в дальнейшем применялись непараметрические статистические методы. Для описания распределения использовались медианы, моды, интерквартильные размахи и доверительные интервалы. Для сравнения выборок применялся однофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследуемых группах гестационный возраст, масса и длина тела при рождении не имели статистически значимого различия (табл. 1). В первой группе отмечалось наибольшее количество детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3–4-й степени (19,1%; $p = 0,02$). Известно, что массивные ВЖК могут обуславливать в дальнейшем неврологический дефицит и грубые нарушения ПМР.

Статистически значимых различий в акушерском анамнезе в группах сравнения не было установлено.

По нашим данным, в возрасте одного года во всех группах наблюдалось отставание в ПМР на скорректированный возраст (коэффициент развития $< 75\%$) по всем трем анализируемым линиям (табл. 2). Однако к двум и трем годам все больше детей по ПМР «догоняло» своих сверстников. При этом пациенты из первой группы демонстрировали наименьший коэффициент развития во все возрастные периоды по сравнению с другими. Что касается речевого развития, то уровень этого показателя в возрасте трех лет во всех группах был ниже, чем в возрасте двух лет.

При расчете хи-квадрата Фридмана установлено, что по такой шкале, как моторика, во всех группах за анализируемый период происходил прирост показателей (табл. 3).

По шкале КАТ (решение задач) наблюдался прирост показателей на втором году по сравнению с первым годом. Далее коэффициент развития остал-

ся на прежнем уровне. По шкале КЛАМС (язык/речь) происходило снижение коэффициента развития к третьему году жизни. Это указывает на необходимость коррекции программы реабилитации и усиления работы по развитию речи.

В табл. 4 представлены исходы ПМР детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет. В первой группе лишь треть пациентов имела нормальное ПМР в данный возрастной период (33,3%), а задержка ПМР была зарегистрирована в половине случаев (50,8%). В сравнении с этим у детей из второй группы к трем годам жизни чаще отмечалось нормальное ПМР (46,7%). Пациенты из третьей группы демонстрировали схожие показатели ПМР с детьми из первой группы (табл. 4).

Анализ состояния здоровья к трехлетнему возрасту показал, что из общего количества обследованных 32,8% были здоровы. Самый высокий процент здоровых детей имел место в третьей группе (43,1%; табл. 5). В ней исходно было меньше пациентов с ВЖК и гидроцефалией. У детей данной группы реже диагностировались нутритивные расстройства (21,5% случаев против 40,8 и 48,9% в группах сравнения). Задержка этапов развития в целом была зарегистрирована почти в 40% случаев и примерно одинаково распределялась между группами. Наибольшее количество детей с инвалидностью (каждый пятый ребенок) и ДЦП (каждый шестой) наблюдалось в первой группе, в которую изначально вошли недоношенные с ВЖК 3–4-й степени.

Была осуществлена сравнительная оценка исходов ПМР в двух подгруппах в контексте проводимых реабилитационных мероприятий. Пациенты обеих подгрупп получали реабилитационную помощь на первом году жизни в рамках амбулаторного отделения и дневного стационара и имели наименьшие значения коэффициента развития в возрасте одного года. В первой подгруппе на втором и третьем году жизни реабилитация продолжилась в условиях дневного стационара по индивидуальным программам. Во второй подгруппе дети второго и третьего года дополнительно посещали групповые занятия (использовалась методика малых групп).

Малые группы (по 4–5 человек) формировались по моторным навыкам и речевому развитию пациентов. Реабилитационный комплекс включал в себя ежедневные занятия с инструктором ЛФК, врачом-логопедом или педагогом-дефектологом, а также физиотерапевтическое лечение, игротерапию.

В первой подгруппе коэффициент развития по таким шкалам, как КАТ и моторика, увеличивался от года к году. Однако по шкале КЛАМС у детей в возрасте трех лет он был несколько ниже, чем в два года (79,43 против 80,08).

Во второй подгруппе коэффициент развития по таким шкалам, как КАТ и моторика, также увеличивался с возрастом и имел наибольшие значения в у пациентов в три года. Кроме этого, только в данной подгруппе наблюдалось улучшение показателя речевого развития к трем годам. Мода коэффициента развития по шкале КЛАМС составила 66,92 в возрасте одного года, 71,96 — в два года, 73,86 — в три года соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности реабилитации помощи в условиях дневного стационара в виде комбинации индивидуальных занятий со специалистами и занятий в малых группах на втором и третьем году жизни

Таблица 1. Исходные характеристики детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в обследуемых группах

Table 1. Baseline characteristics of children born with extremely low birth weight in the study groups

Показатель Indicator	Группа 1 (n = 120) Group 1 (n = 120)	Группа 2 (n = 45) Group 2 (n = 45)	Группа 3 (n = 51) Group 3 (n = 51)	Уровень значимости, p Significance value, p
Гестационный возраст, Ме [Q25; Q75], недели Gestational age, Ме [Q25; Q75], weeks	26 [25; 28]	27 [26; 28]	26 [25; 28]	0,059505
Масса тела при рождении, Ме [Q25; Q75], г Birth weight, Ме [Q25; Q75], g	792 [700; 882]	870 [755; 965]	850 [760; 930]	0,700051
Длина тела при рождении, Ме [Q25; Q75], см Body length at birth, Ме [Q25; Q75], cm	32 [30; 34]	33 [32; 34]	33 [31; 34]	0,469440
ОГ при рождении, Ме [Q25; Q75], см Chest measurements at birth, Ме [Q25; Q75], cm	24 [22; 25]	25 [23; 26]	24 [22; 25]	0,010328
Пол (мальчик), n (%) Sex (boy), n (%)	57 (47,5)	22 (48,8)	26 (50,9)	0,840021
ВЖК 1–2-й степени, n (%) Grade 1 and 2 IVH, n (%)	13 (10,8)	7 (15,6)	4 (7,9)	0,040770
ВЖК 3–4-й степени, n (%) Grade 3–4 IVH, n (%)	23 (19,1)	4 (8,9)	7 (13,7)	0,020459
Тяжелая асфиксия при рождении Severe asphyxia at birth	16 (13,3)	5 (11,1)	8 (15,7)	0,330276
Перивентрикулярная лейкомаляция, n (%) Periventricular leukomalacia, n (%)	6 (5,0)	2 (4,4)	3 (5,8)	0,754776
Гидроцефалия, n (%) Hydrocephalus, n (%)	8 (6,7)	3 (6,7)	2 (3,9)	0,550698
Возраст матери, Ме [Q25; Q75], лет Maternal age, Ме [Q25; Q75], years	30 [27; 34]	30 [26; 34]	29 [26; 33]	0,378992
Беременность по счету, Ме [Q25; Q75] Number of pregnancy in order of all pregnancies Ме [Q25; Q75]	2 [1; 4]	3 [2; 4]	3 [1; 4]	0,976885
Многоплодная беременность, n (%) Multiple pregnancy, n (%)	21 (17,5)	3 (6,7)	6 (11,8)	0,397789

Таблица 2. Показатели коэффициента развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, по шкале КАТ-КЛАМС в возрасте одного года, двух лет и трех лет

Table 2. Developmental quotients scores of children born with extremely low birth weight on the CAT/CLAMS scale at one, two, and three years of age

Коэффициент развития Developmental quotient	Группа 1 (n = 120) Group 1 (n = 120)	Группа 2 (n = 45) Group 2 (n = 45)	Группа 3 (n = 51) Group 3 (n = 51)	Уровень значимости, p significance level, p
	Мода [95% ДИ] Mode [95% CI]	Мода [95% ДИ] Mode [95% CI]	Мода [95% ДИ] Mode [95% CI]	
Возраст — 1 год Age — 1 year				
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	69,37 [66,86–71,89]	73,15 [68,52–77,77]	69,77 [66,42–73,11]	0,079931
КАТ (решение задач), % CAT(problem solving), %	69,30 [66,80–71,80]	73,14 [68,43–77,86]	70,59 [67,10–74,08]	0,108694
Моторика, % Motor skills, %	68,81 [65,97–71,67]	73,33 [67,97–78,68]	70,09 [66,11–74,08]	0,115991
Возраст — 2 года Age — 2 years				
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	78,36 [74,86–81,87]	84,07 [78,82–89,32]	84,64 [80,31–88,97]	0,033962
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	82,85 [79,46–86,23]	88,70 [84,30–93,10]	87,74 [83,67–91,82]	0,939532
Моторика, % Motor skills, %	84,75 [81,24–88,26]	89,07 [84,36–93,79]	89,22 [85,11–93,31]	0,610728
Возраст — 3 года Age — 3 years				
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	77,38 [73,70–81,06]	82,71 [77,13–88,29]	81,10 [76,57–85,62]	0,032174
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	83,51 [80,16–86,86]	87,28 [82,61–91,95]	88,01 [83,89–92,14]	0,683809
Моторика, % Motor skills, %	87,24 [83,85–90,63]	91,42 [87,06–95,77]	89,76 [85,38–94,13]	0,639669

Таблица 3. Результаты рангового анализа и конкордации показателей психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела

Table 3. Results of rank analysis and concordance of psychomotor development indicators for children born with extremely low birth weight

Показатель Indicators	χ^2	Уровень значимости, p Significance level, p
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/ speech), %	72,05825	0,00000
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	170,2978	0,00000
Моторика, % Motor skills, %	205,5549	0,00000

по сравнению с реализацией индивидуальных программ реабилитации.

Клинические и научные исследования, проводимые на сегодняшний день в отношении программ раннего вмешательства у недоношенных детей, показывают, что четких рекомендаций не существует [21, 22, 23, 24]. Нет публикаций о том, что недоношенные дети не требовали какой-либо терапии. Существует множество статей о методах ранней

Таблица 4. Исходы психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет

Table 4. Outcomes of psychomotor development in children born with extremely low birth weight by the age of three

Показатель Indicator	Группа 1 (n = 120) Group 1 (n = 120)	Группа 2 (n = 45) Group 2 (n = 45)	Группа 3 (n = 51) Group 3 (n = 51)
Норма, n (%) Norm, n (%)	40 (33,3)	21 (46,7)	19 (37,3)
Диссоциация развития, n (%) Development dissociation, n (%)	19 (15,8)	6 (13,3)	8 (15,7)
Задержка, n (%) Delay, n (%)	61 (50,8)	18 (40,0)	24 (47,1)

диагностики и реабилитации недоношенных, которые перенесли тяжелое поражение ЦНС и подвержены его последствиям [25, 26, 27, 28, 29]. Детский церебральный паралич является примером наиболее тяжелого заболевания, встречающегося в группе нарушений психомоторного развития [30, 31]. Чем раньше родился ребенок, тем выше риск развития ДЦП. По данным литературных источников и метаанализов, среди детей, рожденных с гестаци-

Таблица 5. Основные показатели здоровья детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет**Table 5.** Main health indicators of children born with extremely low birth weight by the age of three

Показатель Indicator	Группа 1 (n = 120) Group 1 (n = 120)	Группа 2 (n = 45) Group 2 (n = 45)	Группа 3 (n = 51) Group 3 (n = 51)
Здоров, n (%) Healthy, n (%)	34 (28,3)	15 (33,3)	22 (43,1)
Задержка этапов развития, n (%) Delayed milestone, n (%)	47 (39,2)	20 (44,4)	19 (37,2)
Инвалидность, n (%) Disability, n (%)	24 (20)	5 (11,1)	6 (11,7)
ДЦП, n (%) ICP, n (%)	22 (16,7)	4 (8,9)	4 (7,8)
Белково-энергетическая недостаточность, n (%) Protein-calorie deficiency, n (%)	49 (40,8)	22 (48,9)	11 (21,5)

онным возрастом менее 28 недель, частота возникновения ДЦП составляет 14,6%, а среди рожденных с 28-й по 31-ю неделю гестации — 6,8%. В нашей выборке 13,9% пациентов к трем годам жизни имеют установленный диагноз — ДЦП.

В связи с высоким риском нарушений ПМР отсутствие задержки этапов развития к трем годам жизни считается точкой достигнутого успеха. Было установлено, что 32,8% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к трем годам не имеют задержки этапов развития и другой соматической патологии. У 37% пациентов суммарно во всех трех группах наблюдался нормальный коэффициент ПМР.

При этом в группе детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, был высокий процент диссоциации ПМР (15,3%). Коэффициент развития по шкале КЛАМС становился ниже во всех трех исследуемых группах в возрасте трех лет. Только дети из второй подгруппы, которые продолжали реабилитацию в виде комбинации индивидуальных занятий и занятий в малых группах, смогли улучшить показатель по этой шкале к трем годам жизни по сравнению с двухлетним возрастом. Занятия лечебной физкультурой, с врачом-логопедом, учителем-дефектологом и мероприятия по социализации в группе из четырех-пяти человек оказали положительное влияние на речевое развитие недоношенных.

Крайняя недоношенность часто сопровождается

Таблица 6. Показатели коэффициента развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, по шкале КАТ-КЛАМС (в зависимости от методов реабилитации)**Table 6.** Developmental quotient indicators of children born with extremely low birth weight according to the CAT/CLAMS scale (depending on rehabilitation methods)

Коэффициент развития Developmental quotient	Первая подгруппа, индивидуальные занятия (n = 87) First subgroup, individual lessons (n = 87)	Вторая подгруппа, индивидуальные занятия и занятия в малых группах (n = 33) Second subgroup, individual and small group lessons (n = 33)	Уровень значимости, p, при сравнении подгрупп Significance level, p, when comparing subgroups
	Мода [95% ДИ] Mode [95% CI]	Мода [95% ДИ] Mode [95% CI]	
Возраст — 1 год Age — 1 year			
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	70,3 [67,33–73,28]	66,92 [62,10–71,73]	0,109778
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	70,40 [67,37–73,43]	66,41 [61,95–70,88]	0,053585
Моторика, % Motor skills, %	70,40 [66,97–73,83]	64,65 [59,58–69,71]	0,028323
Возраст — 2 года Age — 2 years			
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	80,08 [75,94–84,21]	71,96 [64,51–79,43]	0,002621
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	85,87 [82,11–89,63]	74,87 [67,99–81,75]	0,000058
Моторика, % Motor skills, %	87,84 [83,96–91,72]	76,64 [69,35–83,93]	0,000282
Возраст — 3 года Age — 3 years			
КЛАМС (язык/речь), % CLAMS (language/speech), %	79,43 [75,21–83,67]	73,86 [67,21–80,51]	0,008283
КАТ (решение задач), % CAT (problem solving), %	86,43 [82,74–90,11]	75,84 [68,84–82,84]	0,000474
Моторика, % Motor skills, %	90,01 [86,34–93,68]	79,97 [72,58–87,35]	0,002076

рисками задержки развития (тяжелой асфиксией, ВЖК), но принятие во внимание только этих факторов для формирования групп реабилитации будет неверным. В амбулаторном отделении для детей раннего возраста группы для реабилитации в рамках дневного стационара формируются исходя из уровня и тяжести задержки этапов развития. В первой группе было наибольшее количество пациентов, имеющих установленный диагноз «детский церебральный паралич», а также самые низкие показатели ПМР. При этом третья группа насчитывала больше всего детей, перенесших тяжелую асфиксию.

Первый год жизни для ребенка, рожденного с экстремально низкой массой тела, является критическим, потому что большинство детей имеют задержку этапов развития и требуют раннего вмешательства. При этом не стоит забывать о том, что на втором и третьем году жизни малышу требуются оптимальные условия для развития речи и функции кисти. В современных рекомендациях отмечается необходимость оптимизации участия родителей. Наиболее перспективны программы, стимулирующие все аспекты развития детей, в том числе и через социальную коммуникацию [32].

Одной из целей реабилитации рожденных с экстремально низкой массой является максимальное приближение скорости роста ребенка к внутриутробной в соответствии с гестационным возрастом. Важно поддерживать нормальную концентрацию нутриентов в крови и тканях и тем самым обеспечить удовлетворительное функциональное развитие органов и систем. Трудности при вскармливании этой группы детей обусловлены функциональными и морфологическими особенностями желудочно-кишечного тракта и частой сопутствующей полиорганной патологии. Кроме того, у недоношенных с экстремально низкой массой чаще отмечаются нарушения толерантности к энтеральному питанию (ЭП). Более того, высок риск развития некротизирующего энтероколита [33, 34].

Не вызывает сомнения тот факт, что раннее энтеральное питание, прежде всего молозивом и грудным молоком (ГМ), имеет ключевое значение для развития нервной системы. [35, 36]. Нейропротективную роль ЭП невозможно переоценить. К основным макро- и микронутриентам, влияющим на рост и развитие центральной нервной системы, относятся белок, глюкоза, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, железо, цинк, медь, йод, холин, фолиевая кислота, витамины А, В₆, В₁ [37, 38]. Важно понимать, что предиктором хо-

рошего неврологического исхода являются оптимальные темпы прибавки массы тела ребенка. К основным принципам вскармливания недоношенных детей относят:

- минимальное энтеральное питание с первых часов жизни (первые 6 часов) — трофическое;
- расширение объема энтеральной нагрузки и достижение полного объема ЭП к 7–14-м суткам жизни;
- исключительный приоритет — грудное молоко, обогащение «зрелого» ГМ при достижении объема питания 80–100 мл/кг в сутки.

Отсутствие или недостаточное количество ГМ является показанием к использованию специальных смесей для вскармливания недоношенных детей. На этапе стационара рекомендуется использование готовых жидких стерильных специализированных продуктов. Преимущество данных смесей заключается в стерильности, в постоянстве их физико-химических свойств, в осмолярности. В составе продукта для вскармливания недоношенных детей необходимо иметь повышенное количество белка, высокое содержание таурина, при этом должен преобладать сывороточный белок над казеином.

Выводы

Недоношенных детей после выписки из стационара необходимо относить к группе риска по задержке психомоторного развития. Построение индивидуального плана реабилитации должно исходить из текущего уровня ПМР ребенка и тяжести задержки и/или нарушения моторных функций, а не перенесенных заболеваний и состояний в перинатальном периоде. На втором и третьем году жизни дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, при необходимости могут продолжать занятия в малых группах с разными специалистами (врачами лечебной физкультуры, логопедами, дефектологами), а также проходить игротерапию. Это позволит повысить показатели психомоторного развития и улучшить социализацию.

Вскармливание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела — неотъемлемая часть реабилитационных мероприятий — сложная, но исключительно важная задача, решение которой должно быть основано на современных научных знаниях о физиологии и патологии плода и новорожденного и практическом опыте в понимании возможностей незрелого ребенка, направленных на оптимальную динамику роста и развития младенца.

Литература/References

1. Taczala J., Latalski M., Dmoszyńska-Graniczka M. et al. Neurodevelopmental outcome and early rehabilitation of premature babies — is it needed in the first 2 years of life? *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2021; 28 (1): 172–178.
2. Novak I., Morgan C., Adde L. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics*. 2017; 171 (9): 897–907.
3. Lucena-Antón D., Rosety-Rodríguez I., Moral-Munoz J.A. Effects of a hippotherapy intervention on muscle spasticity in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2018; 31: 188–192.
4. Novak I., Morgan C., Fahey M. et al. State of the evidence Traffic Lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020; 21 (20): 3.

5. Himpens E., Van den Broeck C., Calders P., Vanhaesebruck P. Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relations to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008; 50 (5): 334–40.
6. Kline J.E., Yuan W., Harpster K. et al. Association between brain structural network efficiency at term-equivalent age and early development of cerebral palsy in very preterm infants. *Neuroimage*. 2021; 15: 245.
7. Pelc K., Daniel I., Wenderickx B., Dan B. Primebrain group. Multicentre prospective randomised single-blind controlled study protocol of the effect of an additional parent-administered sensorimotor stimulation on neurological development of preterm infants: Primebrain. *BMJ Open*. 2017; 7 (12): e018084.
8. Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Иванова И.В. и соавт. Физическое развитие крайне недоношенных детей при рождении, выписке из стационара и в первые 3 года жизни. *Практическая медицина*. 2022; 5 (20): 40–47. [Shcherbakova V.P., Mozhukhina L.I., Ivanova I.V. et al. Physical development of

- extremely premature infants at birth, discharge from the hospital and in the first 3 years of life. *Practical medicine*. 2022; 5 (20): 40–47. (In Russ.).
9. Maitre N.L., Slaughter J.C., Aschner J.L. Early prediction of cerebral palsy after neonatal intensive care using motor development trajectories in infancy. *Early Human Development*. 2013; 89: 781–786.
 10. Kułakowska Z. Some aspects of early diagnosis of brain lesions in newborn. *Polish Journal of Paediatrics*. 2007; 82 (10): 816–823.
 11. Hadders-Algra M. Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. *Frontiers in Neurology*. 2014; 5: 185.
 12. Cioni G., Inguaggiato E., Sgandurra G. Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016; 58 (4): 61–66.
 13. Hadders-Algra M. Early brain damage and the development of motor behavior in children: clues for therapeutic intervention? *Neural Plasticity*. 2001; 8: 31–49.
 14. Spittle A., Treyvaud K., Hons B. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Semin. Perinatol.* 2016; 40: 542–548.
 15. White-Traut R.C., Rankin K.M., Yoder J. et al. Relationship between mother infant mutual dyadic responsiveness and premature infant development as measured by the Bayley III at 6 weeks corrected age. *Early Human Development*. 2018; 121: 21–26.
 16. Howe T.H., Sheu C.F., Wang T.N., Hsu Y.W. Parenting stress in families with very low birth weight preterm infants in early infancy. *Research in Developmental Disabilities*. 2014; 35 (7): 1748–1756.
 17. Hashkes P.J. Joint laxity is not equal to hypermobility in preterm born in children. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 197: 104–105.
 18. Duncan A.F., Matthews M.A. Neurodevelopmental outcomes in early childhood. *Clinics in Perinatology*. 2018; 45: 377–392.
 19. Guzzetta A., Baldini S., Bancalè A. et al. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29: 6042–6045.
 20. Linsell L., Malouf R., Marlow N. et al. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review. *Jama Pediatrics*. 2015; 169 (12): 1162–1172.
 21. Dosman C.F., Andrews D., Goulden K. Evidence-based milestone ages as a framework for developmental surveillance. *Paediatr. Child Health*. 2012; 17: 561–568.
 22. Novak I., Hines M., Goldsmith S. et al. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012; 130 (5): 1285–312.
 23. Novak I., McIntyre S., Morgan C. et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state with the evidence. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013; 55: 885–910.
 24. Schandel D., Bhasin T.K. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2008; 121: 1155–1164.
 25. Morgan C., Darrah J., Gordon A.M. et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016; 58: 900–909.
 26. Ferrari A., Cioni G. The spastic form of cerebral palsy: a guide to the assessment of adaptive functions. Springer. 2010: 31–50.
 27. Kilincaslan A., Mukaddes N.M. Pervasive developmental disorders in individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009; 51: 289–294.
 28. Einspieler C., Prechtel H.F. Prechtel's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2005; 11 (1): 61–67.
 29. Einspieler C., Marschik P.B., Bos A.F. et al. Early markers for cerebral palsy: insights from the assessment of general movements. *Future Neurology*. 2012; 7: 709–717.
 30. Younge N., Goldstein R.F., Bann C.M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376 (7): 617–628.
 31. De Stefano P., Marchignoli M., Pisani F., Cossu G. Uneven linguistic outcome in extremely preterm children. *Journal of Psycholinguistic Research*. 2019; 48 (6): 1363–1375.
 32. Palisano R.J., Chiarello L.A., King G.A. et al. Participation-based therapy for children with physical disabilities. *Disability and Rehabilitation*. 2012; 34: 1041–1052.
 33. Dani C., Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (3): 37.
 34. Sanjay S. Nutrition for the preterm neonate, a clinical perspective. 2013.
 35. Raban M.S., Joolay Y., Horn A.R., Harrison M.C. Enteral feeding practices in preterm infant in South Africa. *S. Afr. J. Ch.* 2014; 7 (1): 8–12.
 36. Лукоянова О.Л., Камзолова С.В. Грудное вскармливание — мировая политика. *Медицинский оппонент*. 2019; 4 (8): 12–18. [Lukoyanova O.L., Kamzolova S.V. Breastfeeding is a world politics. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019; 4 (8): 12–18. (In Russ.).]
 37. Кувшинова Е.Д. Современные принципы подбора диетотерапии у детей с аллергией к белкам коровьего молока. *Медицинский оппонент*. 2019; 4 (8): 48–52. [Kuvshinova E.D. Modern principles of diet therapy selection in children with cow's milk protein allergy. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019; 4 (8): 48–52. (In Russ.).]
 38. Ладодо О.Б., Макарова С.Г., Олина А.А. и соавт. Грудное вскармливание и питание детей раннего возраста: первый год жизни. *Медицинский оппонент*. 2021; 4 (16): 71–75. [Ladodo O.B., Makarova S.G., Olina A.A. et al. Breastfeeding and nutrition of young children: first year of life. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2021; 4 (16): 71–75. (In Russ.).]

Вклад авторов. В.П. Щербаклова, Л.И. Мозжухина, Л.Е. Строева, С.Е. Калгина, О.В. Кисельникова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Authors contributions. V.P. Sherbakova, L.I. Mozhukhina, L.E. Stroyeva, S.E. Kalgina, O.V. Kiselnikova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.12.2022.

Принята к публикации: 01.02.2023.

Article received: 23.12.2022.

Accepted for publication: 01.02.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербаклова Валентина Петровна, аспирант кафедры педиатрии ИНПО*. Врач ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр».

Мозжухина Лидия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИНПО*.

Строева Лариса Емельяновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО*.

Калгина Светлана Евгеньевна, ассистент кафедры педиатрии ИНПО*. Врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр».

Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО*.

* ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Телефон: +7 (485) 230-5641. E-mail: rector@ysmu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Shcherbakova Valentina Petrovna, Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Institute of Continuing Professional Education*. Physician, Yaroslavl Regional Perinatal Center.

Mozhukhina Lydia Ivanovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Continuing Professional Education*.

Stroyeva Larisa Emelyanovna, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Institute of Continuing Professional Education*.

Kalgina Svetlana Evgenyevna, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Institute of Continuing Professional Education*. Neonatology Physician, Anesthesiologist-Reanimatologist of the Yaroslavl Regional Perinatal Center.

Kiselnikova Olga Viktorovna, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics Institute of Continuing Professional Education*.

* Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 150000, Yaroslavl, 5 Revolution St. Phone: +7 (485) 230-5641. E-mail: rector@ysmu.ru.

Диагностическая ценность натрия грудного молока

Д.В. Аксенов^{1,2}, Н.Г. Алимова¹, к.м.н., Е.А. Томилова¹,
О.Л. Лукоянова³, д.м.н., профессор

¹ ГБУЗ Московской области «Балашихинский родильный дом Саввино», г. Балашиха, Россия

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Зарубежные исследования показали, что концентрация натрия в грудном молоке (ГМ) тесно связана с лактацией, лактогенезом и состоянием здоровья женщины. В норме она резко снижается в первую неделю после родов в начале секреторной активации. Это является хорошим прогностическим критерием становления успешной лактации и удовлетворительно-го состояния кормящей женщины. Высокий уровень натрия в грудном молоке на седьмые сутки после родов считается фактором риска прекращения грудного вскармливания. Впервые в России была проведена оценка концентрации натрия в ГМ кормящих матерей с использованием портативного прибора Horiba LAQUAtwin B-722. Предварительные результаты показали, что его самые низкие уровни в грудном молоке определяются на третьи сутки у женщин после естественных родов (при условии совместного пребывания с ребенком с первых суток).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРУДНОЕ МОЛОКО, НАТРИЙ, ЛАКТАЦИЯ, ЛАКТОГЕНЕЗ, КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ, НОВОРОЖДЕННЫЙ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аксенов Д.В., Алимова Н.Г., Томилова Е.А., Лукоянова О.Л. Диагностическая ценность натрия грудного молока. *Медицинский оппонент.* 2023; 1 (21): 40–43.

RESUME. The concentration of sodium in breast milk is closely related to lactation and lactogenesis, as well as the state of a woman's health. Normally, the concentration of sodium (Na) in breast milk decreases sharply in the first week after delivery at the beginning of secretory activation. A high sodium level of breast milk on the 7th day after delivery is a risk factor for stopping breastfeeding. The use of a portable device for determining the sodium level of breast milk will allow medical personnel to quickly get information about the state of lactation and determine further tactics and an individual approach to each woman. In this study, we measured the sodium (Na) level of breast milk on the first day after natural and operative childbirth, using a portable device Horiba LAQUAtwin B-722.

KEYWORDS: BREAST MILK, SODIUM, LACTATION, LACTOGENESIS, CAESAREAN SECTION, NEWBORN

FOR CITATION: Akseov D.V., Alimova N.G., Tomilova E.A., Lukoyanova O.L. Diagnostic value of breast milk sodium. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent.* 2023; 1 (21): 40–43.

Введение

Грудное вскармливание является одним из первых и важных моментов в знакомстве младенца и матери и ключевым элементом импринтинга. Однако множество факторов могут отрицательно влиять на становление успешной лактации. Выявлено, что отсроченное начало секреторной активации повышает риск неблагоприятных лактационных исходов [1]. Показано, что отсроченная лактация характерна для женщин, родивших

больного или недоношенного ребенка, когда важной стратегией ее поддержки считается регулярное сцеживание с созданием индивидуальных запасов грудного молока [2, 3, 4].

Рядом исследований было показано, что динамика снижения уровня натрия в ГМ в первую неделю после родов является предиктором успешного грудного вскармливания. Исследования продемонстрировали, что уровень натрия в ГМ резко снижается по мере того, как лактация проходит через стадии выработ-

UDC 618.63

Diagnostic Value of Breast Milk Sodium

D.V. Akseov^{1,2}, N.G. Alimova¹,
E.A. Tomilova¹, O.L. Lukoyanova³

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Balashikha Maternity Hospital Savvino», Balashikha, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky», Moscow, Russia

³ Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ки молозива, переходного и зрелого молока. А значит, уменьшение содержания натрия в ГМ является объективным биомаркером «созревания» молочной железы в направлении обильной выработки молока в течение первой недели после родов [5]. При этом сохраняющиеся высокие концентрации натрия в ГМ на седьмой день лактации считаются одним из факторов риска прекращения грудного вскармливания [6].

Известно, что одна из частых причин нарушения лактации у матери — послеродовой стресс [7]. М.Е. Flores-Quijano и соавторы показали, что высокие концентрации натрия в ГМ были связаны и с материнскими страхами по поводу недостаточного количества молока для своего ребенка [8].

Определение уровня натрия в ГМ в первые сутки после родов может быть полезным прогностическим показателем нарушения лактации и развития инфекционной патологии молочной железы [9] для своевременной организации профилактических и лечебных мероприятий. Существующие методики выявления концентрации натрия в молоке (пламенная фотометрия, атомно-абсорбционная спектроскопия, ионная хроматография, спектроскопия оптической эмиссии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES) и масс-спектроскопия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS)) требуют дорогого лабораторного оборудования, высококвалифицированных операторов и не являются немедленными [10].

К.Г. Dewey и соавторы рекомендуют проводить оценку секреторной активации молочной железы в первые 72–96 часов после родов с анализом определенных биохимических индикаторов с помощью ионоселективных зондов, измеряющих уровень Na и K в ГМ. Это необходимо для осуществления раннего вмешательства в целях профилактики проблем с секрецией молока [11].

С учетом данных международных публикаций о наличии диагностической ценности уровня натрия в ГМ и при отсутствии аналогичных работ на территории РФ было проведено пилотное исследование по изучению концентрации натрия в ГМ у кормящих матерей.

Цель исследовательской работы — оценка диагностической значимости определения уровня натрия в грудном молоке с помощью портативного прибора.

Пациенты и методы

Пилотное исследование проводилось в Балашихинском родильном доме с января по февраль 2023 года.

Для изучения уровня натрия в грудном молоке был использован портативный измеритель натрия LAQUAtwin B-722, в котором есть чувствительный датчик HORIBA, позволяющий выполнять точные измерения концентрации ионов натрия (Na⁺) в небольшом количестве биологического образца (ГМ).

Калибровка прибора перед каждым измерением проводилась по двум точкам стандартными калибровочными растворами — 150 ppm и 2 000 ppm. Полученные результаты регистрировались в мг/л. Пробы молозива или молока в количестве 0,5–1 мл собирались у рожениц с первых суток после родов в течение последующих шести дней у женщин, родивших с помощью кесарева сечения, и в течение 3–5 дней у тех, кто родил естественным путем.

В исследование включили 50 женщин, которые были разделены на две группы. В первую вошли пациентки, родившие с помощью кесарева сечения (n = 19). Во второй группе были женщины, которые родили естественным путем (n = 31).

Во второй группе выделили две подгруппы. В первой были женщины, находившиеся с ребенком на совместном пребывании сразу после родов (n = 24). Во вторую подгруппу вошли пациентки, разделенные со своими детьми по разным причинам в первые сутки (n = 7).

Результаты и их обсуждение

Из табл. 1 видно, что группы женщин были сопоставимы по возрасту и сроку родов.

Уровень натрия в грудном молоке прогрессивно уменьшался в динамике лактации с 1 318,4 до 595,8 мг/л в случае оперативных родов и с 1671 до 581,6 мг/л при самопроизвольных. Однако при раздельном пребывании матери и ребенка после естественных родов динамика снижения натрия в ГМ была самой низкой.

Самое высокое среднее содержание натрия в грудном молоке выявили у женщин после само-

Таблица 1. Характеристика матерей по возрасту, сроку родов и уровню натрия в грудном молоке

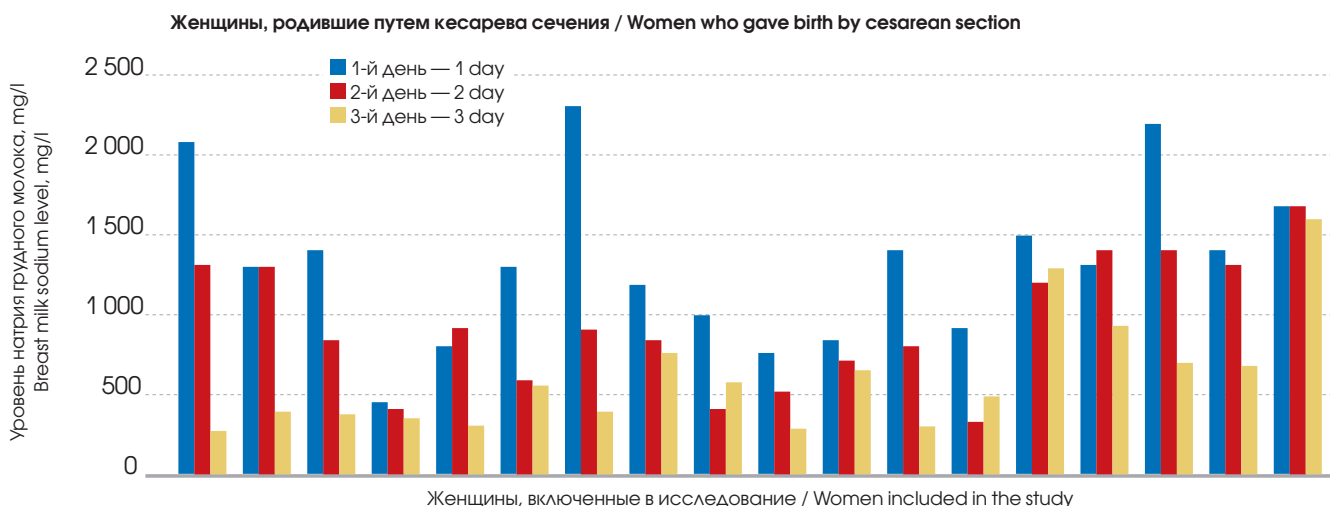
Table 1. Characteristics of mothers by age, delivery date, and breast milk sodium level

Группа № / количество Group No. / number	Способ родо-разрешения Mode of delivery	Возраст матери Maternal age	Срок родов Delivery date	Уровень натрия (mg/l) в первые сутки Sodium level (mg/l) on the first day	Уровень натрия (mg/l) на третьи сутки Sodium level (mg/l) on the third day
1 (n = 19)	Кесарево сечение C-section	Min-20 Max-38 Mean-29	Min-36 Max-42 Mean-39,2	Min-450 Max-2300 Mean-1318,4	Min-270 Max-1 600 Mean-595,8
2.1 (n = 24)	Самопроизвольные роды, совместное пребывание Spontaneous delivery, rooming-in	Min-23 Max-42 Mean-28	Min-36 Max-41 Mean-39,1	Min-670 Max-2 600 Mean-1671	Min-200 Max-1 500 Mean-581,6
2.2 (n = 7)	Самопроизвольные роды, раздельное пребывание Spontaneous delivery, separation	Min-28 Max-42 Mean-33	Min-39 Max-41 Mean-39,6	Min-1 600 Max-2 600 Mean-2 028,5	Min-710 Max-1 500 Mean-1 250

Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

Рисунок 1. Показатели уровня натрия в грудном молоке женщин после оперативных родов (n = 19)

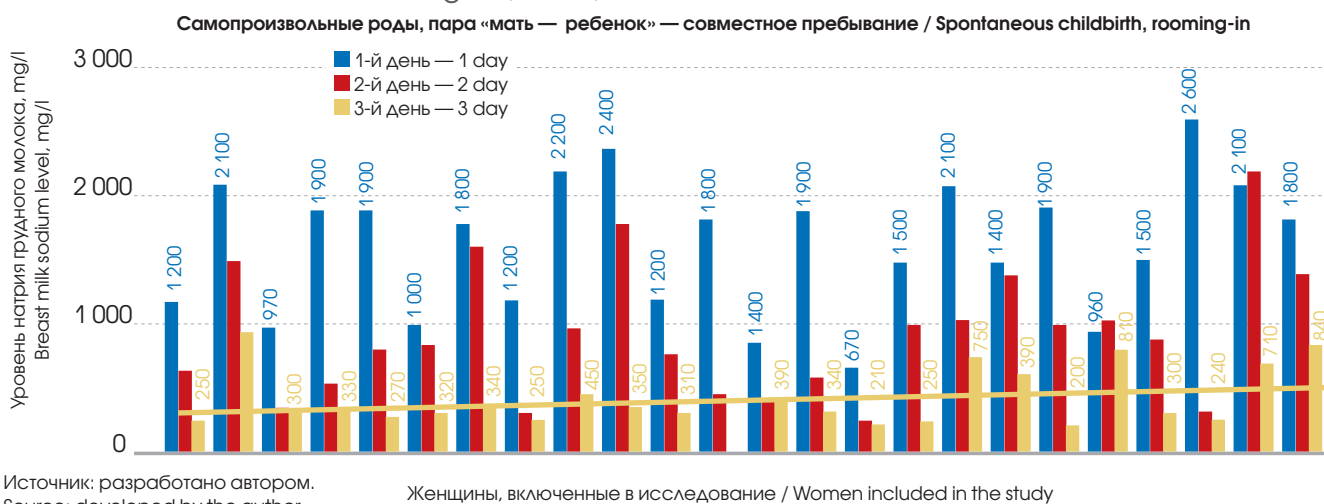
Figure 1. Breast milk sodium level in women after operative delivery (n = 19)



Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

Рисунок 2. Показатели уровня натрия в грудном молоке женщин после естественных родов в случае совместного пребывания с ребенком (n = 24)

Figure 2. Breast milk sodium level in women after natural childbirth in the case of rooming-in (n = 24)

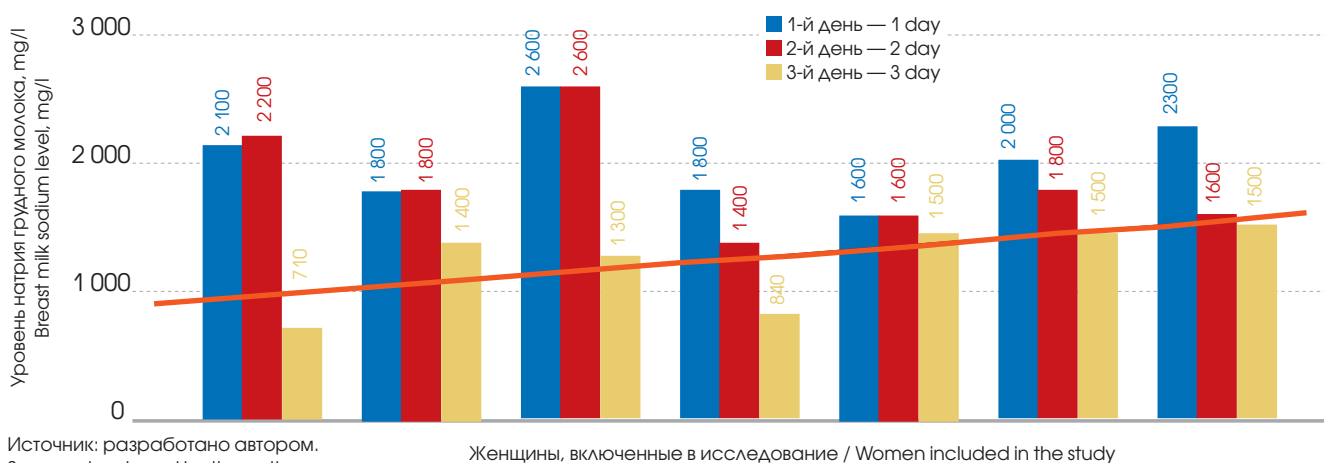


Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

Рисунок 3. Показатели уровня натрия в грудном молоке женщин после естественных родов с разлучением с ребенком в первые сутки после родов (n = 7)

Figure 3. Breast milk sodium level in women after natural childbirth with separation from the baby in the first day after delivery (n = 7)

Самопроизвольные роды, пара «мать — ребенок» разлучена в первые сутки / Spontaneous delivery, mother and child separated in the first day



Источник: разработано автором.
Source: developed by the author.

произвольных родов с раздельным пребыванием с детьми — 2 028,5 мг/л.

Средняя концентрация натрия в ГМ на третьи сутки после родов была в два раза ниже у пациенток после самопроизвольных родов с совместным пребыванием с ребенком (подгруппа 2.1) по сравнению с женщинами после самопроизвольных родов с раздельным пребыванием с ребенком (подгруппа 2.2) — 581,6 и 1 250 мг/л соответственно.

Уровни натрия в грудном молоке всех участников исследования представлены на **рис. 1, 2, 3**.

Выводы

В результате нашего пилотного исследования можно сделать следующие предварительные выводы:

— самые низкие уровни натрия в ГМ были выявлены на третьи сутки у женщин после естественных родов (при условии совместного пребывания с ребенком с первых суток);

— самые высокие уровни натрия отмечались на третьи сутки после самопроизвольных родов у пациенток, находящихся на раздельном пребывании с детьми.

Ограничением в исследовательской работе явилась малая выборка данных.

Мы планируем продолжить начатое исследование для дальнейшего выявления возможных диагностических и прогностических критериев успешного становления лактации в зависимости от уровня натрия в грудном молоке.

Литература/References

1. Wagner E.A., Chantry C.J., Dewey K.G., Nommsen-Rivers L.A. Breastfeeding concerns at 3 and 7 days postpartum and feeding status at 2 months. *Pediatrics*. 2013; 132: e865–e875.
2. Esquerra-Zwiers A., Vroom A., Geddes D., Tat Lai Ch. Use of a portable point-of-care instrumentation to measure human milk sodium and potassium concentrations. *Breastfeeding Medicine*. 2022; 46–51.
3. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э. Кормление сцеженным грудным молоком как осознанная необходимость. Медицинский оппонент. 2020; 1 (9): 21–29 [Lukoyanova O.L., Borovik T.E. Feeding with expressed breast milk as a conscious necessity. *Meditsinskiy opponant = Medical Opponent*. 2020; 1 (9): 21–29. (In Russ.)].
4. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Фисенко А.П. и соавт. Индивидуальный банк грудного молока как стандартная операционная процедура в практике неонатальной службы. Медицинский оппонент. 2021; 4 (16): 65–70. [Individual breast milk bank as a standard operating procedure in the neonatal service. *Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Fisenko A.P. et al. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent*. 2021; 4 (16): 65–70. (In Russ.)].
5. Neville M.C., Allen J.C., Archer P.C. et al. Studies in human lactation: milk volume and nutrient composition during weaning and lactogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54 (1): 81–92.
6. Murase M., Wagner E.A., Chantry C.J. et al. The relation between breast milk sodium to potassium ratio and maternal report of a milk supply concern. *J. Pediatr.* 2017; 181: 294–297.e3.
7. Hatton D.C., Harrison-Hohner J., Coste S. et al. Symptoms of postpartum depression and breastfeeding. *J. Hum. Lact.* 2005; 21: 444–449.
8. Flores-Quijano M.E., Cordova A., Contreras-Ramirez V. et al. Risk for postpartum depression, breastfeeding practices, and mammary gland permeability. *J. Hum. Lact.* 2008; 24: 50–57.
9. Fetherston C.M., Lai, C., Hartmann P.E. Relationships between symptoms and changes in breast physiology during lactation mastitis. *Breastfeed. Med.* 2006; 1: 136–145.
10. Tat Lai Ch., Gardner H., Geddes D. Comparison of inductively coupled plasma optical emission spectrometry with an ion selective electrode to determine sodium and potassium levels in human milk. *Nutrients*. 2018; 10: 1218.
11. Dewey K.G., Nommsen-Rivers L.A., Heinig M.J., et al. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*. 2003; 112: 607–619.

Вклад авторов. Д.В. Аксенов, Н.Г. Алимова, Е.А. Томилова, О.Л. Лукоянова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Authors contributions. D.V. Aksenov, N.G. Alimova, E.A. Tomilova, O.L. Lukoyanova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.12.2022.

Принята к публикации: 27.01.2023.

Article received: 16.12.2022.

Accepted for publication: 27.01.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенов Денис Валериевич, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей*. Ассистент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей ГБУ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-4757-5576.

Алимова Наталья Георгиевна, к.м.н., главный врач*. ORCID: 0009-0007-5331-4424.

Томилова Екатерина Александровна, консультант по грудному вскармливанию*. ORCID: 0009-0001-9603-578X.

Лукоянова Ольга Леонидовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, профессор кафедры педиатрии и общественного

здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.

ORCID: 0000-0002-5876-691X.

* ГБУ Московской области «Балашихинский родильный дом Саввино». Адрес: 143985, Московская область, г. Балашиха, мкр-н Саввино, ул. Саввинская, д. 15.

Телефон: +7 (495) 522-19-67. E-mail: mz_blish_rd@mosreg.ru.

AUTHORS INFORMATION

Aksenov Denis Valerievich, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies*. Assistant of the Department of Neonatology of the Faculty of Advanced Medical Training, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky». ORCID: 0000-0003-4757-5576.

Alimova Natalia Georgievna, PhD, Chief Physician*. ORCID: 0009-0007-5331-4424.

Tomilova Ekaterina Aleksandrovna, Breastfeeding Consultant*. ORCID: 0009-0001-9603-578X.

Lukoyanova Olga Leonidovna, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Nutrition of Healthy and Sick Children, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health of the Institute of Medical Personnel Training, Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991, Moscow, 2, build. 1, Lomonosovsky prospect. Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru. ORCID: 0000-0002-5876-691X.

* State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Balashikha Maternity Hospital Savvino». Address: 143985, Moscow Region, Balashikha, mkr. Savvino, 15 Savvinskaya St. Phone: +7 (495) 522-19-67. E-mail: mz_blish_rd@mosreg.ru.

Роль плаценты в поддержании физиологических параметров гомеостаза матери и плода в динамике беременности

М.В. Лабзина, к.м.н., доцент, **А.С. Нечайкин**, к.м.н., доцент,
С.В. Абрамова, к.м.н., доцент, **Д.Ю. Шубин**, **М.И. Кечемайкина**

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

РЕЗЮМЕ. Роль плаценты в развитии и поддержании нормального течения беременности велика. Она выполняет множество функций и является значимым органом как для беременной женщины, так и для плода. Одна часть плаценты возникает из стенок матки матери, другая является собственной тканью плода. И это делает ее одним из необычных и исключительных органов. В динамике беременности плацента начинает играть большую роль, ее значимость возрастает со временем. Однако некоторые ее функции с развитием науки подвергаются сомнениям. В связи с этим возникает необходимость уточнить установленные ранее факты. Данная работа рассматривает основные функции плаценты с учетом современных представлений о ней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕРЕМЕННОСТЬ, ПЛОД, ПЛАЦЕНТА, ГОМЕОСТАЗ, АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лабзина М.В., Нечайкин А.С., Абрамова С.В. и соавт. Роль плаценты в поддержании физиологических параметров гомеостаза матери и плода в динамике беременности. *Медицинский оппонент.* 2023; 1 (21): 44–48.

UDC 618.2

The Role of the Placenta in Maintaining the Physiological Parameters of Maternal and Fetal Homeostasis in the Dynamics of Pregnancy

**M.V. Labzina, A.S. Nechaykin,
S.V. Abramova, D.Y. Shubin,
M.I. Kechemaikina**

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

SUMMARY. The role of the placenta in the development and maintenance of the normal course of pregnancy is great. It performs many functions and is a significant organ for both a pregnant woman and a fetus. One part of the placenta arises from the walls of the mother's uterus, the other is the fetus's own tissue, which makes it one of the unusual and exceptional organs. In the dynamics of pregnancy, the role of the placenta acquires a larger spectrum and its significance increases with time. However, some functions of the placenta are being questioned with the development of science. In this regard, there is a need to revise and clarify the previously established facts. This work examines the main functions of the placenta, taking into account modern ideas about it.

KEYWORDS: PREGNANCY, FETUS, PLACENTA, HOMEOSTASIS, ADAPTIVE MECHANISMS

FOR CITATION: Labzina M.V., Nechaykin A.S., Abramova S.V. et al. The role of the placenta in maintaining the physiological parameters of maternal and fetal homeostasis in the dynamics of pregnancy. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2023; 1 (21): 44–48.

Введение

В окружающей человека внешней среде имеются факторы, которые способны оказывать пагубное действие на систему «мать — плод», тем самым вызывать неблагоприятные последствия для беременной и внутриутробного плода на разных сроках беременности. Основную роль в поддержании данного гомеостаза играет плацента.

В настоящее время выявлены следующие ее функции: трофическая, эндокринная, метаболическая, иммунологическая, барьерная, выделительная [1, 2]. Наиболее интересными являются адаптационные механизмы с участием плаценты, которые на-

чинают выполняться не с конца первого триместра, а приблизительно с 16-го дня после оплодотворения яйцеклетки (чуть больше недели после имплантации). Они направлены на адекватное удовлетворение потребностей развивающегося плода, на кровоснабжение маточно-плацентарного комплимента [3].

Материалы и методы

В качестве основных методов в исследовании применены описательный метод и метод анализа, позволяющие с наибольшей точностью установить причинно-следственные связи явлений и процессов. Материалами выступают данные из источников.

Результаты и их обсуждение

Адаптационные механизмы

1. Проведенные нами полиреогистерографические исследования [4] позволили доказать, что в первой половине беременности кровоснабжение формирующегося и функционирующего маточно-плацентарного комплекса в норме происходит только за счет одной (правой или левой) маточной артерии. Это позволяет организму матери более рационально и целесообразно перестраивать гемодинамику в матке. Для клиницистов-акушеров установленный факт открывает реальную возможность контролировать кровообращение в маточно-плацентарной системе с ранних сроков беременности [5].

2. Регулирование (стимуляция кровотока в зарождающемся маточно-плацентарном комплексе и формирующемся плоде в первом триместре и даже в первой половине беременности) возможно путем активации легочного дыхания. Происходит это следующим образом: дыхательные экскурсии грудной клетки через диафрагму периодически в определенном ритме изменяют внутрибрюшное давление. Одновременно у беременных на стороне плацентации брюшного бокового свода подлежащая клетчатка становится более эластичной, под влиянием меняющегося внутрибрюшного давления синхронно двигается с ритмом экскурсии грудной клетки. Как следствие, в сосудах матки, расположенных в своде (также синхронно с ритмом дыхания), изменяется интенсивность кровотока. При внимательном знакомстве с архитектурой сосудистой сети матки у беременной следует отметить многократные деления магистральных сосудов на более мелкие.

Как известно, от маточных артерий к передней и задней стенкам матки отходят дугообразные артерии. Затем последние образуют более мелкие ветви, радиально проникающие в миометрий. Радиальные артерии разделяются на короткие (поступающие в базальный слой эндометрия) и извитые артериолы, направляющиеся к поверхностному слою эндометрия. Базальные артериолы снабжают кровью эндометрий, а сегментарные — разделяются на капилляры в его поверхностном слое, причем развиваются локально в участках возможной nidации яйцеклетки.

Какова же цель столь сложного строения сосудистой сети в матке на месте формирования будущего маточно-плацентарного комплекса? Здесь необходимо напомнить, что в норме давление крови в артериальной системе беременной составляет в среднем 120/70 мм рт. ст. Если при таком условии кровь поступит в нижние лакуны, она просто разорвет их. Поэтому в процессе эволюции человека природой был сформирован адаптационный механизм, способствующий постепенному снижению давления крови (по мере продвижения по сосудам в матке).

В эксперименте с последующими математическими расчетами показано, что после любого разветвления сосуда скорость движения крови в каждом ответвлении резко снижается — в 2 раза и более [6].

Кроме того, при попадании крови в извитые сосуды (артериолы) возникает турбулентность. Она значительно снижает скорость движения крови. Таким образом, в результате описанных адаптационных механизмов кровь в лакуны поступает под давлением, приемлемым для обменных процессов.

Плодово-плацентарный круг кровообращения начинает функционировать с момента, когда сердце эмбриона способно перекачивать кровь. То есть с 16-го дня после оплодотворения яйцеклетки.

Пупочный канал, образованный из двух главных артерий, подходящих к аллантоису, и одной пупочной вены, является основным, доставляющим (и отводящим) кровь плода к лакунам с материнской кровью.

В структуре плаценты главным функциональным звеном считаются котиледоны — изолированные участки, в которых происходят все обменные процессы между организмами матери и плода. В частности, это межворсинчатые (межворсинковые, МВП) пространства.

МВП — своеобразные резервуары, отграниченные со стороны плода хориальной пластинкой, со стороны матери — базальной пластинкой и септами (выростами децидуальной оболочки, образованной из эндометрия). Вначале стенки, формирующие МВП, слабопроницаемы. Но при «созревании» плаценты по всей поверхности базальной пластинки появляется множество отверстий артериальных и венозных сосудов. В МВП кровь поступает через устья спиральных артерий.

В устьях спиральных артериол перед входом их в миометрий имеются сфинктеры из циркулярных мышц стенок сосудов, регулирующие ток крови под влиянием нервных импульсов или химических агентов.

Отток крови из МВП происходит через венозные отверстия, пронизывающие базальную пластинку, а также в области краевого синуса.

Рост плода и увеличение размеров матки формируют в организме матери дополнительный адаптационный механизм. Так, на стороне плацентации магистральные сосуды матки увеличиваются в диаметре в значительно большей степени, чем сосуды на интактной стороне. Как показали наши исследования [7], объем кровотока в результате срабатывания такого механизма в норме возрастает на стороне плацентации. Причем уже в начальные сроки беременности. Необходимость и рациональность такого механизма подтверждаются фактом. Так, расчеты показывают, что общая площадь поверхности ворсин зрелой плаценты составляет всего несколько квадратных метров. То есть во много раз меньше, чем суммарная площадь поверхности всех альвеол в легких. Тем не менее плацента по интенсивности почти не уступает альвеолярным тканям. Очевидно, что такой эффект возможен лишь при адекватном поступлении питательных и других необходимых веществ к плаценте. Это и вынуждена выполнить магистральная артерия матки на одной из ее сторон [8].

Не менее интригующей загадкой остается сам способ перехода энергетического и пластического материала из кровеносной системы матери в кровеносное русло плода. Дело в том, что на ранних месяцах беременности площадь формирующейся (сформировавшейся) плаценты еще очень мала для обеспечения плода (эмбриона) необходимыми питательными веществами. При этом относительно повышенная плотность тканей незрелой плаценты затрудняет поступление кислорода O_2 к плоду. Поэтому на протяжении первых восьми недель после имплантации эмбрион вынужден использовать в основном продукты переработки и ассимиляции трофобластами клеток децидуальной оболочки. По мере роста и повышения функциональной активности плаценты источником питания для плода становятся энергетические вещества, находящиеся в лакунах материнской крови. При этом их передача происходит способом простой диффузии, то есть с помощью универсальной реакции клеточного обмена. Эффективность питания таким способом к концу беременности (35–37 недель) повышается в 11–13 раз в сравнении с ранним источником.

Это становится возможным в связи со значительным увеличением диаметра магистральных сосудов матки, снабжающих кровью плацентарную площадку, и размеров плаценты, а также с истончением мембран ее клеток и, как следствие, с повышением их проницаемости.

Диффузия кислорода через плаценту

Растворенный в крови матери O_2 доставляется в лакуны, где диффундирует через мембраны клеток ворсин в кровь эмбриона. Но такая простая однонаправленная диффузия (от матери к плоду) возможна лишь при сохранении определенного градиента давления. Последний в материнской крови, поступившей в лакуны, составляет около 50 мм рт. ст., а в крови плода перед ее оксигенацией в плаценте — только 30 мм рт. ст. Таким образом, разница парциального давления O_2 равна 20 мм рт. ст., то есть это довольно низкий показатель. Однако, несмотря на огромные запросы растущего плода в O_2 , его кровь в норме оксигенируется в достаточно полном объеме. Для этого в филогенезе были созданы три дополнительных адаптационных механизма.

Механизм 1. В крови плода имеется особая форма гемоглобина — фетальная, которая обладает значительно большей (на 20–50%) кислородной емкостью, чем гемоглобин взрослого человека.

Механизм 2. Сама по себе концентрация O_2 в крови эмбриона почти на 50% выше, чем в крови матери. И этого вполне достаточно для снабжения ткани плода O_2 .

Механизм 3. Эффект Бора. Суть его заключается в том, что гемоглобин переносит больше O_2 при низких значениях парциального давления углекислого газа (pCO_2), чем при высоких.

Как известно, кровь плода, поступающая в плаценту, содержит большое количество CO_2 , а в плаценте CO_2 быстро диффундирует из крови эмбриона в кровь матери. В результате рН (водородный показатель) крови плода становится щелочным, в то время как поступление углекислоты в кровь матери увеличивает ее кислотность. Произшедшие изменения повышают способность крови эмбриона связывать O_2 , в то время как способность крови матери к связыванию O_2 снижается. Другими словами, отдача O_2 материнской кровью увеличивается на фоне возросшей способности крови плода связывать O_2 . В данном случае эффекты Бора носят резко направленный характер. При этом результативность данных механизмов при обмене O_2 в плаценте повышается в 2 раза в сравнении с обменом O_2 в легких. Поэтому его называют двойным эффектом Бора.

Эти три адаптационных механизма в целом способствуют повышению диффузионного коэффициента плаценты для O_2 — до 1,2 мл/мин на 1 мл разницы парциальных давлений O_2 по обе стороны плацентарного «шлюза».

Очевидно, что повысить интенсивность кислородного обмена можно также путем увеличения притока крови матери в лакуны плаценты. Регулировать этот процесс организм матери может не только посредством ускорения центральной гемодинамики, но и за счет воздействия на сфинктеры артериол в маточно-плацентарном звене кровообращения. Данный контроль усиливается с развитием беременности, когда на фоне увеличения размеров матки увеличивается диаметр спиральных артериол, происходит их выпрямление. Как следствие, в просвете сосудов исчезает турбулентность и улучшается кровоток [9].

Диффузия питательных веществ через плаценту

Быстрому росту и развитию плода способствуют высокоэнергетические продукты, поступающие через пла-

центу из крови матери: аминокислоты, жирные кислоты, лактат, глюкоза. Основным донатором энергии является глюкоза. Ее поступление в огромном количестве обеспечивается трофобластическими клетками, расположенными в ворсинах плаценты, путем облегченной диффузии. Причем затраты развивающегося плода в глюкозе по объему сопоставимы с ежесуточным расходом ее организмом матери. Однако уровень глюкозы в крови эмбриона все же на 20% ниже, чем в крови матери.

Очевидно, такая разница в концентрации и является основным механизмом перехода глюкозы к плоду. Необходимо подчеркнуть ведущую роль глюкозы в энергообеспечении эмбриона. Но ее значительная часть используется плацентой для собственных нужд. Высвобождающаяся при расщеплении глюкозы (до АТФ) энергия необходима:

- для активного транспорта молекул через клеточные мембраны плаценты;
- для синтеза в плаценте половых и др. гормонов;
- для формирования половых и поддержки функционирующих клеточных мембран в структурных образованиях плаценты;
- для связывания и начальных этапов детоксикации различных токсических агентов (инфекционных, фармакологических и др.). Все это весьма энергозатратно, поэтому глюкоза для нормальных процессов метаболизма, в том числе и в плаценте, необходима в огромных количествах.

Показатель свободной энергии, выделяющейся при полном окислении одного ммоль (180 г) глюкозы, составляет 686 000 калорий. В то же время для восстановления 1 грамма молекулы АТФ из АДФ и АМФ требуется в сумме 24 000 калорий. Отсюда становится понятно поступление таких больших количеств в плаценту.

Кроме глюкозы, в лакуны в составе материнской крови в качестве энергетического материала поступают жирные кислоты. Они значительно медленнее, чем глюкоза, но также способны диффундировать через плаценту к плоду. Наряду с ними из материнской крови в кровь плода легко диффундируют ионы K^+ , Na^+ , Cl^- и кетоновые тела. Если роль ионов в метаболизме нам ясна, то поступление кетоновых тел (недоокисленных продуктов) в организм эмбриона пока остается загадкой.

Переход через плаценту углекислого газа от плода

Интенсивные метаболические процессы развивающегося плода вызывают образование в его тканях CO_2 , переходящего также через плаценту в кровеносную систему матери. Этому способствуют два механизма: небольшое повышение парциального давления (2–3 мм рт. ст.) на стороне плода и чрезвычайно высокий коэффициент диффузии CO_2 в плодово-плацентарном звене плацентарной кровеносной системы, который в 20 раз больше, чем скорость диффузии O_2 .

Экскреция плодом других конечных продуктов метаболизма через плаценту

Образующиеся в результате обменных процессов в тканях плода конечные продукты метаболизма (мочевина, мочевая кислота и креатинин) выводятся через мембраны клеток плаценты путем простой диффузии согласно градиенту концентрации. При этом наиболее легко через плаценту диффундирует мочевина, так как ее концентрация в крови плода лишь немного выше, чем в материнской крови.

Однако диффузия креатинина протекает несколько труднее. Поэтому его концентрация в крови плода значительно выше, чем в крови матери.

Как было отмечено выше, существует несколько механизмов перехода различных продуктов метаболизма через плаценту от матери к эмбриону и в противоположном направлении. Важно, что регулирование скорости также возможно разными путями.

Натрий-калиевый (Na^+/K^+) «насос» при обязательном участии фермента АТФ (для постоянного пополнения энергии за счет расщепления АТФ) может работать в противоположных направлениях благодаря изменению градиента концентрации. Удивительно, но этот процесс, обычно энергозатратный (до 70% имеющейся энергии), в данном случае может проходить за счет ресинтеза АТФ из АДФ фосфата. Фосфорилированная форма «насоса» Na^+/K^+ может или быть донором фосфатов для синтеза АТФ из АДФ, или использовать энергию для изменения своей конформации и качать Na^+ из клетки, а K^+ в клетку. Отсюда относительные концентрации АТФ, АДФ и фосфатов, как и электрохимические градиенты для Na^+ и K^+ , определяют направление ферментативной реакции и ее конечный результат.

Здесь важно запомнить, что при работе «насоса» Na^+/K^+ ионы Na^+ могут быть активными помощниками, перенося через мембрану глюкозу и аминокислоты путем котранспорта. Суть его заключается в том, что у многих клеток перенос этих биохимических соединений может проходить против значительного градиента концентрации при участии транспортных белков (переносчиков). Такой белок, расположенный на наружной поверхности клеточной мембраны, имеет два участка связывания: один для Na^+ , другой для глюкозы (или аминокислоты).

Так как концентрация ионов Na^+ снаружи очень велика, а внутри — значительно ниже, возникает энергия для переноса веществ внутрь клетки через мембрану.

Оригинальность транспортного белка (переносчика) в том, что его конформационные изменения не позволяют ионам Na^+ проходить через мембрану до тех пор, пока не присоединится молекула глюкозы (или аминокислоты)! Когда осуществляется присоединение обоих веществ, автоматически происходит конформация белка-переносчика и Na^+ . И глюкоза одновременно переходит через мембрану клетки.

Аналогичным способом возможен котранспорт Na^+ и аминокислот, но при этом используются другие белки-переносчики — всего 5. Каждый из них проявляет специфичность относительно определенных групп аминокислот. В настоящее время такой механизм котранспорта доказан для ионов Cl^- , железа, йода и мочевой кислоты.

Реальным способом перехода питательных веществ и воды через мембранный «барьер» клеток плаценты может быть способ двухфазного транспорта, как это наблюдается во многих других органах: кишечнике, почках, эндокринных железах, желточном пузыре, хореоидных сплетениях мозга. Когда на одной стороне мембраны используется активный транспорт через клеточные мембраны транспортирующих клеток, а на противоположной — простая и облегченная диффузия. Такой механизм дает возможность диффундировать продукты метаболизма и воду одновременно даже через пласт клеток. В связи с тем, что щеточная каемка на обращенной внутрь поверхности просвета пронцаема для ионов Na^+ и воды, эти вещества легко диффундируют из просвета внутрь клетки. Затем ионы Na^+ активно транспортируются через базальную и латеральную клеточные мембраны в окружающую внеклеточную жидкость (кровь). А оттуда — в крове-

носную сеть матери и плода. В результате создается высокий градиент концентрации Na^+ через эти мембраны, что вызывает также осмос воды [10].

Итак, суммируя описанные факты, можно обозначать оптимальные условия кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса, которые в норме должны обеспечить трофику внутриутробно развивающегося плода:

- наличие живого и полноценного в функциональном отношении эмбриона, оказывающего непрерывное и соответствующее своей генетической программе стимулирующее (стрессовое) воздействие на организм матери. При отсутствии такого влияния (генетически неполноценный зародыш; антенатальная гибель плода) развитие маточно-плацентарного кровообращения нарушается (прекращается). Но здесь следует заметить, что реализация процессов роста (увеличения размеров) плаценты осуществляется не за счет прямого воздействия эмбриона, а посредством влияния его на внезародышевые структуры: стимуляции выработки хорионом хорионического гонадотропина (ХГ), а также путем повышения в организме матери секреции соматотропина. Об отсутствии прямого влияния плода на этот процесс свидетельствует увеличение размеров матки при пузырьном заносе на фоне многократного (более чем в 100 раз!) повышения титра ХГ в крови «беременной»;

- достаточное прегравидарное развитие сосудистой сети в эндометрии и обеспечение его клеток энергетическими (питательными) веществами во вторую фазу менструального цикла, происходящее под влиянием прогестерона;

- адекватное темпам роста плода разрастание сосудистой сети в матке на стороне плацентации;

- нормальная вегетативная иннервация сфинктеров извитых артериол в беременной матке, которые регулируют интенсивность кровотока на границе «матка — плацента»;

- своевременное формирование элементов вегетативной нервной системы у плода для обеспечения нормальной регуляции кровообращения на участке «плацента — плод».

Последние два условия особенно важны, так как общеизвестно, что плацента самостоятельно не может влиять на интенсивность кровообращения в маточно-плацентарном сегменте ввиду отсутствия автономных вегетативных механизмов его регуляции. Из перечисленных функций плаценты трофическая и выделительная изучены относительно полно, чего нельзя сказать о ее барьерной функции. В настоящее время она вызывает обоснованное сомнение [11].

Если ранее предполагалось, что плацента является барьером, предотвращающим поступление в организм плода различных инфекционных, химических и других токсических агентов, то сейчас доказано, что она лишь частично восполняет данную функцию по нескольким объективным причинам.

Выводы

Установлено, что на ранних месяцах беременности из-за незрелости тканей, в частности базальной мембраны, проницаемость плаценты ничтожна. К тому же сама площадь ее поверхности в этот период мала, поэтому проникновение через нее различных веществ, включая токсические, крайне затруднено [12], причем любым путем: простым диффузией, липоцитозом или фагоцитозом. Исключение составляют вирусы и риккетсии ввиду их чрезвычайно малых размеров.

Известно, что размеры малого вируса достигают лишь 15 нм, большого — 150 нм, риккетсии — 350 нм, бактерии — 1 мкм, в то время как диаметр клетки человека составляет 5–10 мкм. То есть в 10^3 больше (а объем, соответственно, в 10^9) размера мелкого вируса, что делает возможным его проникновение через клеточные мембраны плаценты к плоду [13]. Подтверждением тому служат клинические примеры патологии и гибели плода после перенесенной беременной коревой краснухи, некоторых штаммов гриппа, вируса СПИДа, бледной спирохеты сифилиса [14].

Проницаемость плаценты существенно возрастает с увеличением срока беременности, так как в этот период толщина мембран ее клеток уменьшается, а площадь ее поверхности резко увеличивается. В связи с чем она становится проницаемой и для микробов. Неопровержимым доказательством такого утверждения стали результаты исследований, проведенных в рамках проекта «Микробиологии человека», согласно которым из плацентарной ткани здоровых женщин были выделены микроорганизмы, аналогичные обитающим в ротовой полости матери.

В то же время доказано, что экстракты плаценты обладают антибактериальным и противовирусным действием. Они, очевидно, обеспечиваются находящимися в соединительной ткани ворсин и хориальной пластинки макрофагами. Макрофагиальную активность проявляют и децидуальные клетки [15].

В настоящее время установлено, что плацента фактически проницаема для большинства химических соединений: алкоголя, никотина, наркотических, лекарственных веществ. Немало трагических примеров рождения детей со множественными уродствами, матери которых во время беременности принимали синтетические эстрогены — стильбены (диэтилстильбэстрол), снотворные препараты (талидомид).

Таким образом, роль плаценты в поддержании гомеостаза матери и плода в течение беременности велика, однако действие факторов внешней среды, образ жизни женщины оказывают пагубное влияние на данный баланс. Плацента не всегда может защитить как беременную, так и эмбрион от неблагоприятных воздействий окружающего мира. Необходима защита репродуктивного здоровья женщины на всех стадиях беременности.

Литература/References

1. Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science Immunol.* 2019; 4 (31): 6114.
2. Burton G.J., Jauniaux E. What is the placenta? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 4: 6.
3. Додонов М.В., Артымуков Д.А. Новое о начальных стадиях эмбрионального развития человека. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2018; 2: 4–9. [Dodonov M.V. Artyumukov D.A. Something new on the initial stages of human embryonic development. Review of the literature. *Mother and Child in Kuzbass.* 2018; 2: 4–9. (In Russ.)].
4. Deshmukh H., Way S.S. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Ann. Rev. Pathol.* 2019; 14: 185–210.
5. Levit G.S., Hossfeld U. Ernst Haeckel in the history of biology. *Curr. Biol.* 2019; 29 (24): R1276–R1284.
6. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 437–456.
7. Пешев Л.П., Ляличкина Н.А. Дисфункции плаценты. Научное обозрение. Реферативный журнал. 2015; 1: 37–37. [Peshev L.P., Lyalichkina N.A. Praesent placental. Scientific review. *Abstract Journal.* 2015; 1: 37–37. (In Russ.)].
8. Harris L.K., Benagiano M., D'Elios M.M. et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 457–469.
9. Carter A.M. Placental gas exchange and the oxygen supply to the fetus. *Compr. Physiol.* 2015; 5 (3): 1381–403.
10. Erlich A., Nye G.A., Brownbill P. et al. Quantifying the impact of tissue metabolism on solute transport in feto-placental microvascular networks. *Interface Focus.* 2019; 9 (5): 20190021.
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. *Акушерство: учебник.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 1072 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I. *Obstetrics: guide.* Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 1072 p. (In Russ.)].
12. Boss A.L., Chamley L.W., James J.L. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? *Hum. Reprod. Update.* 2018; 24 (6): 750–760.
13. Odland Karlsen H., Johnsen S.L., Rasmussen S. et al. The human yolk sac size reflects involvement in embryonic and fetal growth regulation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019; 98 (2): 176–182.
14. Staud F., Karahoda R. Trophoblast: the central unit of fetal growth, protection and programming. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2018; 105: 35–40.
15. Ashary N., Tiwari A., Modi D. Embryo implantation: war in times of love. *Endocrinology.* 2018; 159 (2): 1188–1198.

Вклад авторов. М.В. Лабзина, А.С. Нечайкин, С.В. Абрамова, Д.Ю. Шубин, М.И. Кечемайкина: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.V. Labzina, A.S. Nechaykin, S.V. Abramova, D.Y. Shubin, M.I. Kechemaikina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 23.01.2023.
Принята к публикации: 27.02.2023.
Article received: 23.01.2023.
Accepted for publication: 27.02.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лабзина Маргарита Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии*. ORCID: 0000-0003-3698-8439.
Нечайкин Андрей Степанович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии*. ORCID: 0000-0003-3825-4850.
Абрамова Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии*. ORCID: 0000-0002-0609-4912.

Шубин Даниил Юрьевич, ординатор*. ORCID: 0000-0003-4582-9181.

Кечемайкина Маргарита Игоревна, студент*. ORCID: 0000-0002-9649-3457.

* ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, Большевикская ул., д. 68/1. Телефон: +7 (8342) 24-37-32. E-mail. mrsu@mrsu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Labzina Margarita Vladimirovna, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology*. ORCID: 0000-0003-3698-8439.

Nechaykin Andrey Stepanovich, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology*. ORCID: 0000-0003-3825-4850.

Abramova Svetlana Viktorovna, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology*. ORCID: 0000-0002-0609-4912.

Shubin Daniil Yurievich, resident*. ORCID: 0000-0003-4582-9181.
Kechemaikina Margarita Igorevna, student*. ORCID: 0000-0002-9649-3457.

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev». Address: 430005, Republic of Mordovia, Saransk, 68/1 Bolshevitskaya St. Phone: +7 (8342) 24-37-32. E-mail. mrsu@mrsu.ru.

УДК 618.73

Клинический случай: дренирование под контролем ультразвука множественных абсцессов молочной железы на фоне лактационного мастита с сохранением грудного вскармливания

О.Д. Руднева¹, к.м.н., М.В. Полторацкий², К.Б. Луммер³, к.м.н., И.А. Алеев¹, к.м.н., доцент

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Несмотря на всеобщее признание исключительной значимости грудного вскармливания (ГВ) для здоровья матери и ее ребенка, нередко кормление грудью прекращают преждевременно. Одной из причин часто становится воспалительный процесс в молочной железе (МЖ). В работе представлен клинический случай малоинвазивного лечения абсцедирующей формы лактационного мастита (ЛМ), развившегося в кратчайшие сроки после родоразрешения и протекавшего на фоне инфекции репродуктивного тракта. Несмотря на столь сложную ситуацию, удалось избежать открытого оперативного вмешательства, добиться отличного терапевтического и косметического эффекта и сохранить полное грудное вскармливание, что наглядно демонстрирует возможности и преимущества такого современного подхода к ведению пациенток с абсцессами молочной железы в период лактации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ЛАКТОСТАЗ, МАСТИТ, УЗИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Руднева О.Д., Полторацкий М.В., Луммер К.Б., Алеев И.А. Клинический случай: дренирование под контролем ультразвука множественных абсцессов молочной железы на фоне лактационного мастита с сохранением грудного вскармливания. Медицинский оппонент. 2023; 1 (21): 49–54.

SUMMARY. Although breastfeeding (BF) is universally recognized as being extremely important for the health of the mother and her child, breastfeeding is often being stopped prematurely. One of the causes is often an inflammatory process in the mammary gland (MG). This paper presents a clinical case of minimally invasive treatment of lactational mastitis (LM) and breast abscess which developed soon after delivery and was accompanied by a reproductive tract infection. Despite such a difficult situation, we managed to avoid open surgery, achieve excellent therapeutic and cosmetic effect and preserve exclusive breastfeeding, which clearly demonstrates the possibilities and advantages of this modern approach to the management of patients with breast abscess during lactation.

KEYWORDS: BREASTFEEDING, MILK STASIS, MASTITIS, ULTRASOUND

FOR CITATION: Rudneva O.D., Poltoratsky M.V., Lummer K.B., Aleev I.A. Clinical case: drainage using ultrasound of multiple mammary gland abscesses on the background of lactational mastitis with preservation of breastfeeding. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 1 (21): 49–54.

Введение

Лактационный мастит — частое заболевание родильниц, возникающее преимущественно на фоне лактостаза и чреватое преждевременным прекращением грудного вскармливания из-за боли и страха, испытываемых кормящей, ее неуверенности в безопасности продолжения кормления грудью (в том числе в случае необходимости приема лекарственных препаратов), рекомендаций меди-

цинских работников прекратить лактацию. При этом раннее прерывание ГВ сопряжено с многочисленными рисками для здоровья и ребенка, и его матери [1, 2]. При своевременном обращении к квалифицированному специалисту по грудному вскармливанию и врачу, осведомленному о современных подходах к ведению пациенток с ЛМ, большинство случаев удастся купировать консервативными мерами: сцеживанием, лимфодренажным массажем, охлаждением, антибио-

UDC 618.73

Clinical Case:
Drainage Using Ultrasound of Multiple Mammary Gland Abscesses on the Background of Lactational Mastitis with Preservation of Breastfeeding

O.D. Rudneva¹, M.V. Poltoratsky², K.B. Lummer³, I.A. Aleev¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Department of Health of Moscow City, Moscow, Russia

тикотерапией [3, 4]. Однако в 3–11% случаев развиваются острые гнойные формы лактационного мастита (ОГЛМ) [4, 5].

Принципы лечения ЛМ были сформулированы более полувека назад — это опорожнение молочной железы и лечение инфекции [6]. Контроль последней при гнойных формах лактационного мастита предполагает только антибиотикотерапию, при гнойных — требует инвазивной санации очага. Такая методика за последние 30 лет существенно эволюционировала и получила несколько модальностей [7].

Традиционным и «наиболее надежным» принято считать инцизионный способ, при котором очаг вскрывают одним (или несколькими) разрезом, разрушают перемычки, удаляют гнойный экссудат и некротизированные ткани, а полость дренируют марлевыми турундами с растворами антисептиков. В зависимости от локализации процесса применяют параареолярные, субмаммарные и радиальные разрезы. Метод требует госпитализации, разлучения с ребенком и оперативного вмешательства под наркозом [8]. Смена тампонов на перевязках может быть болезненной, а постоянное выделение грудного молока из ран обуславливает риск формирования свища, а также нередко вызывает существенные неудобства и вынуждает родильницу принять решение о прекращении лактации. Наконец, некоторые пациентки оказываются неудовлетворенными косметическим эффектом, в особенности когда послеоперационные рубцы требуется скрывать под одеждой.

Уменьшить изменения внешнего вида молочной железы и существенно снизить болезненные ощущения при перевязках позволил метод, разработанный на кафедре общей хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Авторы, во-первых, предложили несколько новых разрезов по латеральному и медиальному краям МЖ, которые легко скрыть под одеждой и в естественных складках кожи, а во-вторых, завершали операцию установкой в остаточную полость перфорированных трубчатых дренажей и наложением первичных швов. В послеоперационном периоде полость промывали физиологическим раствором. После спадения полости (на 6–10-й день) дренажи удаляли [9].

Вышеописанные методы были оптимальными при гангренозных, флегмонозных и инфильтративно-абсцедирующих (апостематозных) формах лактационного мастита. Однако на сегодняшний день благодаря в том числе популяризации принципов своевременной рациональной помощи кормящим наиболее распространены абсцедирующие формы ЛМ. И для их лечения есть достойная альтернатива — малоинвазивные перкутаные вмешательства под контролем ультразвука (УЗ) [10].

Под УЗ-контролируемыми методами подразумевают пункционную санацию и дренирование катетером. При множественных абсцессах возможно сочетание оперативных приемов.

Суть методов заключается в следующем. С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) определяют количество и размер абсцессов, а также другие их характеристики, такие как форма, характер содержимого, наличие «секвестров» и перемычек. Если диаметр абсцесса менее 3 см, выполняют его пункционную санацию под контролем УЗ: эвакуируют содержимое, промывают полость растворами антисептика. В послеоперационном периоде посредством УЗ контролируют спадение полости и стихание перифокальной инфильтрации. Если жидкостное скопление сохраняется, пункционную санацию проводят повторно. Абсцессы диаметром более

3 см дренируют катетерами, которые остаются в полости несколько суток до ее полного спадения. В послеоперационном периоде осуществляется УЗ-контроль положения катетера. Полость промывают растворами антисептиков и оценивают ее объем. После ее спадения и стихания воспалительных явлений дренаж удаляют [11, 12]. При множественных абсцессах разного диаметра описанные методы можно сочетать [13]. Всем пациенткам назначают антибиотикотерапию и помогают организовать бережное и эффективное сцеживание молока при наличии такой необходимости.

Многие исследователи рекомендуют указанные малоинвазивные методы, дающие хороший косметический эффект, минимальные болевые ощущения в процессе лечения и возможность операции в амбулаторных условиях под местной анестезией и сохранения лактации, в качестве «первой линии» при лечении абсцессов МЖ. Тем не менее авторы Кокрейновского систематического обзора 2015 года пришли к выводу, что низкий уровень доказательности проведенных исследований пункционных методов лечения ОГЛМ не позволяет однозначно признать его преимущества. Требуются мощные (с большой выборкой) высококачественные рандомизированные контролируемые исследования для признания этого способа оптимальным [14]. Более того, в отечественной научной медицинской литературе исследовательских работ, посвященных данному методу, не было найдено. Это послужило поводом для написания представленного исследования.

Пациенты и методы

Пациентка N в возрасте 28 лет, гражданка Таджикистана, практически здорова. ИМТ — 24,4 кг/м². Стоит в зарегистрированном браке, акушерско-гинекологический анамнез не отягощен. Первая беременность наступила в июле 2021 года, протекала на фоне анемии легкой степени (концентрация гемоглобина — 105 г/л), 20.04.2022 произошли первые своевременные роды в головном предлежании крупным плодом, осложнившиеся разрывом промежности I степени. Послеродовой период протекал без особенностей, на третьи сутки в удовлетворительном состоянии родильница была выписана домой с ребенком. На следующий после выписки день новорожденную с матерью госпитализировали в инфекционное отделение детской больницы по поводу сыпи неясного генеза. В то же время родильница стала отмечать дискомфорт в левой молочной железе. В последующие дни появились боль, гиперемия кожи, множественные болезненные инфильтраты левой МЖ, температура тела повышалась до 38 °С, в связи с чем женщина самостоятельно обратилась в приемное отделение ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения Москвы.

При поступлении состояние родильницы удовлетворительное. При осмотре ЧДД — 16 в мин., SpO₂ — 99%, систолическое давление — 117, диастолическое — 70 мм рт. ст., ЧСС — 78 ударов в мин. Левая МЖ отечна, с разлитой гиперемией кожи, прикосновения резко болезненные. В области ареолы на 3 ч условного циферблата и с распространением вдоль границы наружных квадрантов определен инфильтрат размером 10 × 4 см с двумя очагами размягчения в центре — в районе ареолы и у основания железы. На границе внутренних квадрантов пальпировался еще один инфильтрат (около 5 × 4 см), также с размягчением. На коже — следы химического ожога от полуспиртового компресса (рис. 1). При гинекологическом осмотре обнаружено,

Рисунок 1. Вид молочной железы при поступлении

Figure 1. Breast look on admission



что матка увеличена в размерах до 13–14-й недели беременности, плотная, подвижная, безболезненная, яичники не пальпируются, их область при пальпации также безболезненная, в районе послеоперационного шва на промежности отмечаются незначительная гиперемия и чувствительность при надавливании, отделяемого из раны нет.

В ходе УЗИ в левой МЖ обнаружены три гипэхогенных полости неправильной формы диаметром до 4 см с гиперэхогенными включениями на 11, 12 и 4 ч по циферблату поверхности железы (рис. 2). Кроме того, на 4 ч субареолярно визуализирована полость (15 × 18 мм), сообщающаяся с более глубоко располо-

женными очагами. Исследование органов малого таза показало, что полость матки расширена до 22 мм, цервикальный канал сомкнут. При исследовании органов брюшной полости обнаружена незначительная спленомегалия (13,5 × 5,5 см).

Данные лабораторных анализов представлены в табл. 1.

С диагнозом «острый гнойный лактационный мастит, абсцедирующая форма: 4 абсцесса левой молочной железы. Поздний послеродовой период, 8-е сутки после первых своевременных родов в головном предлежании, осложненных разрывом промежности I степени, состояние после кольпорафии от 20.04.2022. Гематометра. Гипохромная микроцитарная железодефицитная анемия средней степени. Спленомегалия» пациентка, оформившая письменный отказ от открытого оперативного вмешательства в пользу малоинвазивной процедуры ввиду заинтересованности в хорошем косметическом эффекте от лечения и продолжении грудного вскармливания, была госпитализирована в отделение гнойной хирургии. Было начато консервативное лечение: левофлоксацин (500 мг 2 р/д в/в), метронидазол (500 мг 3 р/д в/в), окситоцин (10 МЕ в 500 мл физраствора 2 р/д в/в капельно), эноксапарин натрия 4 000 анти-ХА МЕ (1 р/д п/к), железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (100 мг 1 р/д, через день в/в капельно), обработка влагалища и промежности раствором хлоргексидина, тампон во влагалище с левомеколем (1 р/сут). Для сохранения лактации рекомендовано сцеживание молока каждые 3 ч по 30 мин.

На следующий после поступления день, 29.04. 2022, под УЗИ-контролем последовательно выполнены пункции абсцессов иглой 18 G, в пунктате — гной сливко-

Таблица 1. Данные лабораторных исследований

Table 1. Laboratory data

Показатель и референсные значения Indicator and reference values	28.04	29.04	01.05	04.05	05.05	11.05
Клинический анализ крови Clinical blood count						
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (4,5–11,0) White blood cells, 10 ⁹ /l (4.5–11,0)	13,3		6,6	4,9	5,3	4,8
Эритроциты, 10 ¹² /л (3,80–5,10) Red blood cells 10 ¹² /l (3,80–5,10)	3,04		3,16	3,38	3,19	4,05
Гемоглобин, г/л (117,0–155,0) Hemoglobin, g/l (117,0–155,0)	81,0		85,0	92,0	87,0	105,0
Гематокрит, % (35,0–45,0) Hematocrit, % (35,0–45,0)	22,8		27,9	30,3	24,8	35,3
Средний объем эритроцита, фл (81,0–100,0) Average erythrocyte volume, fl (81,0–100,0)	75,0		88,4	89,9	77,8	87,1
Лимфоциты, % (19,0–37,0) Lymphocytes, % (19,0–37,0)	12,4		15,0	22,3	22,8	29,0
Биохимический анализ крови Biochemical blood test						
Общий белок, г/л (60,0–85,0) Total protein, g/l (60,0–85,0)			58,5	62,2		79,5
Трансферрин, % (10,0–55,0) Transferrin, % (10,0–55,0)		5,9				
Железо, мкмоль/л (9,0–30,4) Iron, μmol/l (9,0–30,4)		3,6				19,3
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л (44,8–80,6) Total serum iron-binding capacity, μmol/l (44,8–80,6)		43,4				
C-реактивный белок, мг/л (0,00–10,00) C-reactive protein, mg/l (0,00–10,00)			90,76	11,57		

Источник: разработано авторами.
Source: developed by authors.

Рисунок 2. Эхографическое изображение абсцесса молочной железы

Figure 2. Echographic image of a breast abscess



образной консистенции, отправлен на бактериологическое исследование (табл. 2). Учитывая наличие множественных многокамерных очагов, принято решение их дренировать. По иглам в полости проведены мягкие струны-проводники, каналы этапно бужированы до 10 Fr. По струнам установлены три ультратановых дренажа 10 Fr, струны и выпрямители извлечены (рис. 3). Эвакуировано суммарно около 65 мл гноя. Полости промыты водным раствором хлоргексидина, наложены асептические наклейки. На 4 ч произведена пункция абсцесса железы Монтгомери, эвакуировано 4 мл гноя. Полость также промыта раствором антисептика, игла извлечена, наложена асептическая наклейка. Врачебная комиссия приняла решение начать терапию линезолидом (600 мг 2 р/д в/в), меропенемом (1 г 3 р/д в/в), диклофенаком (75 мг 1 р/д в/м). Поскольку очаги абсцедирования с установленными дренажами сообщались между собой, была налажена проточно-промывная система, посредством которой каждую полость промывали 1 л физиологического раствора до чистых вод 2 р/д, дополнительно производили фракционное промывание 3 р/д раствором антисептика. Пациентка переведена в гинекологическое отделение для дальнейшего лечения.

На 10-е сутки послеродового периода, 01.05.2022, при осмотре левая молочная железа увеличена в размерах из-за отека, определяется локальная гипертермия в отсутствие гиперемии. По дренажам оттекает серозное отделяемое с примесью молока и нитями фибрина. На основании данных УЗИ в верхней полуокружности левой МЖ определяются признаки существенной инфильтрации паренхимы. Форма остаточных полостей абсцессов неправильная, размеры не превышают 15 мм, в их проекции определяются установленные дренажи без недренируемых затеков. На 4 ч условного циферблата субареолярно визуализирована зона сниженной эхогенности без жидкостного компонента. К терапии добавлен человеческий альбумин 20% (100 мл 1 р/д в/в капельно) в целях коррекции гипопротеинемии, а также мизопростол (400 мкг однократно *per os*).

Через трое суток, 04.05.2022, воспалительные явления в левой МЖ стихли, за исключением участка диаметром 4 см на ее латеральной поверхности (рис. 4). Матка была увеличена до 13–14-й нед. беременности, размягчена, болезненна при пальпации. Ее полость рас-

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования содержимого абсцессов и вагинального отделяемого

Table 2. Results of microbiological examination of abscess contents and vaginal discharge

Локус Locus	Дата Date	Микроорганизм Microorganism	Чувствительность Sensitivity
Молочная железа Mammary gland	05.05	<i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁶ КОЕ/л <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ⁶ CFU/l	Бензилпенициллин Амикацин Левифлоксацин Цефокситин Цефтаролин Benzylpenicillin Amikacin Levofloxacin Cefoxitin Cefarolin
Влагалище Vagina	05.05	<i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁶ КОЕ/л <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁶ CFU/l	Ампициллин Амикацин Цефтазидим Цефтриаксон ftazidime Ceftriaxone
		<i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ³ КОЕ/л <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 ³ CFU/l	Бензилпенициллин Амикацин Левифлоксацин Цефокситин Цефтаролин Benzylpenicillin Amikacin Levofloxacin Cefoxitin Cefarolin
	11.05	Рост микрофлоры не выявлен No microflora growth detected	

Источник: разработано авторами.
Source: developed by authors.

ширилась до 24 мм, цервикальный канал — до 6 мм. Ввиду появления клинических признаков эндометрита была выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании в аспирате обнаружилась кровь, а также мелкие кусочки миометрия. Учитывая наличие инфильтрата промежности, прорезывание швов, наложение фибрина, мутное (с неприятным запахом) отделяемое из послеоперационной раны, была произведена ее ревизия.

Рисунок 3. Установка трех дренажей в полости абсцессов

Figure 3. Installation of three drains in abscess cavities



Рисунок 4. Участок истончения кожи в области абсцесса

Figure 4. Thinning skin in the area of the abscess



На 14-е сутки послеродового периода, 05.05.2020, пациентку перевели в отделение гнойной хирургии ввиду формирования абсцесса (20 × 11 мм) в нижне-медиальном квадранте левой МЖ. Было произведено дренирование под УЗ-контролем (рис. 5).

Через восемь суток, 13.05.2022, воспалительные явления в левой МЖ полностью стихли, размеры остаточных полостей абсцессов не превышали 8 мм, дренажи удалили (рис. 6). Лактация была сохранена в полном объеме. Пациентку выписали домой. Были назначены контрольные УЗИ 16 и 23 мая, данные которых свидетельствовали о ее выздоровлении. В восстановлении полного грудного вскармливания она также преуспела.

Результаты и их обсуждение

При лактационном мастите УЗИ является неотъемлемым методом диагностики, так как позволяет своевременно выявить гнойные осложнения, что по одним только клиническим и лабораторным данным может быть затруднительно. Больше того, УЗИ дает ценную информацию о форме гнойного мастита, помогает определить количество, размер и точную локализацию абсцессов, что принципиально важно как при хирургическом, так и при малоинвазивном лечении [15, 16]. Наконец, на сегодняшний день опытный специалист

Рисунок 5. Установка четвертого дренажа

Figure 5. Installation of the fourth drain



Рисунок 6. Вид молочной железы после удаления дренажей

Figure 6. Breast look after drainage removal



по интервенционному УЗИ может осуществить полный цикл лечения абсцедирующих форм ЛМ.

Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ за последние 30 лет получили в мире широкое распространение и многими авторами были признаны эффективными и безопасными. Наш опыт лечения более 100 пациенток это также подтверждает.

Лечение острого лактационного мастита предполагает мультидисциплинарный подход. В обязательном порядке в процессе должны участвовать специалисты по грудному вскармливанию, интервенционному УЗИ и гнойной хирургии. С учетом вероятности гнойно-

Сделайте правильный выбор

Universa®
MALECOT DRAINAGE CATHETER

го эндометрита и раневой инфекции в команде необходим акушер-гинеколог, а также, возможно, клинический фармаколог [17].

Нами разработан протокол лечения и послеоперационного ведения больных с ОГЛМ, который будет опубликован позднее в рамках незавершенного в настоящее время масштабного исследования. С учетом роста заболеваемости раком молочной железы, в том числе в молодом возрасте, большое значение при лечении ЛМ имеет онкологическая настороженность. При длительном сохранении локального воспалительного процесса, несмотря на лечебные меры, следует рассмотреть необходимость выполнения маммографии (у пациен-

ток старше 35 лет), МРТ, биопсии и консультации онколога [18].

Выводы

Малоинвазивные перкутанные УЗ-контролируемые методы лечения абсцедирующих и некоторых флегмонозных форм ОГЛМ на сегодняшний день являются эффективными и безопасными при мультидисциплинарном подходе к лечению опытными специалистами. При взаимной заинтересованности пациентки и участвующих в лечении врачей в большинстве случаев можно сохранить грудное вскармливание.

Литература/References

1. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Намазова-Баранова Л.С. и соавт. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. Краткий обзор документа. Медицинский оппонент. 2018; 1 (1): 22–28. [Borovik T.E., Skvortsova V.A., Namazova-Baranova L.S. et al. The National Program for the Optimization of Nutrition for Children aged 1 to 3 years in Russian Federation. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2018; 1 (1): 22–28. (In Russ.)].
2. Рюмина И.И., Одинцова В.В., Нароган М.В., Зубков В.В. Грудное вскармливание и будущее здоровье. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 84–88. [Ryumina I.I., Odintsova V.V., Narogan M.V., Zubkov V.V. Breast feeding and future health. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2019; 3 (7): 84–88 (In Russ.)].
3. Voruganti M.R., Sistu M.K., Gadipudi H.C. A comparative study on ultrasound guided percutaneous aspiration versus incision and drainage in the management of small breast abscesses. Int. Surg. J. Medip Academy. 2022; 9 (3): 620.
4. Mitchell K.B., Johnson H.M., Rodríguez J.M. et al. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical. Protocol № 36: The Mastitis Spectrum, Revised 2022. Breastfeeding Medicine. 2022; 360–376.
5. Amir L.H., Forster D., McLachlan H. et al. Incidence of breast abscess in lactating women: report from an Australian cohort. BJOG. 2004; 111: 1378–1381.
6. Taylor M.D., Way S. Penicillin in treatment of acute puerperal mastitis. Br. Med. J. 1946; 2 (4480): 731.
7. Kataria K., Srivastava A., Dhar A. Management of lactational mastitis and breast abscesses: review of current knowledge and practice. Indian J. Surg. 2013; 75 (6): 430–435.
8. Marchant D.J. Inflammation of the breast. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2002; 29 (1): 89–102.
9. Чадаев А.П., Зверев А.А. Острый гнойный лактационный мастит. М.: Медицина, 2003. [Chadaev A.P., Zverev A.A. Acute lactational purulent mastitis. Moscow: Medicine, 2003 (In Russ.)].
10. Lam E., Chan T., Wiseman S.M. Breast abscess: evidence based management recommendations. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2014; 12 (7): 753–762.
11. Colin C. et al. Breast abscesses in lactating women: evidences for ultrasound-guided percutaneous drainage to avoid surgery. Emerg. Radiol. 2019; 26 (5): 507–514.
12. Falco G., Foroni M., Castagnetti F. et al. Ultrasound-guided percutaneous catheter drainage of large breast abscesses in lactating women: how to preserve breastfeeding safely. Breastfeed. Med. 2016; 11: 555–556.
13. Ulitzsch D., Nyman M.K.G., Carlson R.A. Breast abscess in lactating women: US-guided treatment. Radiology. 2004; 232 (3): 904–909.
14. Irusen H., Rohwer Anke C., Steyn D.W., Young T. Treatments for breast abscesses in breastfeeding women. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2015 (8): CD010490.
15. Gaspari R.J., Sanseverino A., Gleeson T. Abscess incision and drainage with or without ultrasonography: a randomized controlled trial. Ann. Emerg. Med. 2019; 73 (1): 1–7.
16. Jari I., Naum A.G., Ursaru M. et al. Breast infections: diagnosis with ultrasound and mammography. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2015; 119 (2): 419–424.
17. Axelsson D., Blomberg M. Prevalence of postpartum infections: a population-based observational study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014; 93 (10): 1065–1068.
18. Trop, I., Dugas, A., David, J. et al. Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. RadioGraphics. 2011; 31 (6): 1683–1699.

Вклад авторов. О.Д. Руднева, М.В. Полторацкий, К.Б. Луммер, И.А. Алеев: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. O.D. Rudneva, M.V. Poltoratsky, K.B. Lummer, I.A. Aleev: research concept and design, review of publications on the topic of the article, material collection and processing, statistical data processing, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.12.2022.

Принята к публикации: 19.01.2023.

Article received: 07.12.2022.

Accepted for publication: 19.01.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Руднева Ольга Дмитриевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института*. ORCID: 0000-0002-1136-3347.

Полторацкий Михаил Викторович, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: +7 (495) 434-22-66. E-mail: smu@rsmu.ru.

Луммер Кирилл Борисович, к.м.н., руководитель службы интервенционной ультрасонографии, врач-хирург, ГБУЗ

«Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” ДЗМ». Адрес: 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Телефон: +7 (495) 744-07-03. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru.

Алеев Игорь Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института*. ORCID: 0000-0003-2093-1235.

* ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН). Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru.

AUTHORS INFORMATION

Rudneva Olga Dmitrievna, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute*. ORCID: 0000-0002-1136-3347.

Poltoratsky Mikhail Viktorovich, Assistant of the Department of Faculty Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovitjanova St. Phone: +7 (495) 434-22-66. E-mail: smu@rsmu.ru.

Lummer Kirill Borisovich, PhD, Head of Interventional Ultrasound Service, Surgeon, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Department of Health of Moscow City, 108814. Phone: +7 (495) 744-07-03. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru.

Aleev Igor Aleksandrovich, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute*. ORCID: 0000-0003-2093-1235.

* Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Peoples’ Friendship University of Russia» (PFUR). Address: 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198. Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru.

УДК 616.12+616.98:578.834

К вопросу о связи генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коронавирусной инфекции COVID-19

А.А. Плоскирева¹, д.м.н., профессор РАН, **К.О. Миронов¹**, д.м.н., **Ю.А. Шаравина¹**, **В.И. Корчагин¹**, д.б.н., **И.И. Гапонова¹**, **О.П. Дрибноходова¹**, д.б.н., **И.А. Демина¹**, **А.Г. Комарова²**, к.м.н., **С.В. Николаева¹**, д.м.н.

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Интенсивное развитие технологий анализа ДНК и масштабные исследования полногеномных ассоциаций привели к накоплению большого массива данных о связи генетических факторов с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Выявлена ассоциация аллелей генетических полиморфизмов (ГП) ряда генов с вероятностью развития артериальной гипертензии (АГ). Расчет генетического риска АГ с учетом поправки на возраст, являющийся по результатам анализа независимым фактором, выявил повышенный риск АГ у носителей генотипа rs5186-CC (ОШ = 3,69) относительно носителей rs5186-AA/AC во всей выборке. Установлено, что оптимальная граница деления по возрасту — 49,5 года. Шанс АГ у пациентов старше указанного возраста оказался в 6 раз выше, чем у более молодых. Разработка новых тестов для определения генетических полиморфизмов и внедрение в практику здравоохранения современных молекулярно-биологических методов, основанных на ПЦР, для детекции однонуклеотидных последовательностей позволяют качественно улучшить систему выявления лиц, наиболее предрасположенных не только к сердечно-сосудистым, но и к другим заболеваниям. Это необходимо для проведения своевременных диагностических, профилактических и/или реабилитационных мероприятий, что особенно актуально в периоды эпидемического подъема заболеваемости респираторными инфекциями, являющимися факторами риска осложнений неинфекционных болезней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Плоскирева А.А., Миронов К.О., Шаравина Ю.А. и соавт.

К вопросу о связи генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коронавирусной инфекции COVID-19.

Медицинский оппонент. 2023; 1 (21): 55–58.

KEYWORDS: ARTERIAL HYPERTENSION, GENE POLYMORPHISM, SINGLE-NUCLEOTIDE SEQUENCES

FOR CITATION: Ploskireva A.A., Mironov K.O., Sharavina Yu.A. et al. On the issue of a link between genetic factors and risk of developing cardiovascular diseases against the background of COVID-19. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2023; 1 (21): 55–58.

Введение

Интенсивное развитие технологий анализа ДНК и масштабные исследования полногеномных ассоциаций привели к накоплению большого массива

данных о связи генетических факторов с различными заболеваниями (аутоиммунными, сердечно-сосудистыми, онкологическими, эндокринными и т. п.) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Для определения генетических полиморфизмов в геноме человека, большая часть которых представ-

UDC 616.12+616.98:578.834

On the Issue of a Link Between Genetic Factors and Risk of Developing Cardiovascular Diseases Against the Background of COVID-19

A.A. Ploskireva¹, K.O. Mironov¹, Yu.A. Sharavina¹, V.I. Korchagin¹, I.I. Gaponova¹, O.P. Dribnokhodova¹, I.A. Demina¹, A.G. Komarova², S.V. Nikolaeva¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

² S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

SUMMARY. Intensive development of DNA analysis technologies and large-scale studies of genome-wide associations have led to the accumulation of a large body of data on the link between genetic factors and development of cardiovascular diseases (CVDs). The association of alleles of genetic polymorphisms (GP) of a number of genes with the probability of developing arterial hypertension (AH) has been revealed.

Calculation of AH genetic risk taking into account the correction for age, which is an independent factor according to the analysis results, revealed an increased AH risk in rs5186-CC genotype carriers (OR = 3.69) relative to rs5186-AA/AC carriers in the whole sample. It was found that the optimal boundary of division by age was 49.5 years. The chance of AH development in patients older than this age was 6 times higher than in younger patients. Development of new tests for determining genetic polymorphisms and introduction of modern PCR-based molecular biological methods for detection of single nucleotide sequences into the public health practice allow to dramatically improve the system of identifying the persons most predisposed not only to cardiovascular but also to other diseases. This is necessary for taking timely diagnostic, preventive, and/or rehabilitative measures, which is especially important during periods of epidemic rise in the incidence of respiratory infections, which are risk factors for complications of noninfectious diseases.



лена однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП), используются различные молекулярно-биологические методы. Широкое распространение получили ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РПВ) и различные способы, основанные на секвенировании. Выявление генетических полиморфизмов позволяет устанавливать предрасположенных лиц до клинического проявления симптомов болезни, своевременно проводить профилактику, прогнозировать риск развития осложнений и определять тактику проведения диагностических и лечебных мероприятий, включая использование той или иной схемы фармакотерапии.

В Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора разработана методика комплексной оценки генетически обусловленного риска возникновения атеротромботического (АТ) и кардиоэмболического (КЭ) подтипов ишемического инсульта (ИИ). С использованием данного метода ранее было проведено генотипирование 182 больных с АТ- и КЭ-подтипами ИИ (группа больных) и 360 здоровых (контрольная группа) по 48 ОНП, ассоциированным с вероятностью развития ишемического инсульта. Сопоставление частот аллелей анализируемых российских выборок с частотами, представленными для популяции европеоидов (EUR) в базе данных 1 000 Genomes Project, выявило статистически значимые различия для семи SNP (rs556621, rs556512, rs1801133, rs1799983, rs5918, rs328 и rs2398162) [7, 8]. Полученные сведения позволяют увеличить точность и надежность расчета индивидуального риска развития ИИ при учете такого параметра, как частота аллели в популяции. В настоящее время продолжается накопление сведений о вкладе генетических факторов в вероятность возникновения ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Артериальная гипертензия известна как один из факторов риска ССЗ, воздействие на который позволяет влиять на сердечно-сосудистую и общую смертность. В условиях пандемии COVID-19 пациенты с АГ требуют особого внимания, т. к. COVID-19 (как и любое другое инфекционное заболевание) может осложнять течение АГ. Это обусловлено тем, что этап проникновения вируса связан с взаимодействием с белком-рецептором — цинковой пептидазой ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который относится к каскаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующей уровень артериального давления (АД). Ранее нами была изучена связь генетических полиморфизмов с риском развития пневмонии и дестабилизации АД после перенесенной инфекции COVID-19. Анализ частот аллелей ОНП в группах с нормальной и повышенной концентрацией протромбина выявил, что аллель rs1937506-А является протективной в отношении повышения концентрации протромбина, что способствует предотвращению усиления свертываемости крови. Также было показано, что аллели rs1937506-А, rs662-G, rs1143623-С и rs1799983-Т чаще встречаются у людей с артериальной гипертензией и не считаются фактором риска заболевания COVID-19 [9].

Далее мы продолжили набор пациентов для увеличения выборки с целью изучения ассоциации полиморфных локусов rs5186 и rs1937506 при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения 314 больных COVID-19 в возрасте от 27 до 74 лет (средний возраст, СД, составил 46,18 (±9,71) года), проходивших лечение амбулаторно в Лечебно-

реабилитационном центре и Городской клинической больницы имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы. Все пациенты перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 (с подтвержденным методом ПЦР этиологическим диагнозом). Для 138 (44%) больных был поставлен диагноз «пневмония».

В работе использованы молекулярно-биологические методики для генотипирования двух ОНП, ассоциированных с патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям [10]:

— rs1937506 — расположен в некодирующей области (13q21) и ассоциирован с артериальной гипертензией [11];

— rs5186 — в гене рецептора I типа ангиотензина II (AGTR1). Ассоциирован с повышенным риском АГ [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных процедур среды R [13], дополнительных расширений для ROC-анализа — pROC [14] и анализа эпидемиологических данных — epitools [15]. Статистически значимыми считали результаты тестов при $p < 0,05$. Для коррекции ошибки при множественном попарном сравнении использовали поправку Холма — Бонферрони. Графический анализ проводили с применением пакета ggstatsplot [16].

Результаты и их обсуждение

У 37% пациентов с COVID-19 диагностирована артериальная гипертензия. Пациенты с АГ (независимо от пола) оказались старше людей без АГ (тест Манна — Уитни, $p < 0,006$) (табл. 1, рис. 1).

Распространенность артериальной гипертензии составляет 30–45% взрослого населения [17], при этом возраст является известным фактором риска развития АГ. То есть по мере увеличения возраста доля пациентов с АГ увеличивается (в 60–69 лет — 54%, старше 70 лет — 65%). При этом у мужчин среднего возраста распространенность выше, чем у женщин: 47 против 40% [18]. СД больных регистрируется старше 51 года [19, 20].

В нашем исследовании для учета влияния возраста при оценке других факторов проведено ROC-анализ на всей выборке пациентов (рис. 2). Установлено, что оп-

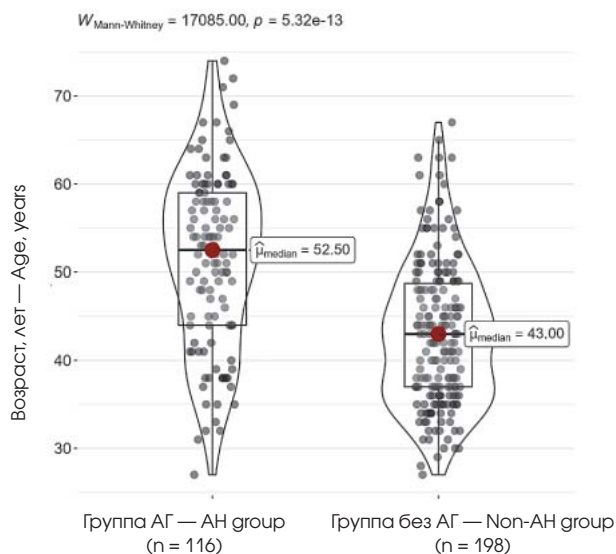
Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с АГ в подгруппах

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with AH in different subgroups

Характеристика Characteristics	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	
	Есть Yes	Нет No
Пол Sex		
Женщины (n = 191) Women (n = 191)	80 (42%)	111 (58%)
Мужчины (n = 123) Men (n = 123)	36 (29%)	87 (71%)
Вся выборка (n = 314) Whole sample (n = 314)	116 (37%)	198 (63%)
Возраст, средний показатель, ± σ Age, average, ± σ		
Вся выборка Whole sample	51,5 (±9,97)	43,1 (±8,11)
Женщины (n = 191) Women (n = 191)	53,8 (±8,91)	45,1 (±8,93)
Мужчины (n = 123) Men (n = 123)	46,4 (±10,4)	40,5 (±6,06)

Рисунок 1. Частота регистрации АГ в зависимости от возраста пациента

Figure 1. Frequency of AH registration depending on patient age



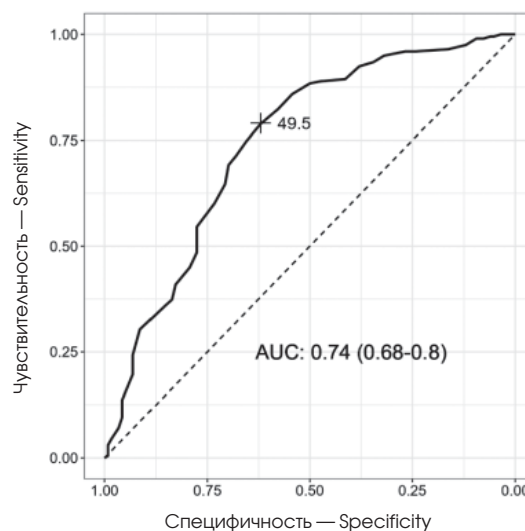
тимальная граница деления по возрасту — 49,5 года. Шанс АГ у пациентов старше 49,5 года оказался в 6 раз выше, чем у более молодых (ОШ = 6,02; 95% ДИ: 3,65–10,1; $p < 0,001$).

Расчет генетической вероятности развития артериальной гипертензии с учетом поправки на возраст, являющийся на основании результатов анализа независимым фактором риска, выявил повышенный риск АГ у носителей генотипа rs5186-CC (ОШ = 3,69) относительно носителей rs5186-AA/AC во всей выборке (табл. 2).

Становится понятным, что коронавирусная инфекция COVID-19 привнесла свое влияние на течение АГ. Ранее нами было показано, что в периоде реконвалесценции COVID-19 у 18,3% происходит манифестация АГ. Причем этот старт наблюдался у пациентов среднего возраста, без отягощенного преморбидного фона, в том числе при легкой форме COVID-19 [21]. В настоящем исследовании в дополнение к уже имеющимся данным мы выявили, что коронавирусная инфекция COVID-19, по-видимому, может влиять на снижение возраста людей с дебютом АГ. Все вышесказанное требует врачебной настороженности в отношении реконвалесцентов COVID-19 — для тщательного динамического контроля и коррекции терапии, а также для диспансерного наблюдения в течение одного года.

Рисунок 2. Анализ влияния возраста на развитие АГ у пациентов с COVID-19

Figure 2. Analysis of the effect of age on the development of AH in patients with COVID-19



Выводы

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с течением сердечно-сосудистых заболеваний, дают возможность выявления предрасположенных к ним лиц. Поскольку все оборудование для проведения ПЦР-РПВ представляет собой открытые системы, существуют перспективы расширения спектра анализируемых генетических тестов и профилей генетических исследований. Кроме того, применение технологии ПЦР-РПВ должно обеспечить возможность лабораторного обследования большого количества лиц, так как приборы для использования данного метода доступны на базе многих медицинских учреждений. Разработка новых тестов для определения генетических полиморфизмов и внедрение в практику здравоохранения основанных на ПЦР молекулярно-биологических методик для детекции ОНП позволяют качественно улучшить систему выявления лиц, наиболее предрасположенных не только к сердечно-сосудистым, но и к другим заболеваниям, для проведения своевременных диагностических, профилактических и/или реабилитационных мероприятий, что особенно актуально в периоды эпидемического подъема заболеваемости респираторными инфекциями, являющимися факторами риска осложнений неинфекционных болезней.

Таблица 2. Анализ ассоциации аллелей ОНП rs5186 с риском АГ в группе пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 с поправкой на возраст (n = 314)

Table 2. Analysis of the association of rs5186 SNP alleles with AH risk in a group of patients with confirmed COVID-19 diagnosis, adjusted for age (n = 314)

ОНП SNP	Группа АГ — AH group —	%	Группа АГ+ AH group+	%	ОШ 95% ДИ OR 95% CI	p
Кодоминантная модель риска Codominant risk model						
A/A	105	53,0	66	56,9	1,00	0,047
A/C	86	43,4	42	36,2	0,78 (0,46–1,33)	
C/C	7	3,5	8	6,9	3,33 (1,08–10,22)	
Рецессивная модель риска Recessive risk model						
A/A-A/C	191	96,5	108	93,1	1,00	0,022
C/C	7	3,5	8	6,9	3,69 (1,23–11,11)	

Литература/References

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010; 4 (11): 258–266. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. Practical Oncology. 2010; 4 (11): 258–266. (In Russ.).]
- Пузырев В.П., Фрейдлин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека. Медицинская генетика; 2008; 7 (9): 3–9. [Puzurev V.P., Freydlin M.B. A genetic view of the phenomenon of combined pathology in humans. Medical Genetics. 2008; 7 (9): 3–9. (In Russ.).]
- Шульпекова Ю.О., Кардашева С.С., Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Роль генетических факторов в развитии и прогрессировании панкреатита. Вопросы детской диетологии. 2020; 3 (18): 19–28. [Shulpekova Yu.O., Kardasheva S.S., Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T. Genetic factors in pancreatitis. Pediatric Nutrition. 2020; 3 (18): 19–28. (In Russ.).]
- Шарафетдинов Х.Х., Юдоочкин А.В., Плотникова О.А. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома. Вопросы диетологии. 2016; 4 (6): 29–35. [Sharafetdinov H.H., Yudochkin A.V., Plotnikova O.A. The role of genetic factors in the development of metabolic syndrome. Nutrition. 2016; 4 (6): 29–35. (In Russ.).]
- Пономаренко И.В., Верзиллина И.Н., Сорокина И.Н. и соавт. Полиморфизм rs222003 гена *GC* как предиктор развития гиперплазии эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 6 (18): 28–33. [Ponomarenko I.V., Verzilina I.N., Sorokina I.N. et al. Polymorphism rs222003 of *GC* gene as a predictor of endometrial hyperplasia. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019; 6 (18): 28–33. (In Russ.).]
- Кондратьева О.В., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Влияние полиморфизмов гена *TCF7L2* на эффективность различных вариантов сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Вопросы диетологии. 2021; 2 (11): 11–20. [Kondratyeva O.V., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Influence of *TCF7L2* gene polymorphisms on the effectiveness of various variants of anti-hyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes. Nutrition. 2021; 2 (11): 11–20. (In Russ.).]
- Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Корчагин В.И. и соавт. Характеристика 48 полиморфных локусов — потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта. Генетика. 2017; 6 (53): 716–721. [Dribnokhodova O.P., Mironov K.O., Korchagin V.I. et al. Characteristics of 48 polymorphic loci — potential markers of the risk of ischemic stroke. Genetics. 2017; 6 (53): 716–721. (In Russ.).]
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Платонов А.Е. и соавт. Комплексная оценка вклада генетических факторов в развитие ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2017; 117 (12–2): 11–18. [Korchagin V.I., Mironov K.O., Platonov A.E. et al. Complex assessment of the contribution of genetic factors to the risk of ischemic stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117 (12–2): 11–18. (In Russ.).]
- Демина И.А., Корчагин В.И., Миронов К.О. и соавт. Определение ассоциированных с риском артериальной гипертензии генетических факторов у больных после инфекции, вызванной SARS-CoV-2 В кн.: Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2022. Сборник материалов конгресса с международным участием. М., 2022: 189–190. [Demina I.A., Korchagin V.I., Mironov K.O. et al. Determination of genetic factors associated with the risk of hypertension in patients after infection caused by SARS-CoV-2. In the book: Molecular diagnostics and biosafety 2022. Collection of materials of the Congress with international participation. Moscow, 2022: 189–190. (In Russ.).]
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и соавт. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016; 1 (10): 65–75. [Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. The role of genetic factors in the formation of individual predisposition to ischemic stroke. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2016; 1 (10): 65–75. (In Russ.).]
- Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007; 447 (7145): 661–78.
- Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension. 1994; 24 (1): 63–9.
- González J.R., Armengol L., Solé X. et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. Bioinformatics. 2007; 23 (5): 654–55.
- Robin X., Turck N., Hainard A. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011; 12: 77.
- URL: <https://CRAN.R-project.org/package=epitools16/>.
- Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. Journal of Open Source Software. 2021; 6 (6): 3167.
- Сердечно-сосудистые заболевания. Обзор ВОЗ [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>. [Cardiovascular diseases. WHO review [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>. (In Russ.).]
- Распространенность факторов риска нефункционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЗССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 6 (13): 4–11. [Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013 The results of the ESSAY-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 6 (13): 4–11. (In Russ.).]
- Пашченко Л.С., Запеева В.В., Олейник Н.И. Гендерные особенности наследования артериальной гипертензии лицами молодого возраста, страдающими ожирением. В кн.: Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сборник тезисов X Всероссийского конгресса. 2014: 33–34. [Paschenko L.S., Zapeeva V.V., Oleinik N.I. Gender features of inheritance of arterial hypertension by young people suffering from obesity. In the book: arterial hypertension as a risk factor for cardiovascular diseases. Collection of abstracts of the X All-Russian Congress, 2014: 33–34. (In Russ.).]
- Ларина В.Н., Федорова Е.В., Ларин В.Г. и соавт. Клинико-лабораторные и функциональные факторы, ассоциированные с артериальной гипертензией, у амбулаторных пациентов среднего возраста. Лечебное дело. 2020; 2: 49–58. [Larina V.N., Fedorova E.V., Larin V.G. et al. Clinical, laboratory and functional factors associated with arterial hypertension in middle-aged outpatient patients. Medical business. 2020; 2: 49–58. (In Russ.).]
- Демина И.А. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. М., 2022. 152 с. [Demina I.A. Clinical and pathogenetic features of a new coronavirus infection in patients with arterial hypertension. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2022, Moscow. 152 p. (In Russ.).]

Вклад авторов. А.А. Плоскирева, К.О. Миронов, Ю.А. Шаравина, В.И. Корчагин, И.И. Гапонова, О.П. Дрибноходова, И.А. Демина, А.Г. Комарова, С.В. Николаева: концепция и исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. A.A. Ploskireva, K.O. Mironov, Yu.A. Sharavina, V.I. Korchagin, I.I. Gaponova, O.P. Dribnokhodova, I.A. Demina, A.G. Komarova, S.V. Nikolaeva: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing. All authors have made an equivalent contributions to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.01.2023.

Принята к публикации: 21.02.2023.

Article received: 12.01.2023.

Accepted for publication: 21.02.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе*. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Миронов Константин Олегович, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов*. ORCID: 0000-0001-8207-9215.

Шаравина Юлия Аркадьевна, соискатель клинического отдела инфекционной патологии*.

Корчагин Виталий Иванович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов*. ORCID: 0000-0003-2264-6294.

Гапонова Ирина Игоревна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов*. ORCID: 0000-0003-4481-2249.

Дрибноходова Ольга Павловна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов*. ORCID: 0000-0003-4918-4907.

Демина Ирина Алексеевна, лаборант-исследователь*.

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Телефон: +7 (499) 490-03-03. E-mail: botkin_hospital_info@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0002-8633-7012.

Николаева Светлана Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии*. ORCID: 0000-0003-3880-8112.

* ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Ploskireva Antonina Alexandrovna, MD, PhD, Professor of RAS, Deputy Director of Clinical Work*. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Mironov Konstantin Olegovich, MD, PhD, Head, Laboratory of Molecular Methods for genetic Polymorphisms Research*. ORCID: 0000-0001-8207-9215.

Sharavina Yulia Arkadyevna, Applicant of the Clinical Department of Infectious Pathology*.

Korchagin Vitaly Ivanovich, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Methods for Genetic Polymorphisms Research*. ORCID: 0000-0003-2264-6294.

Gaponova Irina Igorevna, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Methods for Genetic Polymorphisms Research*. ORCID: 0000-0003-4481-2249.

Dribnokhodova Olga Pavlovna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Methods for Genetic Polymorphisms Research. ORCID: 0000-0003-4918-4907.

Demina Irina Alekseevna, Laboratory Researcher*.

Komarova Anna Grigorievna, PhD, Deputy Chief Medical Officer. S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, of Moscow Health Department. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkin Ave., 5. Phone: +7 (499) 490-03-03. E-mail: botkin_hospital_info@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-8633-7012.

Nikolaeva Svetlana Viktorovna, MD, PhD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology*. ORCID: 0000-0003-3880-8112.

* Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya Street, 3a. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

Семейная средиземноморская лихорадка: обзор литературы и случай из практики

В.А. Ахмедов¹, д.м.н., профессор, **Н.А. Морова¹**, д.м.н., профессор,
Г.Р. Бикбавова¹, к.м.н., доцент, **Т.Ю. Панова²**, **О.Е. Баранова¹**, **К.А. Егорова¹**

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Омск, Россия

² БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск, Россия

РЕЗЮМЕ. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — аутовоспалительное генетически обусловленное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV*. ССЛ регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья. О ССЛ мало что известно специалистам в нашей стране. Это приводит к тому, что диагноз устанавливается с большим опозданием. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев ССЛ в странах, далеких от Средиземноморья, в том числе и в России. Знания о клинических проявлениях, диагностике и лечении ССЛ необходимы практикующим врачам различных специальностей. В статье представлены обзор литературных данных и собственное клиническое наблюдение, которое демонстрирует сложность постановки диагноза. Дебют заболевания у пациента произошел во взрослом возрасте, что затруднило его своевременную диагностику. Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить диагноз и назначить лечение. В ряде случаев несвоевременное диагностирование увеличивает риск возникновения амилоидоза и хронической почечной недостаточности, в то время как современная терапия способна улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА, ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмедов В.А., Морова Н.А., Бикбавова Г.Р. и соавт. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор литературы и случай из практики. Медицинский оппонент. 2023; 1 (21): 59–64.

RESUME. Familial Mediterranean fever (SSL) is an autoinflammatory genetically determined autosomal recessive disease caused by a mutation of the *MEFV* gene. SSL is recorded mainly in populations of Middle Eastern origin, historically inhabiting the territories of the Eastern Mediterranean. Little is known about SSL to specialists in our country, which leads to the fact that the diagnosis is established with a long delay. Taking into account the increasing migration of the population, there is an increase in cases of CF in countries far from the Mediterranean region, including in our country. Knowledge about the clinical manifestations, diagnosis and treatment of MSL is necessary for practitioners of various specialties. The article presents a review of the literature data and its own clinical observation, which demonstrates the complexity of the diagnosis of SSL. The patient's disease debut occurred in adulthood, which made it difficult to diagnose it in a timely manner. The conducted molecular genetic study made it possible to establish a diagnosis and prescribe treatment. In some cases, an untimely diagnosis increases the risk of amyloidosis and chronic renal failure, while modern therapy can improve the quality of life of patients and prevent the development of complications.

KEYWORDS: FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, PERIODIC ILLNESS, CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT

FOR CITATION: Akhmedov V.A., Morova N.A., Bikbavova G.R. Family Mediterranean fever: literature review and case study. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 1 (21): 59–64.

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь, «армянская болезнь», семейный пароксизмальный полисерозит, наследственный семейный амилоидоз без невропатии, периодический перитонит) — аутовоспалительное генетически обусловленное аутосомно-

но-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV* [1, 2, 3]. К настоящему времени установлено около 73 таких мутаций, способных вызывать ССЛ. Заболевание характеризуется лихорадкой, рецидивирующим серозитом, амилоидозом, суставным синдромом, гепатоспленомегалией, болью в животе и в грудной клетке, кожными про-

Family Mediterranean Fever: Literature Review and Case Study

**V.A. Akhmedov¹, N.A. Morova¹,
G.R. Bikbavova¹, T.Y. Panova²,
O.E. Baranova¹, K.A. Egorova¹**

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

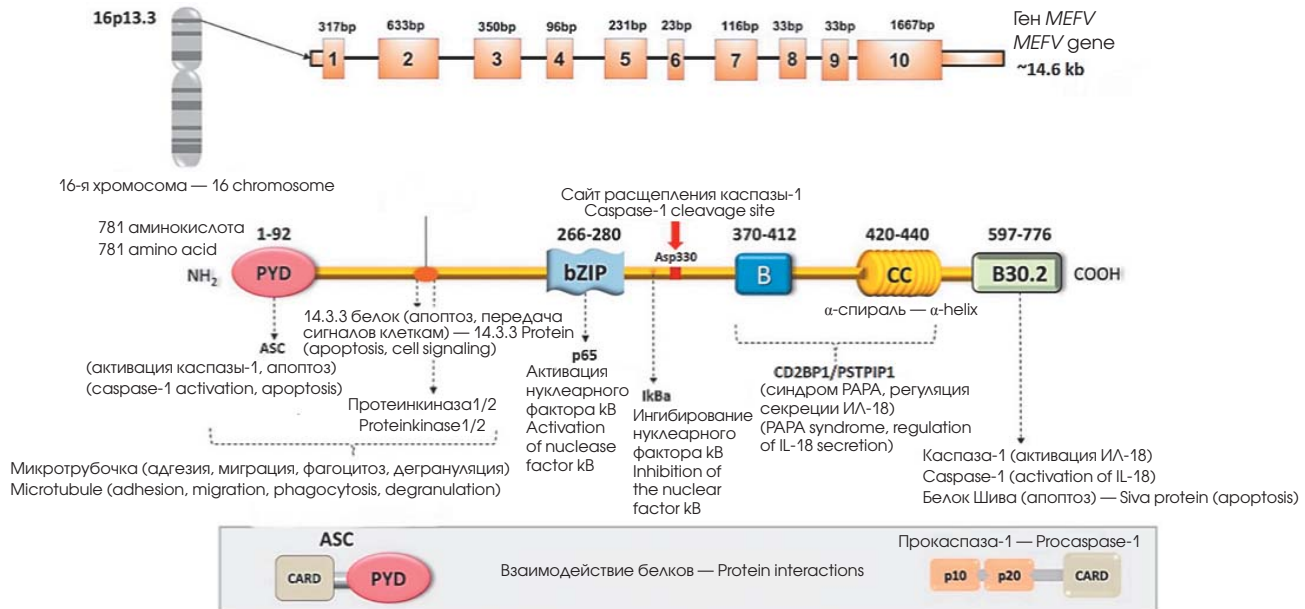
² Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region «Regional Clinical Hospital», Omsk, Russia

Рисунок 1. Схематическая структура гена *MEFV* и кодированного белка пирин (маренострина)

Figure 1. Schematic structure of the *MEFV* gene and the encoded protein pirin (marenostrin)

Ген *MEFV* кодирует белок — пирин (781 аминокислота). Наиболее распространенные мутации при семейной средиземноморской лихорадке находятся в экзоне 10, кодирующем домен B30.2. Важные паттерны взаимодействия появляются ниже пиринового структуры. Последняя включает в себя пять различных доменов, каждый из которых отвечает за взаимодействие «белок — белок» и играет роль в регуляции врожденного ответа (8).

The *MEFV* gene encodes the protein pirin (781 amino acids). The most common mutations in familial Mediterranean fever are found in exon 10 encoding the B30 domain.2. The most important interaction partners appear below the peer structure. The structure of the feather bed includes five different domains, each of which is responsible for protein-protein interaction, and each domain plays a role in the regulation of the innate response (8).



явлениями [4, 5]. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка» (familial Mediterranean fever). В нашей стране значимый вклад в изучение ССЛ внесли академик Е.М. Тареев и профессор О.М. Виноградова [6].

Историческая справка

Изучение семейной средиземноморской лихорадки началось в 1945 году, когда аллерголог Шепард Зигал описал ее как «доброкачественный пароксизмальный перитонит» с кожными проявлениями в виде эритемы и периодическими приступами лихорадки. В 1955-м профессор Гарри Хеллер с коллегами подробно описал общую клиническую картину заболевания, изучил его наследование и обнаружил ассоциированную с данной патологией нефропатию, происходящую от амилоидоза. В 1997 году двумя независимыми группами (американской и французской) был выявлен ген, вызывающий аутовоспалительное расстройство, который получил название *MEFV* (Mediterranean fever). Он расположен на коротком плече хромосомы 16 (p13.3) между генами, связанными с поликистозом почек и синдромом Рубинштейна — Тайби, охватывающим примерно 14 Кб геномной ДНК и содержащим 10 экзонов. Он кодирует 781 белок (аминокислота) с молекулярной массой 86 кД (рис. 1), которому группа американских ученых дала название «пирин» (что означает «лихорадка»), а французские исследователи назвали его маренострином. Это открытие стало отправной точкой для понимания патогенеза не только ССЛ, но и других аутовоспалительных расстройств [7].

Эпидемиологические особенности

Периодическая болезнь регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья. К ним относятся арабы, турки, евреи, армяне, греки, итальянцы, иранцы. ССЛ не редкость среди греков и итальянцев [9]. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев ССЛ в странах, далеких от Средиземноморья. Эпидемиология ССЛ связана с носительством гена *MEFV* в разных популяциях. Заболевание встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Частота бессимптомного носительства данной мутации у армянского народа составляет 1 : 4. Необходимо отметить то, что ССЛ встречается не часто, но вместе с тем эта патология является наиболее распространенным наследственным аутовоспалительным заболеванием в мире [10].

Причины и механизмы развития ССЛ

Ген *MEFV* участвует в регуляции работы врожденного иммунитета, кодирует 781 аминокислотный белок — пирин (маренострин), который экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах и моноцитах, фибробластах и дендритных клетках. Он существует в нескольких формах как в цитоплазме, так и в ядре. Основной гипотезой, которая объясняет участие пирина в патогенезе ССЛ, является активизация им интерлейкина-1 (ИЛ-1) [11]. Точная функция этого белка в ядре в значительной степе-

ни неизвестна. Цитоплазматический пирин взаимодействует с микротрубочками в клеточном скелете и является членом цитозольных рецепторов распознавания образов, которые отвечают за инициацию быстрых врожденных иммунных реакций путем обнаружения эндогенных или экзогенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, известных как DAMPs и PAMPs.

Как указывалось выше, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования периодической болезни. Соответственно, если оба родителя здоровы, но оба являются носителями мутантного гена, вероятность развития заболевания у их детей составляет 25%. Пол будущего ребенка не играет при наследовании никакой роли. И наконец, если один из родителей болен, а второй является носителем такого гена, то вероятность рождения больных детей составляет 50% [12].

Клинические проявления ССЛ

К типичным проявлениям ССЛ относятся эпизоды лихорадки (до 39–40 °С и выше) длительно — до трех суток. Интервалы между атаками — 3–4 недели (рис. 2).

Второй наиболее частый симптом — острая абдоминальная боль длительно до трех суток, возникающая из-за асептического перитонита, а также боль в грудной клетке, причиной которой является асептический плеврит и/или перикардит; артрит (нередко — моноартрит коленного сустава с выпотом). Реже встречаются такие проявления ССЛ, как эризипелоидоподобная (рожеподобная) эритема на стопах и голенях, сыпь по типу геморрагической пурпуры, розеолезная сыпь, миалгия, главным образом мышц голеней, снижение тонуса мышц, энтезиты. Спустя трое суток острого течения происходит полное купирование симптоматики по лабораторным данным, клиническим проявлениям [13]. Чем раньше ССЛ проявляется, тем тяжелее и не ме-

нее типично протекает заболевание. К лабораторным проявлениям ССЛ можно отнести повышение в момент приступа маркеров острой фазы — СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, сывороточного амилоида А. Также характерен лейкоцитоз с нейтрофилиозом. Все указанные показатели в межприступный период у большинства больных возвращаются к нормальным значениям [14]. У 20% пациентов отмечается небольшое повышение острофазовых значений между атаками болезни, что ассоциировано с развитием АА-амилоидоза.

Клинически выделяют 3 фенотипа ССЛ:

1) первый проявляется короткими периодическими случаями лихорадки и серозитом, перитонитом, синовитом, плевритом, а также перикардитом, менингитом, амилоидозом. Симптомы и степень их проявления варьируют даже в одной семье — все зависит от вариантов наследования и мутации. Повышается риск возникновения и более выраженной мутации при кровнородственных браках и в изолированных популяциях;

2) второй фенотип проявляется АА-амилоидозом без предшествующих симптомов;

3) третий — это бессимптомное течение при наличии мутаций в гене *MEFV*.

Как поставить диагноз?

В клинической диагностике ССЛ у взрослых применяются критерии Тель-Хашомера (табл. 1) [15].

Ученые исследовательского центра, специализирующегося на изучении периодической болезни, Католического университета Святого Сердца (Италия), провели анализ преобладания тех или иных клинических признаков ССЛ в когорте пациентов, находящихся у них на лечении (табл. 2).

Современное лечение ССЛ

Целями лечения при ССЛ являются улучшение качества жизни, снижение частоты, тяжести и про-

Рисунок 2. Схематическое изображение изменения температуры тела при семейной средиземноморской лихорадке до начала лечения колхицином

Figure 2. Schematic representation of body temperature changes in familial Mediterranean fever before colchicine treatment

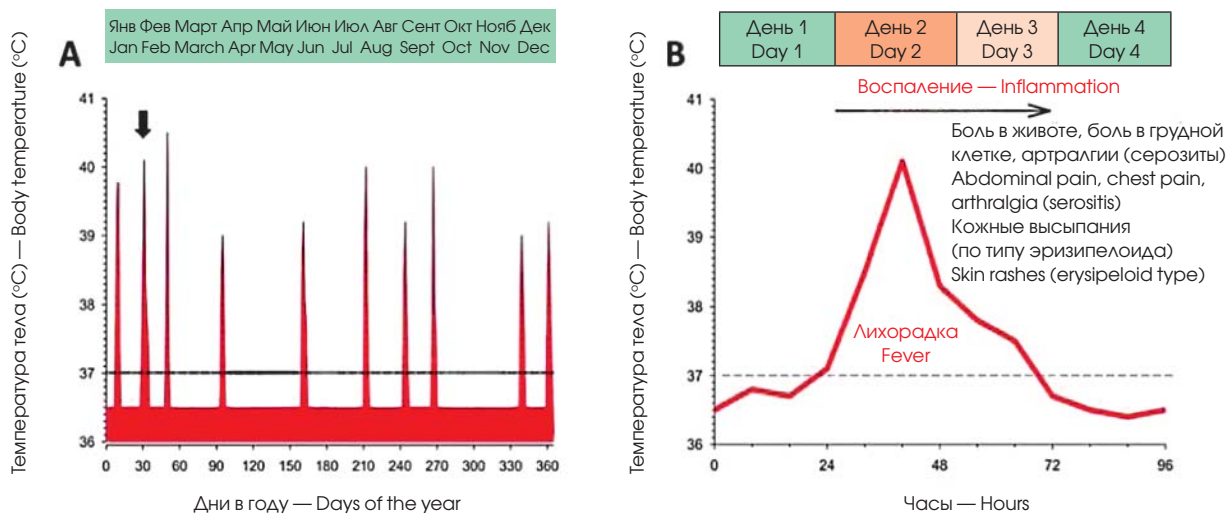


Таблица 1. Критерии диагноза ССЛ Тель-Хашомера

Table 1. Tel-Hashomer SSL diagnosis criteria

<p>Большие критерии Great criteria</p>	<p>1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом 2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину 3. Хороший ответ на терапию колхицином 1.Recurrent episodes of fever accompanied by peritonitis, synovitis, or pleurite 2. AA amyloidosis without indication of another possible cause 3. Good therapeutic response to colchicine therapy</p>
<p>Малые критерии Small criteria</p>	<p>1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки 2. Рожеподобная экзантема 3. Семейная средиземноморская лихорадка у родственников первой линии родства 1. Relapsing episodes of fever 2. Erysipeloidexanthema 3. Familial Mediterranean fever in first-line relatives</p>
<p>Соответствие критериям Eligibility</p>	<p>Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии Definite diagnosis: 2 great criteria or 1 great and 2 small criteria Probable diagnosis: 1 great and 1 small criteria</p>

Таблица 2. Преобладание клинических признаков семейной средиземноморской лихорадки

Table 2. Prevalence of clinical signs of familial Mediterranean fever

Клинические проявления Clinical manifestations	Количество больных (373) Number of patients (373)	%
Жар Fever	290	93,25
Боль в животе Abdominal pain	251	80,70
Суставная боль Joint pain	208	66,88
Грудная боль Chest pain	125	40,19
Мышечные симптомы Muscle symptoms	113	36,33
Поражения кожи Skin lesions	97	31,18
Оральный афтоз Oral aphthous disease	89	28,61
Поражение почек Kidney disease	48	15,43
Рецидивирующий орхит Recurrent orchitis	11	3,53

должительности приступов, предотвращение инвалидизации и развития осложнений, в частности амилоидоза АА. С учетом разнообразия клинических проявлений и степени тяжести заболевания у разных пациентов лечение всегда должно подбираться индивидуально [16]. Условно терапия ССЛ состоит из трех основных направлений: профилактики приступов и АА-амилоидоза, лечения острых эпизодов и сопутствующих заболеваний и осложнений.

В настоящее время исследования убедительно свидетельствуют о том, что высококалорийная и богатая простыми углеводами и насыщенными жирными кислотами диета способствует хроническому провоспалительному состоянию. В то время как концепция потребления продуктов с антиоксидантами и пробиотическими компонентами питания, напротив, оказывает положительное воздействие на здоровье [17]. В исследованиях демонстрируется позитивное влияние противовоспалительной диеты, богатой свежими овощами и фруктами, с низким

содержанием насыщенных и ненасыщенных жиров и простых углеводов, консервантов, фастфуда на течение ССЛ у пациентов, получающих в качестве основной терапии колхицин [18]. Более того, некоторые исследовательские группы рассматривают ряд продуктов питания как триггеры заболевания [19]. Тем не менее корреляция между диетой с течением ССЛ до сих пор не совсем ясна и требует дальнейшего изучения.

Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при ССЛ. Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные еще в 70-х годах XX века [20], и многолетний опыт использования указывают на безопасность и эффективность этого препарата при лечении ССЛ. Риск развития амилоидоза у пациентов, которые придерживаются терапии колхицином, составляет менее 1%, даже в случаях отсутствия полного контроля приступов [21]. Таким образом, всем больным ССЛ рекомендуется пожизненная профилактика этим препаратом (независимо от симптомов). Но если только не возникает серьезных побочных эффектов на фоне его приема. В качестве симптоматического средства во время атак используются нестероидные противовоспалительные препараты [10].

К сожалению, иногда у пациентов наблюдаются рефрактерность к колхицину, его плохая переносимость, в связи с чем им стали назначать генно-инженерную биологическую терапию. В этом плане большей эффективностью обладают ингибиторы интерлейкина-1. Анакинра и канакинумаб — лекарственные средства с официально зарегистрированным показанием: ССЛ у взрослых и у детей старше двух лет при наличии противопоказаний и непереносимости терапии колхицином. Опыт применения антагонистов ИЛ-1, анакинры и канакинумаба, в настоящее время имеется у тысяч пациентов с резистентностью к колхицину. В случае неэффективности канакинумаба и противопоказаний к его назначению используются ингибиторы ФНО-α. Чаще всего данная группа препаратов назначается пациентам, имеющим поражение опорно-двигательного аппарата.

Клиническое наблюдение

С целью иллюстрации особенностей клиники, диагностики и лечения данной патологии приводим описание клинического случая ССЛ. Под нашим наблюдением в БУЗ Омской области «Областная кли-

ническая больница» находится пациент К. Возраст — 34 года. Этническая принадлежность — армянин, проживающий в Омске. Пациент обратился в октябре 2022 года, жаловался на горечь во рту и боль в области правого подреберья после погрешностей в диете. Из анамнеза известно, что в 25 лет появились приступообразная боль в мезо- и гипогастральной области, многократная рвота желчью, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Приступы с периодичностью один раз в 1–2 месяца продолжались 3 дня, затем полностью купировались самостоятельно. Неоднократно обращался за медицинской помощью. При обследовании в момент приступа отмечено повышение островоспалительных маркеров крови. Прием антибактериальных препаратов, спазмолитиков и нестероидных противовоспалительных средств не оказывал положительного эффекта. В межприступный период показатели общего анализа крови, С-реактивного белка — в пределах референтных значений. Спустя несколько лет присоединилась болезненность и припухлость правого плечевого сустава. Лишь через 6 лет на основании клинической картины заболевания (характеризовалась эпизодами лихорадки, приступообразной рецидивирующей болью в эпи-, мезо- и гипогастральной области, артритом, повышением островоспалительных маркеров крови) и с учетом этнической принадлежности пациента сделано предположение о ССЛ. В связи с чем было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

Важно отметить, что на тот момент указанное обследование невозможно было выполнить в Западной Сибири, в том числе в Омске. Поэтому при очередном посещении Ливана, где проживают родственники пациента, проведено молекулярно-генетическое исследование и выявлена патогенная мутация в гене *MEFV*. Диагноз был подтвержден, и с 2019 года больному назначили колхицин в дозировке 1 мг в сутки. На фоне приема отмечена положительная динамика: клинические проявления заболевания отсутствовали, приступы боли в животе не повторялись, температура тела не повышалась, показатели общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи — в пределах референтных значений. Терапия колхицином проводится постоянно, отмечается хорошая переносимость препарата. С лета 2022 года появились чувство горечи во рту и боли в области правого подреберья ноющего характера после употребления жирной и жареной пищи. Температура тела не повышалась. Аппетит сохранен. Масса тела — стабильная. Стул — оформленный, без патологических примесей, 1 раз в сутки.

Семейный анамнез не отягощен: у прямых родственников клинические проявления заболевания и установленный клинический диагноз отсутствуют. У пациента есть двое здоровых детей, которым в 2021 году было проведено молекулярно-генетическое исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена *MEFV*.

При объективном осмотре — состояние удовлетворительное. Нормостеническое телосложение. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 14 в мин. Границы относительной сердечной тупости — в пределах нормы. Тоны сердца — ясные, ритм — правильный, ЧСС — 70 ударов мин. Артериальное давление — 140/90 мм рт. ст. Живот — обычной формы, участвует в акте дыхания, симметричный, мягкий, безболезненный. Печень

не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, ровный, пальпация безболезненная.

На момент обращения (октябрь 2022 года) изменений в общем анализе крови, биохимических тестах нет (исследованы функциональные пробы печени, С-реактивный белок, липидный спектр, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок и альбумин). Показатели общего анализа мочи — в пределах нормы. Учитывая проживание в эндемичном по описторхозу регионе, пациенту проведено трехкратное исследование кала на наличие яиц гельминтов, а также дуоденальное зондирование. Глистно-паразитарная инвазия была исключена.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: патологии не выявлено.

Эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме.

Эзофагогастродуоденоскопия: бульбит. Катаральный дуоденит.

Компьютерная томография грудной полости: признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Лимфатические узлы средостения не увеличены, однородны.

Клинический диагноз: семейная средиземноморская лихорадка.

Сопутствующая патология: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу. Бульбит. Дуоденит.

Рекомендовано продолжить терапию колхицином, назначены ингибиторы протонной помпы и спазмолитики с положительной клинической динамикой. После выписки назначено регулярное проведение контроля общего анализа крови, функциональных проб печени, креатинина, мочевины.

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических данных у пациента по диагностическим критериям Тель-Хашомера на момент установления диагноза определены 1 большой и 1 малый критерий, что соответствовало критериям вероятного диагноза «семейная средиземноморская лихорадка». Помимо этого, большой по этнической принадлежности относится к группе риска по ССЛ. Вышеуказанные признаки позволили врачу задуматься о наличии у пациента ССЛ. На основании молекулярно-генетического исследования установлен диагноз и начата терапия колхицином в дозировке 1 мг в сутки до момента развития осложнений болезни.

Выводы

ССЛ — загадочное заболевание как по механизмам развития, так и по его клиническим проявлениям. Данное клиническое наблюдение демонстрирует не простой диагностический путь и для пациента, и для врачей. Сложности в установлении диагноза возникли в связи с дебютом заболевания в 25 лет (ССЛ дебютирует преимущественно в детском возрасте) и невысокой распространенностью такой патологии в Западной Сибири. Представленное клиническое наблюдение обращает внимание врачей на пациентов с подобным течением заболевания для современной диагностики и назначения эффективного лечения.

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза этой болезни, все еще остается много нерешенных вопросов. Знания о клинических проявлениях, диагностике и лечении ССЛ необходимы практикующим врачам различных специальностей.

стей. О периодической болезни мало что известно специалистам в нашей стране. Это приводит к тому, что диагноз устанавливают с большим опозданием. И такая ситуация может дорого обойтись как пациенту, так и его лечащему врачу. С учетом нарастающей миграции населения наблюдается рост случаев периодической болезни в странах, далеких от Средиземноморья, в том числе и в России. Клинические проявления приступа ССЛ напоминают

острый живот, и пациенты нередко подвергаются неоправданному хирургическому вмешательству и/или назначению ненужной им антибактериальной терапии. В то время как несвоевременно поставленный диагноз увеличивает риск возникновения амилоидоза и хронической почечной недостаточности, а современная терапия способна улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие осложнений.

Литература/References

1. Заяева А.А., Полторак М.С., Кошукова Г.Н. Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки. Крымский терапевтический журнал. 2021; 4: 80–85. [Zayeva A.A., Poltorak M.S., Koshukova G.N. A clinical case of familial Mediterranean fever. Crimean Therapeutic Journal. 2021; 4: 80–85. (In Russ.)].
2. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы современной педиатрии. 2018; 5 (17): 371–380. [Kostik M.M., Zhogova O.V., Lagunova N.V., Ivanovsky S.V. Familial Mediterranean fever: modern approaches to diagnosis and treatment. Issues of Modern Pediatrics. 2018; 5 (17): 371–380. (In Russ.)].
3. Недзьведь М.К., Черствый Е.Д. В кн.: Такушевич В.В., ред. Патологическая анатомия: учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа, 2011. 640 с. [Nedzved M.K., Stale E.D. In the book: Takushevich V.V. ed. Pathological anatomy: a textbook. Minsk: Higher School, 2011. 640 p. (In Russ.)].
4. Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка. Клинический случай. Клиническая практика. 2019; 1 (10): 101–107. [Saykovsky R.S., Sadovnikova S.V. Family Mediterranean fever. A clinical case. Clinical Practice. 2019; 1 (10): 101–107. (In Russ.)].
5. Бабаева А.Р., Калинин Е.В., Емельянова А.Л., Лекарева И.В. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Медицинский алфавит. 2021; 31: 9–15. [Babaeva A.R., Kalinina E.V., Emelyanova A.L., Lekareva I.V. Review of modern recommendations for the diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic illness). Medical Alphabet. 2021; 31: 9–15. (In Russ.)].
6. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013; 13: 24–30. [Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever (periodic illness): a modern view of the problem. Modern Rheumatology. 2013; 13: 24–30. (In Russ.)].
7. Manna R., Rigante D. Familial Mediterranean fever: assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2019; 11 (1): e2019027.
8. Ciaula A.D., Stella A., Bonfrate L. et al. Gut microbiota between environment and genetic background in familial Mediterranean fever (FMF). Genes. 2020; 11 (9): 1041.
9. Touitou I. New genetic interpretation of old diseases. Autoimmunity Reviews. 2012; 12 (1): 5–9.
10. Abdurrahman T., Lachmann H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turkish Journal of Medical Sciences. 2020; 50 (10): 3.
11. Skendros P., Papagoras C., Mitroulis I., Ritis K. Autoinflammation: lessons from the study of familial Mediterranean fever. Journal of Autoimmunity. 2019; 104: 102305.
12. Li D., Tang W., Qiu K. et al. Clinical and genetic analysis of a family with autosomal dominant familial Mediterranean fever. Chinese Journal of Medical Genetics. 2021; 38 (8): 719–722.
13. Махнурь Е.Ф. Периодическая болезнь — трудности диагностики. Клиницист. 2008; 1: 50–53. [Makhnur E.F. Periodic illness — diagnostic difficulties. Clinician. 2008; 1: 50–53. (In Russ.)].
14. Hussien A.M., El Henawy O., Mohamed El S.E., Mohamed M.A. Clinical and genetic characterization of familial Mediterranean fever among a cohort of Egyptian patients. Gastroenterology Review. 2022; 17 (3): 240–244.
15. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthr. Rheum. 1997; 40: 1879–85.
16. Knieper A.M., Klotsche J., Lainka E. et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. Rheumatology. 2017; 56 (9): 1597–1606.
17. Ekinci R.M.K., Balci S., Bisgin, A. et al. The contribution of diet preference to the disease course in children with familial Mediterranean fever: a cross-sectional study. Reumatologia. 2020; 58: 81–86.
18. Kazem, Y., Zarouk W.A., Hamed K. et al. The effect of anti-inflammatory diet and vitamin D supplementation on the amelioration of the clinical status and cognitive functions of familial Mediterranean fever patients. Kobe J. Med. Sciences. 2021; 66: E159–E165.
19. Yenokyan, G., Armenian H.K. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the Case-Crossover design. Am. J. Epidemiol. 2012; 175: 1054–1061.
20. Goldstein R.C., Schwabe A.D. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. Annals of Internal Medicine. 1974; 81 (6): 792–794.
21. Zemer D., Pras M., Sohar E. et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. New England Journal of Medicine. 1986; 314 (16): 1001–1005.

Вклад авторов. В.А. Ахмедов, Н.А. Морова, Г.Р. Бикбавова, Т.Ю. Панова, О.Е. Баранова, К.А. Егорова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Authors contributions. V.A. Akhmedov, N.A. Morova, G.R. Bikbavova, T.Y. Panova, O.E. Baranova, K.A. Egorova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.01.2023.

Принята к публикации: 15.03.2023.

Article received: 30.01.2023.

Accepted for publication: 15.03.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации*.

Морова Наталия Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии*.

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии*.

Панова Татьяна Юрьевна, врач-гастроэнтеролог, БУЗ Омской области «Областная клиническая больница». Адрес: 644111, г. Омск, ул. Березовая, д. 3. Телефон: +7 (3812) 23-26-74.

E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

Баранова Олеся Евгеньевна, студентка 6-го курса лечебного факультета*.

Егорова Ксения Александровна, студентка 6-го курса лечебного факультета*.

* ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон: +7 (3812) 95-70-01.

E-mail: rector@omsk-osma.ru.

AUTHORS INFORMATION

Akhmedov Vadim Adilevich, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation*.

Morova Natalia Alexandrovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology*.

Bikbavova Galiya Ravilyevna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology*.

Panova Tatiana Yuryevna, Gastroenterologist, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region «Regional Clinical Hospital». Address: 644111, Omsk, 3 Birch St. Phone: +7 (3812) 23-26-74.

E-mail: okb_mail@minzdrav.omskportal.ru.

Baranova Olesya Evgenievna, a 6th-year student of the Medical Faculty*.

Egorova Ksenia Aleksandrovna, a 6th-year student of the Medical Faculty*.

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 644099, Omsk region, Omsk, 12 Lenina St. Phone: +7 (3812) 95-70-01. E-mail: rector@omsk-osma.ru.