

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
При Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

ОППОНЕНТ

WWW.PROFFOPPONENT.RU — 3.2023 — ISSN: 2619-0001 (PRINT)
ISSN 2713-0444 (ONLINE)

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
И СЛЮННО-КАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ЖЕЛТУХИ

ВЫБОР ЭНТЕРОСОРБЕНТА

ЛАКТУЛОЗА В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ
КОРОВЬЕГО МОЛОКА

ДЕКУБИТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

ИНФЕКЦИЯ

PASTEURELLA MULTOCIDA

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ

АНТИТЕЛА ПРИ МИГРЕНИ

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ



ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ.
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И
ДИЕТОЛОГИЯ. АКУШЕРСТВО
И ГИНЕКОЛОГИЯ.
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

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)
Акимян 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)

Выпускающий редактор

Е.Ю. Райчева

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) 725-39-00.

Сайт: <http://www.proffopponent.ru>.

E-mail: proffopponent@mail.ru.

Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.

Подписка в редакции: redopponent@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: июль 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)

Desk Editor

E.Yu. Raicheva

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-Proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgin

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) 725-39-00.

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: July 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)
Alekseeva 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.L., 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

ПЕРСПЕКТИВА

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

- 6–14 **Сравнительный анализ отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков**
Е.В. Павловская, А.В. Стародубова
- 15–18 **Неонатальные желтухи в амбулаторной практике**
Д.В. Аксенов

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- 19–24 **Продукты с лактулозой в питании детей первого года жизни**
Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова
- 25–29 **Аллергия к белкам коровьего молока в практике врача-педиатра**
Л.М. Гордиенко, Л.Ю. Лебедева, Д.М. Галактионова

QUANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

- 30–35 **Комплексный подход в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Эффективность системной терапии протеолитическими энзимами**
А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская
- 36–41 **Выбор энтеросорбента в практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения**
Л.М. Гордиенко, А.А. Вялкова, Д.М. Галактионова, Л.С. Фарманян
- 42–44 **Клинический случай инфекции *Pasteurella multocida* у пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии**
Г.М. Тхакохова, Е.П. Родионов, А.А. Плоскирева

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- 45–47 **Опыт применения моноклональных антител в терапии пациентов с мигренью**
Д.Д. Щербакова, В.А. Ахмедов
- 48–53 **Вторичный гиперпаратиреоз и слюнно-каменная болезнь у детей: сложности диагностики. Клинический случай**
О.В. Макина, И.М. Мельникова
- 54–58 **Причины и факторы, провоцирующие развитие и отягощающие течение декубитальных язв нижнего отдела генитального тракта у женщин**
Д.С. Маковская, Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

- 59–64 **Рациональный выбор энтеросорбента на основе его сорбционно-морфологических характеристик**
Е.Т. Жилиякова, А.В. Бондарев, О.О. Новиков
- 65–72 **Практические аспекты организации грудного вскармливания недоношенных детей**
О.Д. Руднева, А.Е. Юдина, Я.В. Оробинская
- 73–80 **Бешенство: обзор литературы и случай из практики**
И.Б. Репина, Л.В. Феклисова, Л.Ф. Скляр, А.Ю. Ушакова, Н.В. Россошанская, Н.П. Соловьева

5 EDITORIAL

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

6–14 **Comparative analysis of domestic and foreign recommendations for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents**

E.V. Pavlovskaya, A.V. Starodubova

15–18 **Neonatal jaundice in outpatient practice**

D.V. Aksenov

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

19–24 **Foods with lactulose in the child of the first year of life**

E.A. Pyr'yeva, A.I. Safronova

25–29 **Allergy to cow's milk proteins in the practice of a pediatrician**

L.M. Gordienko, L.Y. Lebedeva, D.M. Galaktionova

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

30–35 **Complex approach in therapy of pelvic Inflammatory diseases. Effectiveness of systemic therapy with proteolytic enzymes**

A.N. Mgeryan, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya

36–41 **Enterosorbent in the practice of a pediatric primary health care**

L.M. Gordienko, A.A. Vyalkova, D.M. Galaktionova, L.S. Farmanyar

42–44 **Clinical case of *Pasteurella Multocida* infection in a patient in intensive care unit**

G.M. Tkhakokhova, E.P. Rodionov, A.A. Ploskireva

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

45–47 **Experience in the use of monoclonal antibodies in the treatment of patients with migraine**

D.D. Shcherbakova, V.A. Akhmedov

48–53 **Secondary hyperparathyroidism and salivary stone disease in children: diagnostic difficulties. Clinical case**

O.V. Makina, I.M. Melnikova

54–58 **Causes and factors provoking the development of decubitus ulcers of the lower genital tract in women**

D.S. Makovskaya, E.A. Gorbunova, I.A. Apolikhina

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

59–64 **Rational choice of enterosorbent based on its sorption-morphological characteristics**

E.T. Zhilyakova, A.V. Bondarev, O.O. Novikov

65–72 **Practical aspects of the organization of breastfeeding of premature babies**

O.D. Rudneva, A.E. Yudina, Y.V. Orobinskaya

73–80 **Rabies: literature review and case study**

I.B. Repina, L.V. Feklisova, L.F. Sklyar, A.Y. Ushakova, N.V. Rossoshanskaya, N.P. Soloveva

Уважаемые коллеги!

Июльский выпуск журнала «Медицинский оппонент» представлен актуальными статьями на разные темы, включая педиатрию, неонатологию, гастроэнтерологию и диетологию. Детские болезни часто приводят к развитию серьезных хронических патологий. Профилактикой и своевременным купированием начальных симптомов заболеваний врач первичного звена может иногда сделать больше, чем признанные светила медицины. Так, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта встречаются у более 75% детей первых месяцев жизни. Новые современные рекомендации российских и зарубежных специалистов по лечению ожирения, в развитии которого есть не только ферментная, но и аллергическая составляющая, объединили в своей статье наши специалисты. Продолжение темы аллергии, связанной с питанием, включающим белок коровьего молока, читайте на страницах журнала. Желтуха является самым распространенным симптомом у новорожденных. Ранняя выписка из родильных домов привела к тому, что задача диагностики и лечения гипербилирубинемии у детей легла на участковых педиатров. Этим специалистам важно знать, что при симптомах отравления следует не только назначить лекарственные средства с таргетным механизмом действия, но и обеспечить быструю эрадикацию отравляющего агента. Однако нельзя полагаться на произвольный выбор энтеросорбента. Наши авторы специально для вас посвятили энтеросорбции у детей и взрослых два научных материала, в которых представили все новейшие наблюдения по этой теме.

Следует учитывать, что на формирование микробиома кишечника ребенка большее влияние оказывает микробиота влагалища матери. Поэтому особое внимание в нашем выпуске направлено на репродуктивное здоровье женщин, на терапию воспалительных заболеваний органов малого



таза, а также на новые методы лечения декубитальных язв.

В номере представлены редкие клинические случаи сочетания слюннно-каменной болезни и вторичного гиперпаратиреоза, а также пастереллеза у пациента после COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Мы постарались сделать выпуск журнала максимально полезным для всех специалистов, желаем интересных открытий и успехов в практической деятельности.

**Главный редактор
профессор Андрей Петрович Фисенко**

УДК 616-056.52

Сравнительный анализ отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков

Е.В. Павловская¹, д.м.н., А.В. Стародубова^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ. Высокая распространенность ожирения к настоящему времени приобрела характер неинфекционной пандемии. Актуальность проблемы избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков связана с прогрессирующим течением и недостатком эффективных методов лечения. Хронические неинфекционные заболевания взрослых (сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени) часто являются следствием осложнений детского ожирения. Появление новых знаний о влиянии социальных детерминантов здоровья на развитие и прогрессирование этой патологии и о спектре осложнений и сопутствующих состояний позволяет оптимизировать подходы к ее лечению. В статье представлен обзор новых рекомендаций Американской академии педиатрии по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков в сопоставлении с российскими клиническими рекомендациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ОЖИРЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павловская Е.В., Стародубова А.В. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. *Медицинский оппонент.* 2023; 3 (23): 6–14.

UDK 616-056.52

Comparative Analysis of Domestic and Foreign Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents

E.V. Pavlovskaya¹, A.V. Starodubova^{1,2}

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

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

SUMMARY. The high prevalence of obesity has now acquired the character of a non-infectious pandemic. The urgency of the problem of overweight and obesity in children and adolescents is associated with the progressive course and lack of effective treatment methods. Chronic non-communicable diseases of adults (type 2 diabetes mellitus, cardiovascular pathology, non-alcoholic fatty liver disease) are often the result of complications of childhood obesity. The emergence of new knowledge about the influence of social determinants of health on the development and progression of obesity, as well as about the spectrum of complications and concomitant conditions allows optimizing approaches to the treatment of this disease. The article presents an overview of the new recommendations of the American Academy of Pediatrics on the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents in comparison with Russian clinical recommendations.

KEYWORDS: CHILDREN, ADOLESCENTS, OBESITY, DIAGNOSIS, TREATMENT

FOR CITATION: Pavlovskaya E.V., Starodubova A.V. Comparative analysis of domestic and foreign recommendations for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2023; 3 (23): 6–14.

Введение

Высокая распространенность ожирения к настоящему времени — одна из ведущих причин пандемии хронических неинфекционных болезней. Метаболическим фундаментом неинфекционной патологии взрослых, в первую очередь сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний, признано ожирение у детей и подростков [1]. Это связано с феноменом трекинга (прослеживаемости) этой болезни, который заключается в ее сохранении и прогрессировании во взрослом возрасте [2]. Ожирение можно считать одним из самых частых хронических заболеваний у детей и подростков. По данным Н. Jebeille и соавторов (2022), ее распространенность в общемировой детской популяции составляет 5,6% среди девочек и 7,8% среди мальчиков в возрасте 5–19 лет [3]. В результате систематического обзора

и метаанализа (2022), включившего антропометрические данные более 350 000 детей в различных регионах Российской Федерации, показано, что распространенность этой патологии составляет от 1,2 до 25,3% (в зависимости от возраста, пола и региона проживания) [4]. На сегодняшний день известно, что более 95% случаев ожирения развиваются вследствие неспособности генетически предрасположенных лиц адаптировать свое поведение к влиянию окружающей среды, способствующей формированию избытка массы тела (повышенному потреблению и недостаточному расходу энергии) [5].

Клиническая и социальная значимость данного состояния в детском и подростковом возрасте определяется быстро прогрессирующим течением с формированием широкого спектра коморбидной патологии, недостатком эффективных и безопасных методов лечения, негативным влиянием на качество жизни и психологическое благополучие пациентов [6]. Длительное

время ожирение подвергалось стигматизации, поскольку считалось не хроническим заболеванием, а легко обратимым последствием личного выбора образа жизни. Однако к настоящему времени доказано, что эта патология обусловлена комплексом генетических, физиологических, социально-экономических и средовых причин. Растет необходимость обеспечения детей с ожирением медицинской помощью высокого качества, поскольку окружающая среда все больше способствует формированию данного заболевания.

Рекомендации по диагностике и лечению этой патологии у детей и подростков разрабатываются ведущими научно-медицинскими сообществами на основании принципов доказательной медицины. Необходимость регулярной актуализации рекомендаций определяют высокие темпы развития медицинской науки.

Появление новых знаний о влиянии социальных детерминантов здоровья на возникновение и прогрессирование ожирения и о спектре коморбидной патологии позволило шире и глубже понять сложность диагностического и терапевтического подхода к этому заболеванию. Многочисленные высококачественные исследования дают возможность разрабатывать эффективные стратегии лечения.

В Российской Федерации оказание медицинской помощи детям с ожирением регламентировано соответствующими клиническими рекомендациями, актуализированными в 2021 году [7]. Для научных и практических целей представляет интерес мониторинг существующих зарубежных рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией.

В начале 2023 года были впервые изданы клинические рекомендации Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics (AAP)) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков [8]. В статье представлен обзор данного документа в сопоставлении с действующими отечественными рекомендациями.

Проблема ожирения у пациентов в возрасте младше двух лет в связи с недостаточной доказательной базой в этом направлении в рекомендациях AAP не рассматривается. Профилактика данного заболевания у детей также не входит в структуру документа, поскольку в скором времени планируется публикация самостоятельных рекомендаций, посвященных этой проблеме.

Представленные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у маленьких пациентов предназначены для оказания медицинской помощи различного уровня (от первичной до специализированной) прежде всего педиатрами, а также широким кругом врачей других специальностей и организаторов здравоохранения, имеющих отношение к рассматриваемой проблеме. Рекомендации содержат ключевые положения для практического внедрения (key action statements (KAS)), основанные на результатах рандомизированных контролируемых исследований, контролируемых сравнительных исследований, а также продольных и эпидемиологических исследовательских работ с высоким уровнем доказательности (табл. 1). KAS дополнены рекомендациями консенсуса экспертов и профессиональных сообществ, работающих в данной области.

Стигматизация ожирения

В рекомендациях AAP подчеркивается важность проблемы стигматизации ожирения, которой уделялось недостаточно внимания в ранее опубликованных документах. В обществе сложилось традиционное

представление об этом заболевании как о состоянии, которое характерно для переедающих и малоподвижных людей, не желающих «взять себя в руки», что определяет негативное отношение к пациентам с данной патологией. Лица с избыточной массой тела и ожирением часто сталкиваются со стигматизацией, виктимизацией, насмешками и буллингом. Это способствует перееданию, социальной изоляции, снижению физической активности и плохо отражается на психическом здоровье. В совокупности перечисленные факторы, как правило, препятствуют обращению пациентов с ожирением за медицинской помощью и снижают качество ее оказания.

Педиатры и другие медицинские работники могут стать дополнительным источником стигматизации этого заболевания. Предвзятое отношение к пациентам с избытком массы тела и упрощенное понимание ожирения (отсутствие силы воли) приводят к формализации подхода и отсутствию должного внимания к лицам с данной патологией. В связи с этим педиатрам необходимо выявлять и корректировать свое собственное негативное отношение к детям и подросткам с ожирением. Современные знания о множестве средовых и генетических факторов, способствующих развитию ожирения, позволяют снижать его стигматизацию среди медицинских работников. Признание данных проблем и борьба с ними в клинических условиях создают основу для повышения доверия пациентов к врачу и приверженности к выполнению его рекомендаций.

Этиология ожирения у детей

Детское ожирение — результат сочетания социальных, экологических и генетических факторов, которые действуют на ребенка и его семью. Под влиянием комплекса данных причин могут изменяться иммунологические, метаболические и эпигенетические процессы, повышая риск развития этого заболевания из-за нарушения регуляции обмена энергии. Такие процессы, как правило, более распространены среди детей, которые подвергаются действию негативных социальных факторов (низкий уровень доходов, низкий социальный статус, дискриминация или стигматизация). Этот факт подчеркивает важность понимания роли социально-экономического контекста в этиологии и возможностях лечения ожирения.

Причины и факторы риска развития данного заболевания представлены в табл. 2. Консенсус экспертов AAP рекомендует педиатрам и другим медицинским специалистам, работающим с детьми, оценивать весь комплекс индивидуальных, семейных и средовых факторов риска для обеспечения индивидуального подхода к терапии.

В российской классификации ожирения (2013) по этиологии выделяют следующие виды этого заболевания: простое (конституционально-экзогенное), гипоталамическое (связанное с опухолями и лучевой терапией гипоталамуса и ствола мозга), при нейроэндокринных заболеваниях (гипотиреозе, гиперкортицизме и др.), ятрогенное (вызванное длительным приемом кортикостероидов, антидепрессантов и других препаратов), моногенное и синдромальное. В рекомендациях также упомянуты такие причины развития данного состояния, как несбалансированное питание, дефицит физической активности, отсутствие режима питания и отдыха, эмоциональ-

Таблица 1. Ключевые положения для практического внедрения в диагностике и лечении ожирения у детей и подростков

Table 1. Key provisions for practical implementation in the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents

<p>KAS 1. Педиатры должны по меньшей мере ежегодно измерять рост и массу тела детей, рассчитывать ИМТ и его перцентиль с использованием норм роста CDC для скрининга на избыточную массу тела (ИМТ \geq 85-го перцентиля и $<$ 95-го перцентиля), ожирение (ИМТ \geq 95-го перцентиля) и тяжелое ожирение (ИМТ \geq 120% от 95-го перцентиля с учетом возраста и пола).</p> <p>KAS 1. Pediatricians should measure height and weight, calculate BMI, and assess BMI percentile using CDC growth charts or growth charts at least annually for children to screen for overweight (BMI \geq 85th percentile to $<$95th percentile), obesity (BMI \geq 95th percentile), and severe obesity (BMI \geq 120% of the 95th percentile for age and sex).</p>
<p>KAS 2. Обследовать детей в возрасте 2–18 лет с избыточной массой тела и ожирением для выявления осложнений и коморбидных состояний.</p> <p>KAS 2. Evaluate children 2 to 18 years of age with overweight and obesity for obesity related complications and comorbidities.</p>
<p>KAS 3. У пациентов с ожирением в возрасте 10 лет и старше выявлять нарушения липидного профиля, углеводного обмена и функции печени, у детей с избыточной массой тела — нарушения липидного профиля.</p> <p>KAS 3.1. У пациентов в возрасте 10 лет и старше с избыточной массой тела обнаруживать нарушения углеводного обмена и функции печени при наличии факторов риска сахарного диабета второго типа и неалкогольной жировой болезни печени. Дети в возрасте 2–9 лет с ожирением могут быть обследованы для выявления нарушений липидного профиля.</p> <p>KAS 3. In children aged 10 years and older with obesity, pediatricians should evaluate for lipid abnormalities, abnormal glucose metabolism, and abnormal liver function, and for lipid abnormalities in children and adolescents with overweight.</p> <p>KAS 3.1. In children aged 10 years and older with overweight, pediatricians may evaluate for abnormal glucose metabolism and liver function in the presence of risk factors for T2DM or NAFLD. In children aged 2 to 9 years with obesity, pediatricians may evaluate for lipid abnormalities.</p>
<p>KAS 4. Одновременно лечить ожирение (избыточную массу тела) и его осложнения у детей.</p> <p>KAS 4. Treat children for overweight or obesity and its complications and comorbidities concurrently.</p>
<p>KAS 5. Выявлять дислипидемию методом исследования липидной панели у пациентов в возрасте 10 лет и старше с избыточной массой тела и ожирением. У детей с этой патологией в возрасте 2–9 лет данное исследование также можно проводить, но оно не считается обязательным.</p> <p>KAS 5. Evaluate for dyslipidemia by obtaining a fasting lipid panel in children aged 10 years and older with overweight and obesity. In children 2 through 9 years of age with this pathology, this study can also be performed, but it is not considered mandatory.</p>
<p>KAS 6. Активно выявлять преддиабет и сахарный диабет второго типа методом исследования уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы (оральный глюкозотолерантный тест) или уровня гликозилированного гемоглобина.</p> <p>KAS 6. Pediatricians should proactively identify prediabetes and/or diabetes mellitus with fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose after 75-g oral glucose tolerance test (OGTT), or glycosylated hemoglobin.</p>
<p>KAS 7. Обнаруживать неалкогольную жировую болезнь печени с помощью исследования уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови.</p> <p>KAS 7. Evaluate for NAFLD by obtaining an alanine transaminase (ALT) test.</p>
<p>KAS 8. Выявлять артериальную гипертензию методом измерения артериального давления при каждом визите к врачу детей и подростков (начиная с трехлетнего возраста) с избыточной массой тела и ожирением.</p> <p>KAS 8. Evaluate for hypertension by measuring blood pressure at every visit starting at 3 years of age in children and adolescents with overweight and obesity.</p>
<p>KAS 9. Лечить избыточную массу тела и ожирение у детей и подростков в соответствии с моделью лечения хронического заболевания, используя семейно ориентированный и нестигматизирующий подход, с учетом биологических и социальных факторов данного заболевания.</p> <p>KAS 9. Treat overweight and obesity in children and adolescents, following the principles of the medical home and the chronic care model, using a family-centered and nonstigmatizing approach that acknowledges obesity's biologic and social drivers.</p>
<p>KAS 10. Использовать мотивационное интервью для вовлечения пациентов и их семей в лечение избыточной массы тела и ожирения.</p> <p>KAS 10. Use motivational interviewing (MI) to engage patients and families in treating overweight and obesity.</p>
<p>KAS 11. Обеспечить детям с избыточной массой тела или ожирением в возрасте шести лет и старше интенсивное лечение, направленное на формирование здорового образа жизни. Для максимальной эффективности необходимо 26-часовое (и более) индивидуальное семейное многокомпонентное лечение в течение 3–12 месяцев.</p> <p>KAS 11. Provide or refer children aged 6 years and older with overweight and obesity to intensive health behavior and lifestyle treatment. The most effective treatment includes 26 or more hours of face-to-face, family-based, multicomponent treatment over a 3- to 12-months period.</p>
<p>KAS 12. Предлагать подросткам в возрасте 12 лет и старше с ожирением медикаментозное лечение для снижения массы тела с учетом показаний, противопоказаний и факторов риска в качестве дополнения к немедикаментозной терапии.</p> <p>KAS 12. Offer adolescents aged 12 years and older with obesity weight loss pharmacotherapy, according to medication indications, risks, and benefits, as an adjunct to health behavior and lifestyle treatment.</p>
<p>KAS 13. Предлагать подросткам в возрасте 13 лет и старше с тяжелым ожирением (ИМТ $>$ 120% от 95-го перцентиля по возрасту и полу) направление на бариатрическое хирургическое лечение в комплексные многопрофильные центры детской бариатрической хирургии.</p> <p>KAS 13. Offer referral for adolescents 13 years and older with severe obesity (BMI \geq 120% of the 95th percentile for age and sex) for evaluation for metabolic and bariatric surgery to local or regional comprehensive multidisciplinary pediatric metabolic and bariatric surgery centers.</p>

ные нагрузки, влияние образования и семейных традиций, изменения микробиоценоза кишечника, социальные влияния (агрессивная реклама нездорового питания). Особое внимание уделено генетической патологии, проявлением которой может служить ожирение.

В рекомендациях ААР сделан акцент на выявлении широкого спектра факторов риска развития

данного заболевания, в том числе социальных детерминантов здоровья. Этим понятием обозначают условия, в которых ребенок рождается, живет, учится и играет и которые влияют на здоровье и качество жизни. Выделяют несколько групп социальных детерминантов здоровья: экономическую стабильность, доступ к образованию и его качество, антропогенную среду, а также социальный контекст.

Таблица 2. Факторы риска развития ожирения у детей и подростков

Table 2. Risk factors for obesity in children and adolescents

Общественный уровень Social level	Реклама «нездоровых» пищевых продуктов и напитков Advertisements for «unhealthy» food and beverages Низкий социально-экономический статус Low socioeconomic status	Общественный уровень Social level	Реклама «нездоровых» пищевых продуктов и напитков Advertisements for «unhealthy» food and beverages Низкий социально-экономический статус Low socioeconomic status
Уровень образовательного учреждения и ближайшего окружения Level of educational institution and immediate environment	Недостаточная доступность свежей пищи (овощей, фруктов, ягод и др.) Insufficient access to fresh food (vegetables, fruits, berries, etc.) Легкая доступность точек продажи фастфуда Easy availability of fast food outlets Отсутствие условий для безопасной физической активности Lack of conditions for safe physical activity Небезопасная окружающая среда Unsafe environment	Индивидуальный уровень Individual level	2. Пренатальный риск: ожирение у родителей; — чрезмерное увеличение массы тела матери при беременности; — гестационный диабет; — курение матери. 2. Prenatal risk: — parental obesity; — excessive mother’s weight gain during pregnancy; — gestational diabetes; — mother’s smoking habit.
Семейный уровень Family level	Родительский стиль кормления (авторитарный или позволяющий) Parents feeding style (authoritarian or permissive) Употребление напитков с добавленным сахаром Consumption of beverages with added sugar Большой размер порций Large portion sizes Употребление высококалорийных снеков (перекусов) Use of high-calorie snacks Приемы пищи вне дома Eating out Большая продолжительность экранного времени Long screen time Малоподвижное времяпрепровождение Sedentary behavior Недостаточная продолжительность сна Insufficient sleep duration Пассивное курение Passive smoking Психологический стресс Psychological stress		3. Постнатальный риск: — масса тела при рождении; раннее прекращение грудного вскармливания и искусственное вскармливание; — быстрое увеличение массы тела в грудном и раннем возрасте; — использование антибиотиков в возрасте менее двух лет. 3. Postnatal risk: — birth weight; — early termination of breastfeeding and artificial feeding; — rapid weight gain in infancy and early childhood; — use of antibiotics at less than two years of age.
Индивидуальный уровень Individual level	1. Генетические факторы: моногенные и полигенные синдромы; эпигенетические изменения. 1. Genetic factors: monogenic and polygenic syndromes; epigenetic changes.		4. Риск в детском и подростковом возрасте: — эндокринные нарушения; дети и подростки с особыми потребностями, с расстройствами аутистического спектра, нарушением развития, миеломенингоцеле; — синдром дефицита внимания и гиперактивности; использование лекарственных препаратов, вызывающих — увеличение массы тела; депрессия. 4. Risk in childhood and adolescence: — endocrine disorders; — children and adolescents with special needs, autism spectrum disorders, developmental disabilities, myelomeningocele; — attention deficit hyperactivity disorder; use of medications that cause weight gain; depression.

Представляет интерес ассоциация детского ожирения с родительским стилем кормления, повышением экранного времени (ЭВ) и дефицитом сна, поскольку данные вопросы обычно не являются предметом обсуждения при консультировании пациентов.

Стиль кормления, который используется в семье, модифицирует риск развития данного заболевания у детей. Известны четыре таких типа: авторитетный (отзывчивый к ребенку, с адекватными требованиями к нему), авторитарный (не отзывчивый, с завышенными требованиями), позволяющий (отзывчивый, со сниженными требованиями) и небрежный (общий недостаток внимания к питанию ребенка). Считается, что авторитетный стиль кормления, при котором родители реагируют на сигналы голода и насыщения ребенка, обеспечивает защиту от избыточного увеличения массы тела. Показано, что дети из таких семей едят более «здоровую» пищу, физически активны и имеют оптимальные показатели индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с выросшими в семьях, где практиковали авторитарный или позволяющий стиль. Одним из возможных механизмов влияния стиля кормления на пищевой статус ребенка считают вмешательство в способность к саморегуляции питания. Авторитарный родитель, например, может не реагировать на сигналы насыщения. И это нарушает способность ребенка регулировать потребление энергии, повышая вероятность переедания.

В понятии «экранное время» суммируется все время, которое дети проводят перед экранами. Речь идет о телевизорах, компьютерах, планшетах, телефонах и др. В ряде исследований выявлена ассоциация между величиной экранного времени, количеством жировой массы у детей и ИМТ у взрослых. Доказано повышение риска ожирения при ЭВ более двух часов в сутки. Кроме того, обнаружена связь между длительностью просмотра телевизора, потреблением «нездоровой» пищи и повышением энергетической ценности рациона. Изображения рекламной продукции могут влиять на пищевое поведение ребенка. При этом дети и подростки более подвержены воздействию телевизионной рекламы продуктов и напитков, чем взрослые. Кроме того, увеличение экранного времени может снижать физическую активность и нарушать сон.

Недостаточная продолжительность сна у детей связана с повышением риска ожирения. В метаанализе проспективных когортных исследований продемонстрирована дозозависимая обратная ассоциация между продолжительностью сна и вероятностью развития заболевания у детей и подростков. Ограничение сна может сопровождаться повышенным потреблением энергии. Чувство усталости и снижение физической активности также связаны с дефицитом сна. К настоящему времени неясно, является ли связь недостатка сна с ожирением причинно-следственной или обусловлена гормональными или метаболическими нарушениями.

Диагностика ожирения у детей

Для скрининга на избыточную массу тела и ожирение всем детям в возрасте старше трех лет необходимо ежегодно оценивать ИМТ (KAS 1).

Диагностические критерии избыточной массы тела и ожирения у детей основаны на определе-

нии перцентилей ИМТ в соответствии с возрастными половыми нормами Центра контроля и профилактики заболеваний (Center for Disease Control and Prevention (CDC)). Согласно данным критериям, избыточная масса тела диагностируется при ИМТ \geq 85-го перцентилей и $<$ 95-го перцентилей, ожирение — при ИМТ \geq 95-го перцентилей, тяжелое ожирение — при ИМТ \geq 120% от 95-го перцентилей. В рамках тяжелого ожирения выделяют классы 2 (ИМТ \geq 120 и $<$ 140% от 95-го перцентилей, или ИМТ составляет 35–39 кг/м²) и 3 (ИМТ \geq 140% от 95-го перцентилей, или ИМТ \geq 40 кг/м²). В российских клинических рекомендациях критерии диагностики данного заболевания основаны на нормах роста детей, разработанных ВОЗ.

Обследование детей с избыточной массой тела и ожирением

Основная цель обследования детей с избыточной массой тела и ожирением — своевременная диагностика осложнений и коморбидных состояний (KAS 2). Оно должно включать подробную оценку анамнеза, скрининг психического здоровья и особенностей поведения, определение социальных детерминантов здоровья, физикальные и лабораторные методы. Для выявления отклонений, обусловленных ожирением, необходимо тщательное обследование всех органов и систем для выявления отклонений (табл. 3).

В рекомендациях ААР представлена структура сбора анамнестических данных у пациентов с этим заболеванием. Помимо стандартных схем анамнеза жизни и болезни, рекомендуется изучение социального анамнеза, включая образ жизни семьи, пищевые стереотипы, режим питания, особенности питания в семье (совместный прием пищи, питание вне дома, еда перед телевизором и другими экранами (компьютер, гаджеты)). Необходимо выяснять, принято ли в семье заставлять ребенка есть или использовать еду как вознаграждение.

Анамнез питания и физической активности нужно изучать у каждого ребенка с ожирением. Для оценки фактического потребления пищи применяют метод 24-часового воспроизведения питания, различные формы анкетирования, заполнение электронных пищевых дневников, приложения в смартфонах. Для анализа физической активности, помимо опросников, можно использовать данные с шагомеров, фитнес-браслетов и других портативных устройств.

Обязательная часть обследования пациента с ожирением является оценка его готовности к изменениям образа жизни.

Осложнения и коморбидные состояния у детей с избыточной массой тела и ожирением

На сегодняшний день доказано, что ожирение негативно влияет практически на все органы и системы организма. В рекомендациях ААР подробно изложе-

Таблица 3. Особенности физикального обследования пациентов с избыточной массой тела и ожирением**Table 3. Features of physical examination of overweight and obese patients**

Органы и системы Organs and systems	Симптом Symptom	Возможные причины, связанные с ожирением Possible causes associated with obesity
Организм в целом Body as a whole	Отставание в росте или низкий темп его увеличения Stunting or low growth rate	Эндокринологическая патология (например, гипотиреоз, синдром Кушинга) Endocrinologic pathology (e.g. hypothyroidism, Cushing's syndrome)
	Гиперфагия с раннего возраста, задержка развития, начало ожирения в возрасте до пяти лет Hyperphagia from an early age, developmental delay, onset of obesity before age five	Ожирение, вызванное генетическими причинами Obesity due to genetic causes
Дыхательная система Respiratory system	Учащение дыхания Shortness of breath	Астма, обусловленная ожирением Obesity-associated asthma
	Храп, апноэ, нарушение сна Snoring, sleep apnea, disrupted sleep patterns	Обструктивное апноэ сна Obstructive sleep apnea
Желудочно-кишечный тракт и печень Gastrointestinal tract and liver	Боль в животе неясной этиологии Abdominal pain of unclear etiology	Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis
	Изжога, дисфагия, боль за грудиной, регургитация Heartburn, dysphagia, sternal pain, regurgitation	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Gastroesophageal reflux disease
	Боль в животе, энкопрез, снижение аппетита Abdominal pain, encopresis, decreased appetite	Хронический запор Chronic constipation
	Боль в правом подреберье Pain in the right hypochondrium	Желчнокаменная болезнь Gallstone disease
	Гиперфагия Hyperphagia	Синдром Прадера — Вилли, другие генетические причины Prader-Willi syndrome, other genetic causes
Эндокринная система Endocrine system	Полиурия, полидипсия Polyuria, polydipsia	Сахарный диабет первого или второго типа Type 1 or type 2 diabetes mellitus
Половая система Reproductive system	Олигоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения Oligomenorrhea, dysfunctional uterine bleeding	Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome
Опорно-двигательный аппарат Musculoskeletal system	Боль в области бедра или паха, боль при ходьбе, нарушение походки Hip or groin pain, pain when walking, gait disturbance	Эпифизеолиз головки бедренной кости Slipped capital femoral epiphysis
	Боль в коленях Knee pain	Эпифизеолиз головки бедренной кости, болезнь Блаунта Slipped capital femoral epiphysis, Blount disease
	Боль в стопах Foot pain	Увеличение нагрузки Increased load
	Боль в спине Back pain	Увеличение нагрузки Increased load
	Атрофия проксимальных мышц Proximal muscle atrophy	Синдром Кушинга Cushing's syndrome
Психическое здоровье Mental Health	Сниженный эмоциональный фон, депрессия, неудовлетворенность образом тела, пропуски занятий в школе Reduced emotional background, depression, body image dissatisfaction, school absences	Депрессия, тревожное расстройство, буллинг Depression, anxiety disorder, bullying
	Импульсивное пищевое поведение, склонность отвлекаться, гиперактивность Impulsive eating behavior, tendency to be distracted, hyperactivity	Синдром дефицита внимания и гиперактивности Attention Deficit Hyperactivity Disorder
	Самоограничения в питании, приступы переедания, синдром ночной еды Self-restrictive eating behavior, binge eating, night eating syndrome	Расстройства пищевого поведения Eating disorders
Мочевая система Urinary System	Никтурия, энурез Nocturia, enuresis	Сахарный диабет, обструктивное апноэ сна Diabetes mellitus, obstructive sleep apnea

Таблица 3. Особенности физикального обследования пациентов с избыточной массой тела и ожирением (продолжение)

Table 3. Features of physical examination of overweight and obese patients (continuation)

Органы и системы Organs and systems	Симптом Symptom	Возможные причины, связанные с ожирением Possible causes associated with obesity
Кожа Skin	Сыпь Rash	Опрелость Chafing
	Потемнение кожи на сгибательных поверхностях Darkening of skin on flexion surfaces	Черный акантоз Acanthosis nigricans
	Пустулы, абсцессы Pustules, abscesses	Гидраденит Hidradenitis
	Гирсутизм у девочек Hirsutism in girls	Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome
	Бледные стрии на коже White stretch marks	Быстрое увеличение массы тела Rapid weight gain
	Пурпурные стрии на коже Purple stretch marks	Синдром Кушинга Cushing's syndrome
	Раздражение кожи в складках Skin irritation in the folds	Кандидоз Candidiasis
Нервная система Nervous system	Головная боль по утрам Morning headache	Обструктивное апноэ сна Obstructive sleep apnea
	Сонливость в дневное время Daytime sleepiness	Обструктивное апноэ сна Obstructive sleep apnea
	Персистирующая головная боль Persistent headache	Идиопатическая внутричерепная гипертензия Idiopathic intracranial hypertension

ны методы диагностики наиболее частых осложнений этого заболевания: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), дислипидемии, преддиабета и сахарного диабета второго типа, а также артериальной гипертензии (КАС 3–8). Подход к выявлению перечисленных осложнений и коморбидных состояний соответствует утвержденному в российских клинических рекомендациях. Однако в отечественной практике всем детям с ожирением требуется назначать УЗИ органов брюшной полости для своевременной диагностики НАЖБП. В рекомендациях ААР для диагностики НАЖБП используют уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. Поскольку синдром цитолиза у маленьких пациентов с данным заболеванием часто указывает на развитие неалкогольного стеатогепатита, отсутствие визуализирующего исследования печени может привести к гиподиагностике НАЖБП в стадии простого стеатоза.

Консенсус экспертов ААР указывает на необходимость активного выявления менее распространенных осложнений и коморбидных состояний у детей с ожирением.

Обструктивное апноэ сна: оценка анамнеза (храп, дневная сонливость, ночной энурез, утренние головные боли и невнимательность) у детей и подростков с ожирением. При сочетании заболевания по меньшей мере с одним симптомом нарушения дыхания — проведение полисомнографии.

Синдром поликистозных яичников: выявление нерегулярности менструаций и признаков гиперандрогении (гирсутизм, акне) у девушек-подростков с ожирением.

Депрессия: мониторинг депрессивных симптомов у детей и подростков с ожирением с 12 лет — ежегодное заполнение целевого диагностического опросника.

Эпифизеолиз головки бедренной кости: обследование скелетно-мышечной системы как обязательный компонент осмотра ребенка с ожирением. При подозрении на данную патологию — немедленное ограничение физической активности, направление к хирургу-ортопеду.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия: необходима осторожность в отношении этого состояния при появлении прогрессирующей головной боли на фоне значительного увеличения массы тела, особенно у девочек с ожирением.

Лечение избыточной массы тела и ожирения у детей

Ожирение является хроническим заболеванием, и его следует лечить с помощью интенсивных и долгосрочных стратегий, обеспечения постоянного медицинского наблюдения и лечения сопутствующих болезней, а также посредством постоянного доступа пациентов к лечению (КАС 9) [9]. Одновременный мониторинг и лечение сопутствующих заболеваний — ключевые компоненты лечения ожирения. Модель лечения хронического заболевания требует, чтобы оно выполнялось с учетом индивидуальных особенностей пациента, влияния семейной и домашней среды, возможностей доступа к здоровой пище и местам для физической активности, а также с учетом других социальных детерминантов здоровья.

Для обеспечения приверженности ребенка и членов его семьи к лечению ожирения рекомендовано использовать мотивационное интервью (МИ) (КАС 10). МИ — это стиль консультирования, ориентированный на пациента, выявляющий и усиливающий собственную мотивацию пациента к изме-

нениям, в отличие от более традиционного подхода, при котором врач только предписывает изменение поведения. МИ помогает семье определить необходимые изменения в поведении, основываясь на том, что родители или ребенок считают важным и достижимым к настоящему моменту. МИ полезно, когда пациент и его семья меняют свои привычки — например, сокращают потребление сахаросодержащих напитков, повышают уровень физической активности и устанавливают новые семейные правила (совместные приемы пищи, гигиена сна и др.). МИ адресовано лицу, ответственному за изменение поведения. Когда пациент находится в дошкольном и младшем школьном возрасте, внимание педиатра направлено на мотивацию родителей. При достижении подросткового возраста появляется необходимость в мотивации самого ребенка, обычно в сочетании с мотивацией родителей.

Интенсивное лечение, направленное на формирование здорового образа жизни (intensive health behavior and lifestyle treatment (IHBLT)), обеспечивает обучение и поддержку семьи в вопросах изменения питания и физической активности. Это способствует коррекции массы тела, нивелированию осложнений и улучшают состояние здоровья в долгосрочной перспективе (KAS 11). Максимальная эффективность метода IHBLT достигается при условии проведения «уроков» по правилам питания, физической активности и изменениям поведения в формате личного общения врача со всей семьей пациента в объеме не менее 26 часов в период 3–12 месяцев. Для повышения приверженности лечению важно обеспечить взаимодействие с членами семьи пациента и их участие в обсуждении необходимого лечения в зависимости от тяжести заболевания. Достаточно частые и продолжительные визиты к врачу необходимы для закрепления новых знаний и привычек.

Метод IHBLT является основой комплексного лечения ожирения и должен выполняться длительное время. По показаниям IHBLT дополняют медикаментозным и хирургическим лечением. IHBLT может осуществляться в форме разнообразных программ в лечебно-профилактических учреждениях или в партнерстве с общественными организациями. Наибольшей доказательной базой обладает использование этого метода при лечении детей в возрасте шести лет и старше.

В качестве поведенческих стратегий формирования здорового образа жизни у детей рассматривают известные подходы с доказанной эффективностью:

- уменьшение потребления сахаросодержащих напитков;
- диету «пищевого светофора»;
- обязательный завтрак;
- физическую активность умеренной и высокой интенсивности не менее 60 минут в день;
- уменьшение времени, проводимого в положении сидя;
- использование видеоигр, требующих физической активности;
- систему «5210» (рекомендации, включающие употребление не менее пяти фруктов и овощей в день, ограничение экранного времени до двух часов, обеспечение физической активности не менее одного часа и исключение (0) сладких напитков);
- достаточную продолжительность сна.

В рекомендациях ААР отсутствуют подробные правила питания для детей с ожирением, представленные в отечественном документе.

Фармакотерапия. Подходы к медикаментозной терапии ожирения у детей, представленные в клинических рекомендациях ААР, совпадают с российскими (KAS 12). Помимо орлистата и лираглутида, у подростков в возрасте 16 лет и старше разрешено применять короткие курсы фентермина. Обсуждается вопрос о возможности медикаментозного лечения ожирения у детей 8–11 лет при наличии жизнеугрожающих осложнений морбидного ожирения.

Бариатрическая хирургия. Морбидное ожирение у детей и подростков сопровождается развитием и прогрессированием многочисленных осложнений, ухудшением состояния здоровья в долгосрочной перспективе и сокращением продолжительности жизни. Консервативные методы лечения при выраженном состоянии часто не приносят желаемого результата. Исследования за последние 20–30 лет демонстрируют безопасность и эффективность хирургического лечения ожирения у подростков в условиях специализированного многопрофильного центра бариатрической хирургии, имеющего опыт работы с пациентами младше 18 лет. В подростковом возрасте обычно выполняют лапароскопическое шунтирование желудка по Ру и вертикальную рукавную гастрэктомию, которые приводят к значительному и устойчивому снижению массы тела и положительной динамике (купированию) коморбидных заболеваний.

Показания к направлению пациента с ожирением на бариатрическое лечение в рекомендациях ААР (KAS 13) являются менее строгими, чем в российских клинических рекомендациях. К ним относятся: ожирение 2-го класса (ИМТ $\geq 120\%$ от 95-го перцентиля, или ИМТ ≥ 35 кг/м²) в сочетании с клинически значимыми осложнениями (сахарный диабет второго типа, идиопатическая внутрисердечная гипертензия, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Блаунта, эпифизеолиз головки бедренной кости, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обструктивное апноэ сна (индекс апноэ/гипноэ > 5), риск кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность), снижение качества жизни, связанное со здоровьем. При наличии ожирения 3-го класса (ИМТ $\geq 140\%$ от 95-го перцентиля, или ИМТ ≥ 40 кг/м²) к бариатрическому хирургу направляют без учета осложнений и коморбидных состояний.

Необходимо подчеркнуть, что решение о проведении бариатрической операции принимает врачебный консилиум в специализированном хирургическом центре.

Комплексное лечение ожирения у детей и подростков. Основные компоненты комплексного подхода к терапии включают лечение патологии согласно модели хронического заболевания, а также диагностику и лечение осложнений. Такое лечение осуществляется педиатрами первичного звена здравоохранения в сотрудничестве с врачами других специальностей, психологами и бариатрическими хирургами. В рамках комплексной терапии предусмотрены: обеспечение длительного наблюдения в амбулаторных условиях; выявление

и мониторинг соматических и психологических осложнений ожирения; обнаружение и коррекция социальных проблем; нестигматизирующий подход к лечению с учетом индивидуальных качеств ребенка и его семьи; МИ для изменения питания, физической активности и поведения с использованием научно обоснованных целей для снижения массы тела и укрепления здоровья; определение целей лечения, не ограниченных коррекцией ИМТ и включающих положительную динамику или купирование осложнений, повышение качества жизни и самооценки пациента; использование методов управления массой тела, которые могут включать не только коррекцию поведения, но и фармакотерапию (бариатрическую хирургию) при наличии показаний; адаптация лечения к изменяющимся потребностям конкретного пациента и его семьи.

Литература/References

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 2021. [Obesity and overweight. WHO newsletter. 2021. (In Russ.)].
2. Howe L.D., Firestone R., Tilling K., Lawlor D.A. Trajectories and transitions in childhood and adolescent obesity. In: Burton-Jeangros C., Cullati S., Sacker A., Blane D., editors. A life course perspective on health trajectories and transitions [Internet]. Cham (CH): Springer, 2015. Chapter 2. PMID: 27683930.
3. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G. et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (5): 351–365.
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 2 (17): 126–135. [Gritinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. On the epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period). *Questions of Practical Pediatrics* 2022; 2 (17): 126–135. (In Russ.)].
5. Morales Camacho W.J., Molina Diaz J.M., Plata Ortiz S. et al. Childhood obesity: aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35: e3203.
6. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Таран Н.Н., Зубович А.И. Течение коморбидной патологии при ожирении у детей. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 24–31. [Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Taran N.N., Zubovich A.I. The course of comorbid pathology in obesity in children. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2022; 1 (17): 24–31. (In Russ.)].
7. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. 2021. [Obesity in Children. *Clinical recommendations.* 2021. (In Russ.)].
8. Hampl S.E., Hassink S.G., Skinner A.C. et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics.* 2023; 151 (2): e2022060640.
9. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Таран Н.Н. и соавт. Эффективность стационарного лечения у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации. Медицинский оппонент. 2021; 1 (13): 57–64. [Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Taran N.N. et al. Effectiveness of inpatient treatment in obese children depending on the duration of hospitalization. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2021; 1 (13): 57–64. (In Russ.)].

Вклад авторов: Е.В. Павловская: разработка дизайна, анализ публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; А.В. Стародубова: редактирование текста рукописи.

Authors contributions: E.V. Pavlovskaya: design development, analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; A.V. Starodubova: editing the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная работа проводилась в рамках выполнения темы государственного задания ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» № FGMF-2022-0005 «Разработка системы диагностики, реабилитации и диетотерапии наиболее распространенных алиментарно-зависимых заболеваний: ожирения, пищевой аллергии, болезней органов кровообращения, пищеварения, эндокринной системы».

Financing. This work was carried out within the framework of the implementation of the topic of the state task of the Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety» № FGMF-2022-0005 «Development of a system of diagnosis, rehabilitation and diet therapy of the most common alimentary-dependent diseases: obesity, food allergies, diseases of the circulatory system, digestion, endocrine system».

Статья поступила: 10.05.2023.

Принята к публикации: 14.06.2023.

Article received: 10.05.2023.

Accepted for publication: 14.06.2023.

Выводы

Таким образом, знакомство с современными зарубежными рекомендациями, посвященными диагностике и лечению ожирения у детей, способствует повышению уровня знаний специалистов в этом направлении. Выявление широкого спектра факторов риска данного заболевания позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей пациента. Предложения консенсуса экспертов ААР по активному выявлению осложнений ожирения могут использоваться в рутинной клинической практике. Приоритет немедикаментозного лечения этого заболевания у детей и формирования навыков здорового образа жизни у пациента и его семьи согласуется с российскими клиническими рекомендациями.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии*. ORCID ID: 0000-0002-4505-397X.

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе*. Профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. ORCID 0000-0001-9262-9233.

* ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское ш., д. 21. Телефон: +7 (499) 613-87-00. E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietotherapy*. ORCID ID: 0000-0002-4505-397X.

Antonina Vladimirovna Starodubova, MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work*. Professor of the Department of Faculty Therapy of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9262-9233.

* Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 21 Kashirskoe shosse, Moscow, 115446. Phone: +7 (499) 613-87-00. E-mail: mailbox@ion.ru.

УДК 616.36-008.5-053.31

Неонатальные желтухи в амбулаторной практике

Д.В. Аксенов^{1, 2}

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

РЕЗЮМЕ. Желтуха является самым распространенным симптомом у новорожденных первых месяцев жизни. Ранняя выписка из родильных домов привела к тому, что задача диагностики и лечения гипербилирубинемии детей легла на участковых педиатров. К сожалению, до сих пор встречаются случаи ядерной желтухи, которой никогда не должно быть. Задержки в диагностике ее патологических причин, таких как атрезия желчных протоков, по-прежнему приводят к летальным исходам. Помня об этом, медицинские работники никогда не должны воспринимать желтуху новорожденных как должное. Ранняя диагностика причин появления этого состояния и правильное консультирование родителей позволяют избежать необоснованной госпитализации в стационар и проводить терапию в амбулаторных условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННОГО, ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ, ФОТОТЕРАПИЯ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, НОВОРОЖДЕННЫЙ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аксенов Д.В. Неонатальные желтухи в амбулаторной практике. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 15–18.

UDC 616.36-008.5-053.31

Neonatal Jaundice in Outpatient Practice

D.V. Aksenov^{1, 2}

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

SUMMARY. Jaundice is the most common symptom in newborns of the first months of life. Early discharge from maternity hospitals led to the fact that the task of diagnosing and treating hyperbilirubinemia of newborns fell on district pediatricians. Unfortunately, there are still cases of nuclear jaundice, which should never be. Delays in the diagnosis of pathological causes of prolonged jaundice, such as bile duct atresia, still lead to fatal outcomes. Healthcare professionals should never take newborn jaundice for granted. Early diagnosis of the causes of jaundice and proper counseling of parents, allows you to avoid unjustified hospitalization in a hospital and conduct therapy on an outpatient basis.

KEYWORDS: NEWBORN JAUNDICE, HYPERBILIRUBINEMIA, PHOTOTHERAPY, BREASTFEEDING, NEWBORN

FOR CITATION: Aksenov D.V. Neonatal jaundice in outpatient practice. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 15–18.

Введение

Ранняя выписка из родильного дома, недостаточное наблюдение за детьми после этого и переход от более расслабленного подхода в терапии доношенного ребенка к такому же у позднего недоношенного — все это вероятные факторы возвращения в клиническую практику ядерной желтухи [1].

Существует значительная корреляция между уровнем билирубина и нарушением слуха у новорожденных при наличии других рисков. Классическая полномасштабная ядерная желтуха сегодня встречается редко, но легкие последствия для мозга могут проявляться клинически в более позднем возрасте в виде отсутствия координации, гипертонуса, умственной отсталости или неспособности к обучению. Эти симптомы иногда вместе называют минимальным повреждением головного мозга [2].

Примерно треть детей, находящихся на грудном вскармливании (ГВ), остаются желтушными после двух недель жизни. И они составляют подавляющее большинство обращений по поводу затяжных желтух [3].

Исключительно грудное вскармливание и гипербилирубинемия тесно связаны [4].

Частые ошибки участковых педиатров при ведении детей с желтухой заключаются в неправильном

консультировании в вопросах ГВ и назначении заменителей грудного молока (ГМ). Хотя верной стратегией в данном случае является регулярное сцеживание с созданием индивидуальных запасов ГМ [5].

В зависимости от времени появления желтухи у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, она делится на два вида:

- гипербилирубинемия недостаточного потребления ГМ;
- желтуху грудного молока (или синдром желтухи ГМ).

Эти типы необходимо различать для выбора правильной тактики ведения пациента.

В табл. 1 представлены признаки, отличающие гипербилирубинемия недостаточного потребления грудного молока от желтухи ГМ.

Для определения необходимости проведения фототерапии новорожденным с гипербилирубинемией существуют специальные центильные таблицы. Они позволяют корректировать тактику, учитывая гестационный возраст и сутки жизни [6]. В последних рекомендациях Американской академии педиатрии данные таблицы расширены до 14 суток жизни, что значительно облегчает работу участковых педиатров (рис. 1).

Для удобства нами было разработано специальное веб-приложение «Билиметр». Оно позволяет

Таблица 1. Отличия гипербилирубинемии недостаточного потребления грудного молока от желтухи грудного молока

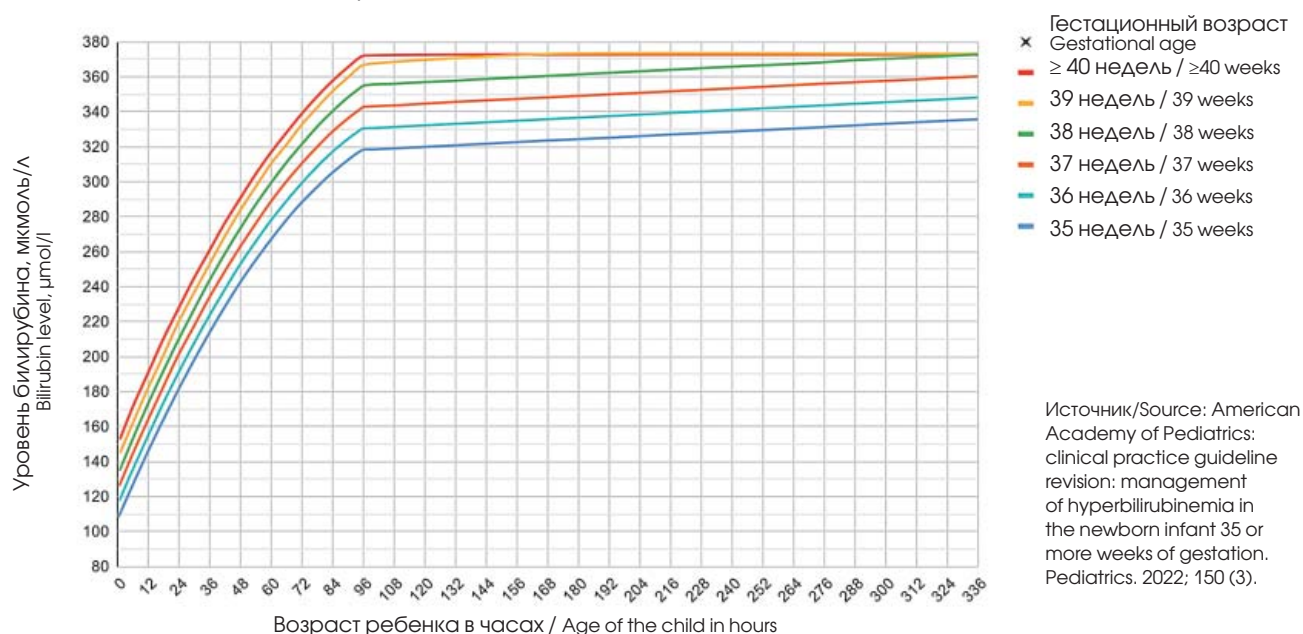
Table 1. Differences between jaundice of insufficient breast milk intake and breast milk jaundice

	Время появления Time of symptom onset	Масса Weight	Стул Intestinal habits	Моча Urine	Клиническая картина Clinical picture
Гипербилирубинемия недостаточного потребления грудного молока Inadequate breast milk intake hyperbilirubinemia	Появляется в возрасте 2–5 дней и проходит к двум неделям Appears at 2–5 days of age and resolves by two weeks	Потеря в весе Weight loss	<5 раз в день черного, коричневого или зеленого цвета <5 times a day, black, brown, or green	<5 раз в день с кристаллами мочевой кислоты (кирпичного цвета) <5 times daily with uric acid crystals (lateritious)	Обычно встречается у детей при сроке гестации < 38 нед. и редко при ≥ 40 нед. Ребенок может быть беспокойным, с трудом успокаиваться между кормлениями или быть сонливым, его трудно разбудить для кормления Usually occurs in children at gestational age < 38 weeks and rarely at ≥ 40 weeks. The baby may be restless, have difficulty in calming down between feedings or be sleepy, it may be difficult to wake up for feedings
Желтуха грудного молока Breast milk jaundice	Начало через 2–5 дней после рождения, может продолжаться до трех месяцев Appears in 2–5 days after birth, can last up to three months	Прибавка в весе ≥ 30 г в день Weight gain ≥ 30 g per day	≥8 раз в день желтого цвета ≥8 times a day, yellow	≥8 раз в день желтого или прозрачного цвета ≥8 times a day, yellow or clear	Ребенок пробуждается для кормления не менее 8–12 раз в день The baby wakes up for feeding at least 8–12 times a day

Источник/Source: Flaherman V.J., Maisels M.J. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol № 22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation — revised 2017. Breastfeed. Med. 2017. 12 (5): 250–257.

Рисунок 1. Критерии проведения фототерапии у детей с непрямой гипербилирубинемией при отсутствии факторов риска нейротоксичности

Figure 1. Criteria for phototherapy in children with indirect hyperbilirubinemia in the absence of neurotoxicity risk factors



облегчить работу практикующего врача и быстро принять решение о необходимости своевременной помощи новорожденному (рис. 2).

Ведение детей с гипербилирубинемией на участке

Для новорожденных, у которых после выписки отмечается повышение общего сывороточного

билирубина выше порога фототерапии, возможно лечение с помощью домашнего фототерапевтического устройства вместо повторной госпитализации [6].

Критерии для проведения домашней фототерапии:

- гестационный возраст ≥ 38 нед.;
- возраст новорожденного ≥ 48 ч;
- клинически стабильный, адекватное кормление;
- нет известных факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии;

Рисунок 2. Веб-приложение «Билиметр»**Figure 2. Web application Bilimeter**

«БИЛИМЕТР»: Показания к фототерапии и ОЗПК при непрямой гипербилирубинемии у новорожденных 35 недель гестации и старше

BILIMETER: Indications for phototherapy and exchange blood transfusion for indirect hyperbilirubinemia in newborns 35 weeks of gestation and older

Используемые данные и авторы / Data and authors used

Данные ребенка / Child's data

Введите дату и время рождения ребенка
Enter the date and time of birth of the baby

Введите дату и время исследования
Enter the date and time of study

Возраст ребенка
Age of the child

Уровень билирубина
Bilirubin level

Альбумин
Albumin

Соотношение билирубин/альбумин
Bilirubin/albumin ratio

Дата и время рождения ребенка
Date and time of birth of the baby

Дата и время исследования
Date and time of study

мкмоль/л
μmol/l

г/л
g/l

Порог для ОЗПК
Threshold for replacement blood transfusion

- Более 0,8 для здорового доношенного ребенка / More than 0,8 for a healthy full-term baby.
- Более 0,71 для больного доношенного ребенка / More than 0,71 for a sick full-term baby.
- Более или равно 0,68 при гестационном возрасте 35–37 нед. + по крайней мере один фактор риска нейротоксичности / More than or equal to 0,68 for gestational age 35–37 weeks + at least one risk factor for neurotoxicity.
- Более 0,4 для больного недоношенного ребенка массой менее 1 250 г / More than 0,4 for a sick preterm baby weighing less than 1 250 g.

Срок гестации/Gestational age

40 недель и более/40 weeks and more.

39 недель/39 weeks.

38 недель/38 weeks.

37 недель/37 weeks.

36 недель/36 weeks.

35 недель/36 weeks.

Риск поражения ЦНС: /Risk of CNS lesions:

Есть/Present

Отсутствует/None

Факторы риска нейротоксичности
Risk factors for neurotoxicity

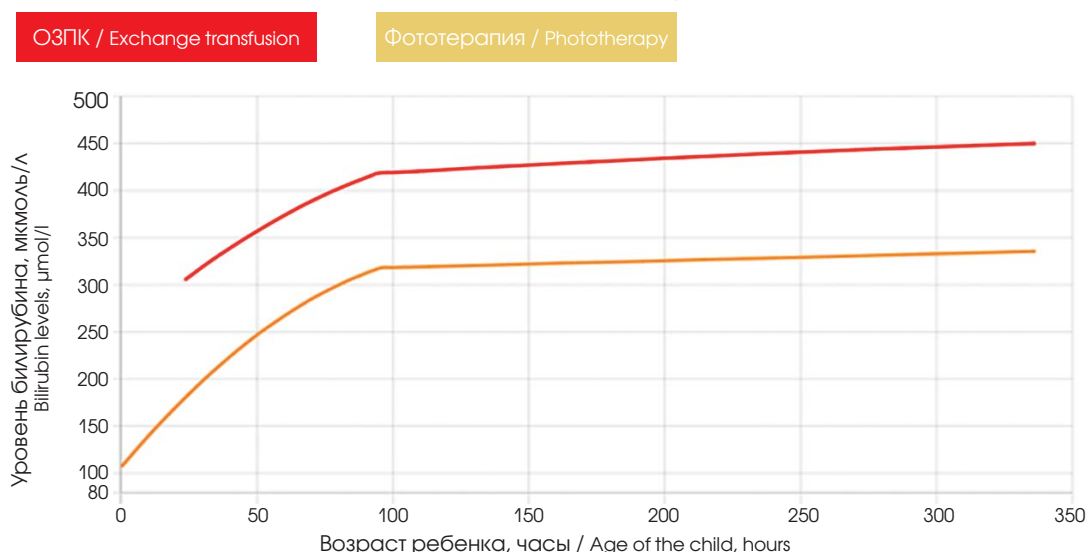
Недоношенность / Prematurity

Гипоальбуминемия 30 г/л / Hypoalbuminemia 30 g/l

Гбн, дефицит Г6ФД, другие состояния, сопровождающиеся гемолизом / Hemolytic disease of newborn, G6PD deficiency and other conditions accompanied by hemolysis

Сепсис / Sepsis

Нестабильное состояние в первые 24 ч жизни / Unstable condition in the first 24 h of life



- ребенок не получал фототерапию в родильном доме;
- концентрация общего билирубина не более чем на 17,1 мкмоль/л выше порога такого лечения;
- устройство для фототерапии будет доступно в домашних условиях без промедления;
- уровень билирубина в крови можно измерять ежедневно.

Алгоритм действия участкового педиатра при выявлении желтухи у новорожденного:

- измерить уровень билирубина транскутанно или лабораторным способом;
- изучить анамнез и данные выписного эпикриза, узнать, производилось ли измерение билирубина в родильном доме;
- исключить гемолиз, если данных в выписке не имеется;
- исключить холестаза (предоставить карту стула новорожденного родителям или объяснить, при

каких изменениях стула нужно срочно обращаться за помощью);

- исключить желтуху недостаточного потребления грудного молока. При грудном вскармливании дать рекомендации родителям;
- в случае отсутствия возможности проведения домашней фототерапии при имеющихся показаниях организовать госпитализацию в стационар.

Выводы

Несмотря на то что гипербилирубинемия — частый симптом у новорожденных, она редко является предвестником серьезного заболевания. Правильный подход к диагностике неонатальных желтух, консультирование по вопросам грудного вскармливания и широкое внедрение домашней фототерапии под контролем врача [7, 8, 9, 10, 11] позволяют избежать необоснованной госпитализации в стационар.

Литература/References

1. Аксенов Д.В., Ризаева О.А., Лукоянова О.Л. и соавт. Желтухи новорожденных: учебное пособие для неонатологов и участковых педиатров. М.: Аксенов Д.В., 2023. 36 с. [Aksenov D.V., Rizaeva O.A., Lukoyanova O.L. et al. Neonatal jaundice: a textbook for neonatologists and district pediatricians. Moscow: Aksenov D.V., 2023. 36 p. (In Russ.).]
2. DeVries L.S., Lary S., Whitelaw A.G. et al. Relationship of serum bilirubin levels and hearing impairment in newborn infants. *Early Hum. Dev.* 1987; 15: 269.
3. Sato H., Uchida T., Toyota K. et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J. Hum. Genet.* 2015; 60 (1): 35–40.
4. Flaherman V.J., Maisels M.J. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol № 22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation — revised. *Breastfeed. Med.* 2017; 12 (5): 250–257.
5. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э. Кормление сцеженным грудным молоком как осознанная необходимость. *Медицинский оппонент.* 2020; 1: 21–29. [Lukoyanova O.L., Borovik T.E. Feeding with expressed breast milk as a conscious necessity. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2020; 1 (9): 21–29 (In Russ.).]
6. American Academy of Pediatrics: clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2022; 150 (3).
7. Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Тейф В.А. и соавт. Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста. *Медицинский оппонент.* 2021; 1 (13): 36–41. [Kiselnikova O.V., Mozhukhina L.I., Teif V.A. et al. Difficulties in diagnosing hyperbilirubinemia in newborns and young children. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2021; 1 (13): 36–41. (In Russ.).]
8. Аксенов Д.В., Тимофеева Л.А., Дегтярев Д.Н. Сравнение результатов инвазивного и неинвазивного способов диагностики гипербилирубинемии у новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2015; 2 (8): 63–67. [Aksenov D.V., Timofeeva L.A., Degtyarev D.N. Comparison of the results of invasive and non-invasive methods of diagnosing hyperbilirubinemia in newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2015; 2 (8): 63–67. (In Russ.).]
9. Maisels M.J., DeRidder J.M., Kring E.A. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J. Perinatol.* 2009; 29: 612–617.
10. Вольнец Г.В., Никитин А.В. Холестатические болезни у детей. М.: Оппонент, 2020. 240 с. [Volynets G.V., Nikitin A.V. Cholestatic diseases in children. Moscow: Opponent, 2020. 240 p. (In Russ.).]
11. Watchko J.F., Spitzer A.R., Clark R.H. Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. *J. Pediatr.* 2017; 188: 280–286.e4.

Вклад автора. Д.В. Аксенов: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Author contribution. D.V. Aksenov: 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. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.04.2023.

Принята к публикации: 08.06.2023.

Article received: 19.04.2023.

Accepted for publication: 08.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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.

* 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_bllsh_rd@mosreg.ru.

AUTHOR 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.

* 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_bllsh_rd@mosreg.ru.

Продукты с лактулозой в питании детей первого года жизни

Е.А. Пырьева^{1,2}, К.М.Н., А.И. Сафронова¹, К.М.Н.

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются вопросы использования лактулозы в диетическом питании детей раннего возраста. Представлены данные, касающиеся мультифункционального влияния этого дисахарида (пребиотическое действие, кишечные функции). Освещены вопросы включения лактулозы в состав адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания. Представлен отечественный и зарубежный опыт использования продуктов, обогащенных данным полисахаридом, у детей первого года жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПИЩЕВАЯ ПРОДУКЦИЯ, ЛАКТУЛОЗА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пырьева Е.А., Сафронова А.И. Продукты с лактулозой в питании детей первого года жизни. *Медицинский оппонент.* 2023; 3 (23): 19–24.

UDC 616.3-008.1-053.2

Foods with Lactulose in the Child of the First Year of Life

Е.А. Pyr'yeva^{1,2}, A.I. Safronova¹

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The article discusses the use of lactulose in the dietary nutrition of young children. Data concerning the multifunctional effect of this disaccharide (prebiotic effect, intestinal functions) are presented. The issues of including lactulose in the composition of adapted milk formulas for artificial feeding are covered. Local and foreign experience of using the products enriched with this polysaccharide in children of the first year of life is presented.

KEYWORDS: CHILDREN, SPECIALIZED FOOD, LACTULOSE

FOR CITATION: Pyr'yeva E.A., Safronova A.I. Foods with lactulose in the child of the first year of life. *Medical Opponent.* 2023; 3 (23): 19–24.

Введение

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ) — одна из самых обсуждаемых проблем педиатрии, имеющая особое значение для детей первых месяцев жизни. Частота ФН ЖКТ среди этой возрастной категории, по данным разных авторов, колеблется от 55 до 75% [1, 2, 3, 4]. Проспективное исследование, проведенное у 2747 младенцев от 0 до 6 месяцев, выявило, что у 78% возникало два (или более) эпизода функциональных расстройств [5].

Согласно новому определению, представленному в 2016 году (Римские критерии IV), ФН ЖКТ трактуются как устойчивый комплекс гастроинтестинальных симптомов. Развивается он из-за комбинаций нарушения моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза (МГ) в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности. Понятие МК включает весь структурно-функциональный комплекс слизистой оболочки, эпителиоциты, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, энтеральную нервную систему, а также пристеночную микрофлору.

Существенный вклад в развитие ФН ЖКТ вносит физиологическая незрелость системы пищеварения (ферментативной, моторной функции

и др.). Обсуждается роль транзитной лактазной недостаточности, на фоне которой развиваются нарушения перистальтики кишечника, особенности гомеостаза интестинальных гормонов (мотилина, грелина), участвующих в регуляции ЖК-функций, а также функционального состояния кишечной микробиоты [6].

Ведущее место в структуре ФН ЖКТ у детей принадлежит запорам, служащим причиной до 25% обращений к детским гастроэнтерологам и до 3% всех амбулаторных обращений [7]. Это нарушения дефекации, которые проявляются в увеличении интервалов между актами по сравнению с индивидуальной физиологической нормой и (или) систематическим недостаточным опорожнением кишечника. Значительно чаще проблема возникает у детей, получающих искусственное вскармливание (ИВ).

Вопрос о том, какие интервалы между дефекациями для детей первого года жизни следует считать физиологичным, однозначно не согласован. Большинство специалистов считает допустимыми колебания в интервале от 32 до 48 часов. При этом высказываются мнения о допустимости 72 часов и более [8].

По данным V. Loening-Bauscke, эффективность и вероятность благоприятного прогноза запоров у маленьких пациентов повышается, если лечение было начато в возрасте до двух лет [9].

Ведущее место в структуре ФН ЖКТ у детей принадлежит запорам, служащим причиной до 25% обращений к детским гастроэнтерологам и до 3% всех амбулаторных обращений



Отсутствие своевременной коррекции сопряжено с формированием как органической патологии ЖКТ, так и внекишечных расстройств.

Наиболее эффективными способами коррекции этого нарушения у детей первого года жизни служат психологическая поддержка семьи и диетологические мероприятия.

Основными задачами диетотерапии запоров является стимуляция двигательной активности кишечника и (или) устранение в нем спастических явлений. К обязательным компонентам такого метода относят обогащение рациона пищевыми волокнами и оптимизацию состояния кишечной микробиоты.

Подходы к диетотерапии определяются видом вскармливания. Так, при естественном исходной задачей является оптимизация питания матери, при искусственном — назначение лечебных смесей. При этом в любом случае первоначально требуется изучить и оптимизировать режим, технику кормления (исключение перекорма, аэрофагии) и оценить возможную роль пищевой непереносимости в развитии клинической симптоматики.

Обоснованным диетологическим подходом к лечению и профилактике запоров у детей, получающих искусственное вскармливание, является использование специализированных смесей с включением пребиотиков. Последние способны оказывать благоприятное влияние на моторику кишечника путем многофункционального воздействия.

Потенциал смесей для детей первого года жизни, обогащенных пребиотиками, был оценен в метаанализе (в соответствии с принципами доказательной медицины) данных исследовательской работы, опубликованных в период с 2011 по 2017 год. Он включил результаты 41 исследования с участием 3 035 здоровых доношенных детей. Авторами использовались различные виды пребиотиков. Это ГОС/ФОС, ГОС, ФОС, ФОС/ГОС/КОС, олигофруктоза с инулином, полидекстроза с ГОС и лактулозой или без лактулозы. Дозы пребиотиков колебались от 0,1 до 0,8 г / 100 мл, продолжительность приема составляла от двух недель до 12 месяцев [10].

Результаты исследования были обобщены Комитетом по питанию ESPGHAN. Проведенный анализ показал снижение рН кала ($p < 0,05$), смягчение его консистенции и достоверно более высокую частоту дефекаций у детей, получавших питание с пребиотиками. На основании

представленных данных Комитетом по питанию ESPGHAN был сделан общий вывод: применение молочных смесей с этими веществами ведет к увеличению частоты стула, улучшению его консистенции, благоприятно влияет на кишечные функции в целом.

К наиболее изученным пребиотикам с доказанной безопасностью относится лактулоза. Это дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, полученный синтетическим путем. Лактулоза не расщепляется в верхних отделах кишечника и, поступая в неизменном виде в его нижние отделы, служит субстратом для роста бифидо- и лактобактерий. В процессе ферментации происходит образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — уксусной, пропионовой, масляной и др., снижается рН кишечного содержимого, стимулируется рост бактериоцинов, подавляется увеличение числа условно-патогенных бактерий (бактероидов, *E. coli*, клостридий). За счет возникающего раздражения рецепторов толстой кишки стимулируется ее двигательная активность. Кроме того, высокая концентрация нерасщепленной лактулозы и органических кислот создает в просвете кишечника высокое осмотическое давление, приводящее к увеличению содержания воды в просвете кишечника. Итогом действия дисахарида служит размягчение каловых масс, увеличение объема кишечного содержимого и стимуляция опорожнения. Таким образом, лактулоза сочетает в себе свойства пребиотика и мягкого осмотического слабительного, что позволяет использовать ее при запорах различного генеза.

Положительное влияние дисахарида на состояние микробиоты, выработку антибактериальных

Подходы к диетотерапии определяются видом вскармливания. Так, при естественном исходной задачей является оптимизация питания матери, при искусственном — назначение лечебных смесей. При этом в любом случае первоначально требуется изучить и оптимизировать режим, технику кормления (исключение перекорма, аэрофагии) и оценить возможную роль пищевой непереносимости в развитии клинической симптоматики



К наиболее изученным пребиотикам с доказанной безопасностью относится лактулоза. Это дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, полученный синтетическим путем. Лактулоза не расщепляется в верхних отделах кишечника и, поступая в неизменном виде в его нижние отделы, служит субстратом для роста бифидо- и лактобактерий



субстанций, противовоспалительное действие молочной кислоты могут объяснить профилактическое действие лактулозы в отношении воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита) [11, 12].

Исследования *in vitro* с участием фекальной микробиоты, направленные на изучение процессов ферментации, показали доминирование бифидобактерий среди микроорганизмов, метаболизирующих дисахарид в кишечнике. По значимости для физиологии хозяина основными конечными продуктами процессов микробной ферментации в толстой кишке являются КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират). КЦЖК влияют на процессы транспорта эпителиальных клеток толстой кишки, передачу энергии в колоноцитах, рост и дифференцировку клеток, печеночный контроль липидного и углеводного обмена [13]. Исследование ферментативной активности различных пребиотиков установило наибольшую активность галактоолигосахаридов и лактулозы в способности к стимуляции образования короткоцепочечных жирных кислот [14].

Пребиотические эффекты дисахаридов характеризуют так называемый пребиотический индекс, представляющий собой увеличение числа микроорганизмов в единице объема содержимого толстой кишки (КОЕ/г) на единицу (г) принятого вещества. По данным отдельных исследований, по величине такого индекса лактулозе принадлежит первое место со значением $4,9 \times 10^8$ [14].

Бифидогенное действие дисахаридов подтверждено в значительном количестве доказательных исследований как на детской, так и на взрослой категории населения. В исследовательских работах с участием детей первых месяцев жизни отмечено 100%-ное восстановление уровня бифидобактерий на фоне вскармливания смесью с лактулозой, сравнимое с действием грудного молока [15]. Позитивные сдвиги в микробиоте сопровождались уменьшением метеоризма, учащением дефекации.

Результаты по выявлению дозозависимого эффекта лактулозы в детском питании противоречивы. Большинство авторов указывает на возможность использования для достижения эффекта даже минимальных доз дисахаридов (1 г/сут). Включение 0,5% лактулозы в смеси для искусственного вскармливания считается достаточным для обеспечения бифидогенного эффекта, а 1% — послабляющего действия [16].

Исследования других авторов свидетельствуют об увеличении относительного количества бифидобактерий и лактобактерий в составе микробиоты кишечника при приеме дисахаридов в количестве 3 г/сут. На фоне такой дозы в течение пяти дней лечения наблюдались повышенный уровень бутирата и снижение содержания жирных кислот с разветвленной цепью в кале. Аналогичные результаты были описаны ранее (2017), когда у здоровых людей, получавших лактулозу по 3 г в день в течение двух недель, отмечен усиленный рост бифидобактерий [17]. При этом более значительное влияние на уровень бифидо-, лактобактерий, КЦЖК выявлено при получении дисахаридов в количестве 5 г/сут.

Эффекты лактулозы изучены в составе неадаптированных молочных продуктов. Включение в питание йогурта, содержащего дисахарид, показало свою результативность при лечении запоров у детей, сравнимую с йогуртом, обогащенным пищевыми волокнами (трансгалактоолигосахариды, инулин, резистентный крахмал) [18].

Физиологические эффекты лактулозы и ее безопасность обеспечили широкое применение дисахаридов при производстве продуктов детского питания. В том числе при изготовлении таких, которые предназначены для детей первых месяцев жизни с нарушениями функционального состояния кишечника.

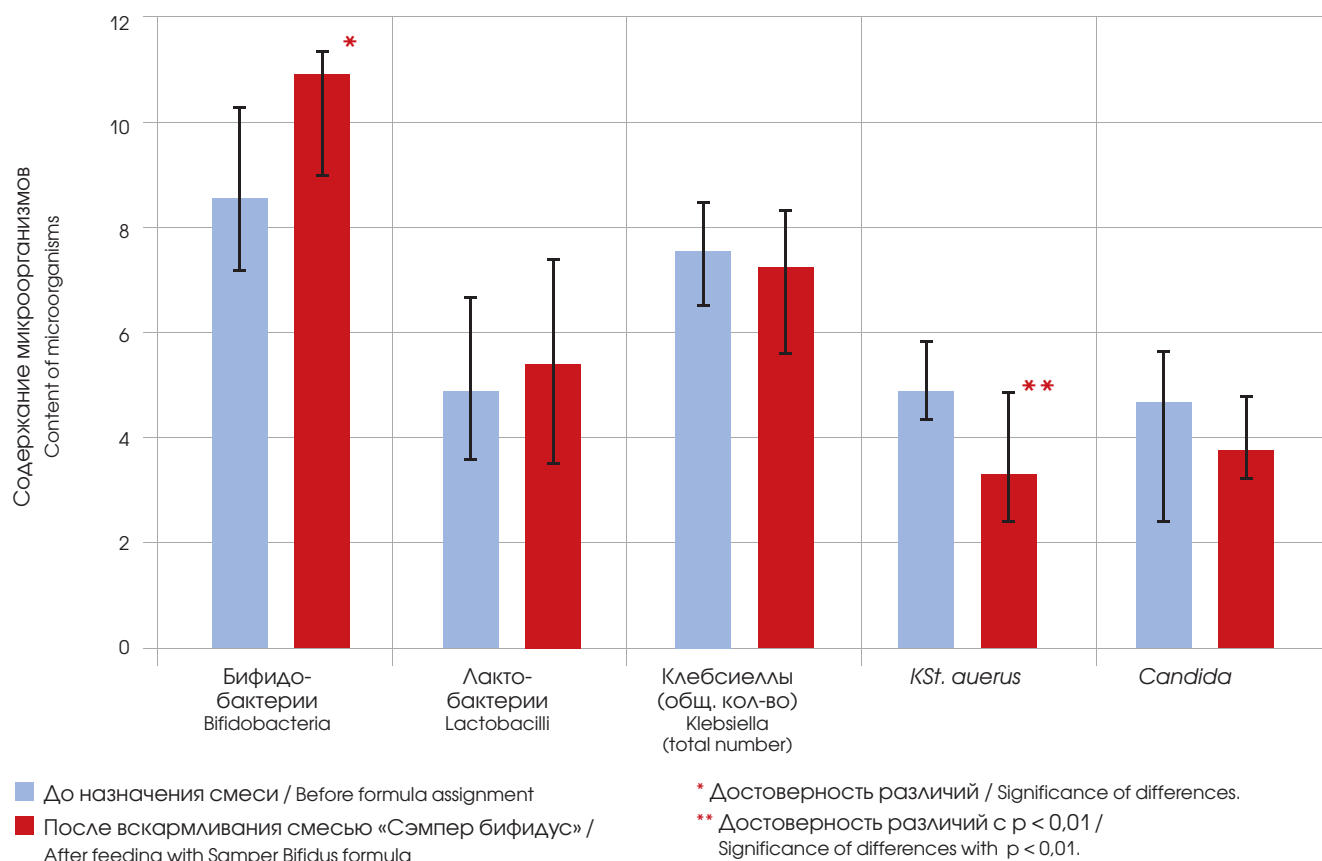
Пищевые продукты с дисахаридом оказывают более мягкое воздействие на ЖКТ по сравнению с монокомпонентными препаратами лактулозы, не сопровождаемая значительным газообразова-

Положительное влияние дисахаридов на состояние микробиоты, выработку антибактериальных субстанций, противовоспалительное действие молочной кислоты могут объяснить профилактическое действие лактулозы в отношении воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита)



Рисунок 1. Состав кишечной микрофлоры у детей до и после вскармливания смесью с лактулозой

Figure 1. Composition of the intestinal microflora in children before and after feeding a formula with lactulose



Результаты клинических испытаний, проведенных в детском отделе НИИ питания РАМН (директор — профессор, академик РАМН В.А. Тутельян, руководитель лаборатории — профессор, академик РАМН И.Я. Конь). / The results of clinical tests conducted at the children's department Research Institute of Nutrition of RAMS (director — Prof., Acad. of RAMS, V.A. Tuteljan, Head of Laboratory — Prof., Acad. of RAMS I.Ya. Kon).

нием. В связи с чем они могут применяться длительное время [19].

Лечебные смеси для организации вскармливания ребенка первого года жизни, содержащие лактулозу, требуют индивидуального подбора дозы и могут сочетаться с адаптированными мо-

лочными смесями до достижения стойкого терапевтического эффекта.

В зарубежной и отечественной практике накоплен многолетний опыт применения смеси Semper Bifidus (TM Semper «Сэмпер бифидус» (Semper Bifidus), производитель — Arla Foods amba Arinco / «Арла Фудс амба Аринко», Дания), содержащей дисахарид, у детей, страдающих запорами.

До настоящего времени продукт остается единственным для вскармливания, содержащей лактулозу, на российском рынке. Лечебный и профилактический эффекты смеси обусловлены содержанием в ее составе дисахарида в количестве 0,9 г на 100 мл, как показали результаты клинических исследований. На вторые — шестые сутки после введения продукта в рацион наблюдалось изменение характера стула (Е.М. Булатова и соавторы, 2004 год) [20]. По данным И.Я. Коня и соавторов (2002), у 10 из 13 детей первого года жизни с функциональными запорами назначение смеси сопровождалось понижением интервалов между актами дефекации до 12 часов, уменьшением метеоризма, сокращением периода натуживания. Было показано достоверное увеличение содержания бифидобактерий в сочетании с уменьшением присутствия *Staphylococcus aureus* (рис. 1) [21].

Интересные данные представлены белорусскими исследователями (В.И. Твардовский и со-

В зарубежной и отечественной практике накоплен многолетний опыт применения смеси Semper Bifidus (TM Semper «Сэмпер бифидус» (Semper Bifidus), производитель — Arla Foods amba Arinco / «Арла Фудс амба Аринко», Дания), содержащей дисахарид, у детей, страдающих запорами



Лечебные смеси для организации вскармливания ребенка первого года жизни, содержащие лактулозу, требуют индивидуального подбора дозы и могут сочетаться с адаптированными молочными смесями до достижения стойкого терапевтического эффекта



авторы, 2005 год), показавшими высокую эффективность смеси «Сэмпер бифидус» в коррекции как запоров (90,9%), так и неустойчивого стула (100%). При этом для получения клинического эффекта у детей с запорами оптимальное количество продукта составило от 250 до 600 мл в сутки (2,25–5,4 г лактулозы) [22].

Противовоспалительное и иммуномоделирующее влияние дисахарида показано для маленьких пациентов, страдающих инфекционным энтероколитом (Е.Р. Мескина и соавторы, 2009 год) [23].

Смеси с лактулозой эффективны в коррекции запоров у детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы (ПП ЦНС). В исследовании с участием 25 новорожденных в возрасте от полутора до трех месяцев (Т.В. Белоусова и соавторы, 2005 год), страдающих ПП ЦНС смешанного генеза, преиму-

щественно в форме гипоксически-ишемической энцефалопатии I–II степени, вскармливание смесью с дисахаридом показало 100%-ный положительный результат в купировании запоров на фоне оптимизации состояния микробиоты кишечника [24].

Новым направлением явилось включение в состав смесей для ИВ комбинации лактулозы и пребиотиков — олигосахаридов (ГОС и ФОС). Исследование эффективности смеси, содержащей дисахарид в количестве 0,45 г / 100 мл и в сочетании с галактоолигосахаридами (0,2 г / 100 мл), проведенное в ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», показало результативность такого подхода.

В работу было включено 40 детей первых месяцев жизни, страдающих запорами. Назначение исследуемой смеси улучшало характер стула в 100% случаев. Таким образом, смеси с меньшим количеством лактулозы и в сочетании с галактоолигосахаридами также эффективны у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (собственные данные, неопубликованные, 2021 год). Указанный подход является более физиологичным; исследование в настоящее время пролонгируется.

Выводы

Таким образом, лактулоза относится к пищевым ингредиентам — пребиотикам с функциональным потенциалом. Многофункциональные эффекты дисахарида позволяют использовать его при организации детского диетического, лечебного и профилактического питания, начиная с первых дней жизни ребенка. Смеси для искусственного вскармливания с включением лактулозы обладают доказанной эффективностью в питании детей, страдающих запорами и нарушениями состояния кишечной микробиоты.

Литература/References

- Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: A population-based prospective study. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37: 432–438.
- Rajindrajith S., Devanarayana N.M. Constipation in children: novel insight into epidemiology pathophysiology and management. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011, January; 17 (1): 35–47.
- Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Российские клинические рекомендации. 2020. [Functional disorders of the digestive organs in children. Russian Clinical Guidelines. 2020. (In Russ.)].
- Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. НИИЦ здоровья детей Минздрава России. М., 2019. 112 с. [Program of feeding optimization in infants on the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. SMRC children's health of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019. 112 p. (In Russ.)].
- Bellaiche M., Oozeer R., Gerardi-Temporel G. et al. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (7): 1276–1282.
- Vandenplas Y., Broekaert I. et al. A consensus report on the management of frequent gastro-intestinal symptoms in < 12 months old infants: regurgitation, colic, constipation, diarrhoea and cow's milk protein allergy: a position paper of the ESPGHAN gastroenterology committee and additional experts. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015.
- Tran D.L., Sintusek P. Functional constipation in children: what physicians should know. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (8): 1261–1288.
- Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014; 58: 258–274.
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment and longterm follow-up. *Gut.* 1993; 34: 1400–1404.
- Skórka A., Pieścik-Lech M., Kołodziej M., Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br. J. Nutr.* 2018; 119 (7): 810–825.

11. Prasad S., Dhiman R.K., Duseja A. et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007; 45: 549–559.
12. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á. et al. Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54 (2): 18.
13. Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *Journal of Applied Microbiology*. 2008; 104: 305–344.
14. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R., Rastall RA. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J. Appl. Microbiol.* 2001; 91 (5): 878–87.
15. Ait-Aissa A., Aïder M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. Practical and critical review. *International Journal of Food Science & Technology*. 2014; 49 (5): 1245–1253.
16. Olano A., Corzo N. Lactulose as a food ingredient. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2009; 89: 1987–1990.
17. Bothe M.K., Maathuis A.J.H., Bellmann S. et al. Dose-dependent prebiotic effect of lactulose in a computer-controlled in vitro model of the human large intestine. *Nutrients*. 2017; 9 (7): 767.
18. Kokke F.T., Scholtens P.A., Alles M.S. et al. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 47: 592–597.
19. Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*. 2019; 59: 100–106.
20. Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В., Ефимов Б.А. и соавт. Пребиотические свойства адаптированной молочной смеси «Сэмпер бифидус»: клиническая оценка у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2002; 1 (1): 39–43. [Sorvacheva T.N., Pashkevich V.V., Efimov B.A. et al. Prebiotic properties of the adapted milk formula Samper Bifidus: clinical evaluation in children of the first year of their life. *Problems of Modern Pediatrics*. 2002; 1 (1): 39–43. (In Russ.)].
21. Булатова Е.М., Ким А.В., Пирцхелав Т.А. и соавт. Эффективность применения молочной смеси, обогащенной лактулозой, у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3 (4): 46–51. [Bulatova E.M., Kim A.V., Pirtskhelava T.A. et al. Effectiveness of using lactulose-enriched formula in children of the first six months of their life. *Modern Pediatrics Issues*. 2004; 3 (4): 46–51. (In Russ.)].
22. Твардовский В.И., Назаренко О.Н., Рожанец А.Н. и соавт. Опыт применения обогащенной лактулозой молочной смеси у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4 (4): 69–74. [Tvardovsky V.I., Nazarenko O.N., Rozhanets A.N. et al. Experience of using lactulose-enriched milk formula in children of the first year of their life. *Modern Pediatrics Issues*. 2005; 4 (4): 69–74. (In Russ.)].
23. Мескина Е.Р., Феклисова Л.В., Ушакова А.Ю. и соавт. Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 4 (8): 63–71. [Meskina Ye.R., Feklisova L.V., Ushakova A.Yu. et al. Therapeutic potential of a functional mixture containing lactulose in children of the first year of their life with enterocolitis infectious and intestinal dysbiosis. *Modern Pediatrics Issues*. 2009; 4 (8): 63–71. (In Russ.)].
24. Белоусова Т.В., Полянкина Л.Б., Ишалина Н.Ю. Подходы к коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. *Вопросы детской диетологии*. 2005; 3 (5): 5–8. [Belousova T.V., Polankina L.B., Ishalina N.Y. Approaches to the correction of functional disorders of the gastrointestinal tract in children with perinatal lesions of the central nervous system. *Child Nutritional Problems*. 2005; 3 (5): 5–8. (In Russ.)].

Вклад авторов. Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. E.A. Pыр'eva, A.I. Safronova: research development, 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственной академии наук на 2022–2024 годы (тема № FGMF-2022–0007).

Financing. This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (№ FGMF-2022–0007).

Статья поступила: 01.05.2023.

Принята к публикации: 12.06.2023.

Article received: 01.05.2023.

Accepted for publication: 12.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пырьева Екатерина Анатольевна, к.м.н., заведующий лабораторией возрастной нутрициологии*. Доцент кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-9110-6753.

Сафронова Адиля Ильгизовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии*. ORCID: 0000-0002-6023-8737.

* ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14.

Телефон: +7 (495) 698-5360.

E-mail: mailbox@ion.ru.

AUTHORS INFORMATION

Pyryeva Ekaterina Anatolyevna, PhD, Head of the Laboratory for Age-relative Nutrition*. Associate Professor, Department of Nutrition and Dietetics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9110-6753.

Safronova Adilya Ilgizovna, PhD, Laboratory for Age-relative Nutrition*. ORCID: 0000-0002-6023-8737.

* Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 109240, Moscow, 2/14 Ustyinsky driveway. Phone: +7 (495) 698-5360. E-mail: mailbox@ion.ru.

УДК 616–056.25

Аллергия к белкам коровьего молока в практике врача-педиатра

Л. М. Гордиенко, к. м. н., доцент, **Л. Ю. Лебедева**, **Д. М. Галактионова**

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ. Цель исследования — изучить факторы риска и особенности клинико-параклинической картины у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока (БКМ) от рождения до трех лет. Риск развития аллергической реакции на БКМ имеет многофакторный характер. Для постановки диагноза педиатр должен учитывать генетическую предрасположенность по атопии и гастроэнтерологической патологии, питание мамы во время беременности, отягощенность медико-биологического анамнеза ребенка, особенности клинико-параклинической картины (гастроинтестинальной, кожной, смешанной). Проведение комплексной терапии, включающей пробиотическую коррекцию, положительно влияет на иммунные механизмы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, КОРОТКОЦЕПОЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ЗОНУЛИН, ПРОБИОТИКИ, ДЕТИ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гордиенко Л. М., Лебедева Л. Ю., Галактионова Д. М. Аллергия к белкам коровьего молока в практике врача-педиатра. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 25–29.

UDC 616–056.25

Allergy to Cow's Milk Proteins in the Practice of a Pediatrician

L. M. Gordienko, L. Y. Lebedeva, D. M. Galaktionova

FSEI HPE «Orenburg State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

SUMMARY. Objective — to study risk factors and features of the clinical and paraclinical picture in children with food allergy to cow's milk proteins (CMP) from birth to 3 years. The risk of developing an allergy to cow's milk proteins is multifactorial. To make a diagnosis, the pediatrician must take into account the genetic predisposition for atopy and gastroenterological pathology, the nutrition of the mother during pregnancy, the burden of the child's medical and biological history, the features of the clinical and paraclinical picture (gastrointestinal, cutaneous, mixed). Conducting complex therapy, including probiotic correction, positively affects the immune mechanisms of the gastrointestinal (GIT) mucosa.

KEYWORDS: COW'S MILK PROTEIN, FOOD ALLERGIES, SHORT CHAIN FATTY ACIDS, ZONULIN, PROBIOTICS, CHILDREN, GASTROINTESTINAL TRACT

FOR CITATION: Gordienko L. M., Lebedeva L. Y., Galaktionova D. M. Allergy to cow's milk proteins in the practice of a pediatrician. Meditsinskiy opponen = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 25–29.

Введение

Белок коровьего молока — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей. В дальнейшем — к пяти годам — примерно у 80% пациентов развивается толерантность. Соответственно, к шести годам заболеваемость снижается до показателя менее 1% [1]. Аллергия к белкам коровьего молока может развиваться как у младенца, находящегося на грудном вскармливании, так и у ребенка, получающего адаптированную молочную смесь.

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсибилизацию. Но наиболее часто это β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин (БСА) и γ -глобулин, а также α - и β -казеины. Наличие сенсибилизации к α -лактальбумину, β -лактоглобулину и БСА является предиктором реакции на термически необработанное молоко [2]. Кроме того, бычий сывороточный альбумин — основной аллерген говядины. В отличие от вышеуказанных белков, казеин является термостабильным. Наличие такой сенсибилизации может свидетельствовать о непереносимости молока в любой форме.

Большое значение в патогенезе аллергии к БКМ у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к раннему чрезмерному поступлению чужеродного белка. Это на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к сенсибилизации к белкам коровьего молока [3]. Происходят повреждение эндотелиального барьера кишечника и развитие эндотелиальной дисфункции. Снижение продукции NO (оксид азота II) значительно уменьшает кровоток в сосудах слизистой, увеличивает проницаемость кишечного барьера, способствует повреждению слизистой оболочки и нарушению ее репарации.

Следует учитывать, что на формирование микробиома кишечника большое влияние оказывает его микробиота и микробиота влагалища матери. Способ родоразрешения опосредованно воздействует на развитие иммунной системы новорожденного. Нельзя исключить, что изменения кишечной микробиоты, связанные с оперативным родоразрешением, оказывают влияние на становление иммунитета новорожденного младенца. Отсутствие колонизации материнской флорой в момент родов может способствовать большему риску развития заболеваний желудочно-кишечного тракта [4].

Рисунок 1. Половая характеристика обследуемых детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока

Figure 1. Sexual characteristics of the examined children with food allergy to cow's milk proteins

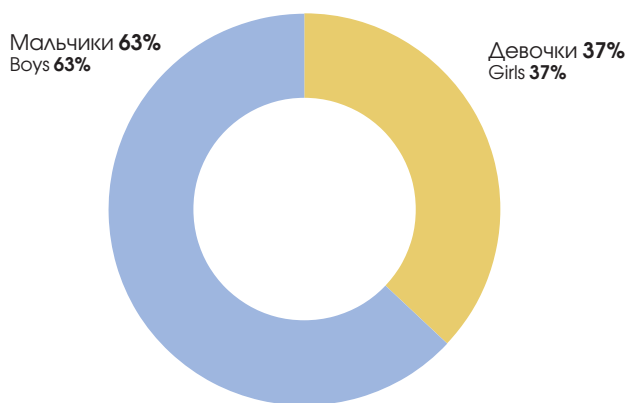


Рисунок 2. Возрастная характеристика обследуемых детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока

Figure 2. Age characteristics of the examined children with food allergy to cow's milk proteins

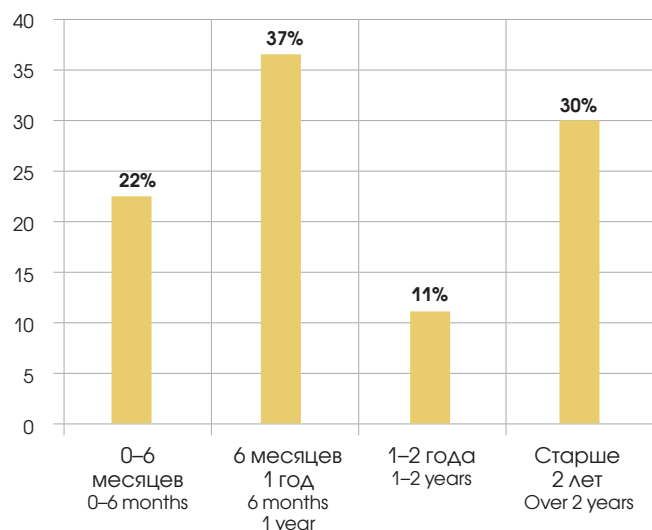
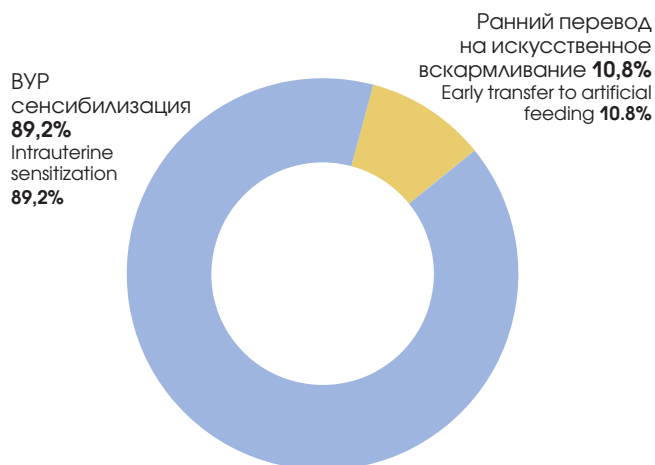


Рисунок 3. Характеристика факторов риска развития пищевой аллергии к белкам коровьего молока

Figure 3. Characteristics of risk factors for the development of food allergy to cow's milk proteins



У детей с аллергией к белкам коровьего молока выявляются признаки повреждения слизистой оболочки кишечника [5]. Для этого проводятся морфологические и цитологические исследования. При морфологическом обследовании выявляются субатрофические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника, выраженная инфильтрация эпителиального слоя лимфоцитами и преобладание соединительнотканного компонента. При цитологическом исследовании обнаруживается клеточная дистрофия различной степени в виде отечности, цитолиза, увеличения и вакуолизации ядра [5].

Доказанными маркерами проницаемости кишечника у детей с аллергией к белкам коровьего молока являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и фекальный зонулин. Человеческий зонулин на сегодняшний день — единственный физиологический посредник, регулирующий проницаемость кишечника [6]. Система зонулина задействована в нескольких функциях, включая регулирование плотных клеточных контактов, ответственных за перемещение жидкости, макромолекул и лейкоцитов через кишечный барьер. Высокие показатели зонулина в копрофильtrate свидетельствуют о повреждении клеточных контактов и повышенной проницаемости кишечника [7, 8, 9].

Цель исследования — изучить факторы риска и особенности клинико-параклинической картины у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока от рождения до трех лет.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (форма № 112, 003/у), протоколов консультаций эксперта — педиатра-гастроэнтеролога на базе ООО «Медгард» (г. Оренбург) за 2022–2023 годы.

Математико-статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы Microsoft Excel 10.0.

Результаты и их обсуждение

Половая характеристика наблюдаемых детей: 17 мальчиков (63%) и 10 девочек (37%) (рис. 1). Девочек и мальчиков соответственно 1 : 1,7. Распределение по возрасту показало следующие результаты: от 0 до 6 месяцев — 22% детей, от шести месяцев до одного года — 37%, от одного года до двух лет — 11% детей, старше двух лет — 30% (рис. 2).

При анализе факторов риска установлено (n = 27), что наряду с отягощенной наследственностью по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (35%) ведущим фактором риска аллергии к белкам коровьего молока является внутриутробная сенсibilизация плода БКМ при питании беременной женщины продуктами (коровье молоко, сметана, творог, кефир, говядина), содержащими данный белок (89,2%) (рис. 3). Также имеет место фактор раннего перевода ребенка на искусственное вскармливание молочными смесями на основе БКМ (10,8%).

Установлено, что в 53% случаев наблюдается хроническая гипоксия плода (крупный плод, маловодие, преждевременные роды). В 12% случаев выявлены интранатальные факторы (вакуумная экстракция плода, родоразрешение путем кесарева сечения) (рис. 4).

В клинической картине установлены особенности в виде таких клинических форм, как гастроинтестинальная (41% случаев), кожная (12%), смешанная (47%) (рис. 5).

Рисунок 4. Характеристика факторов риска развития пищевой аллергии к белкам коровьего молока

Figure 4. Characteristics of risk factors for the development of food allergy to cow's milk proteins

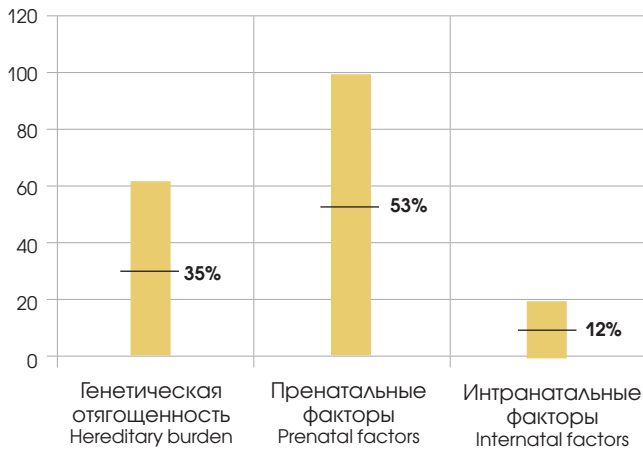


Рисунок 5. Клинические формы пищевой аллергии к белкам коровьего молока

Figure 5. Structure of clinical forms of food allergy to cow's milk proteins

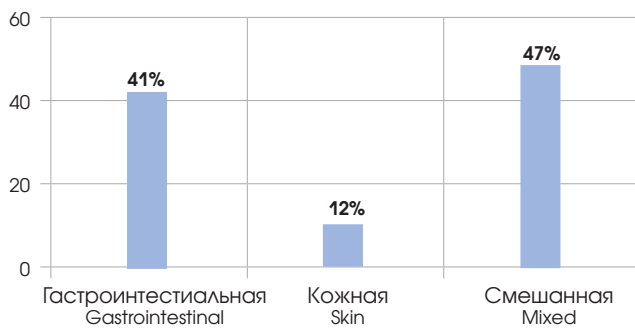
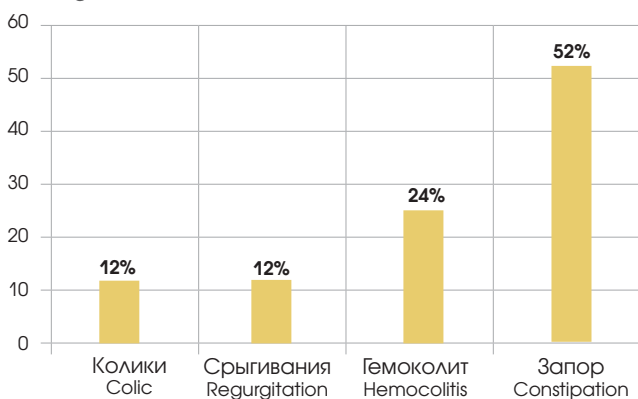


Рисунок 6. Характеристика нозологий гастроинтестинальной формы

Figure 6. Characteristics of nosologies of the gastrointestinal form



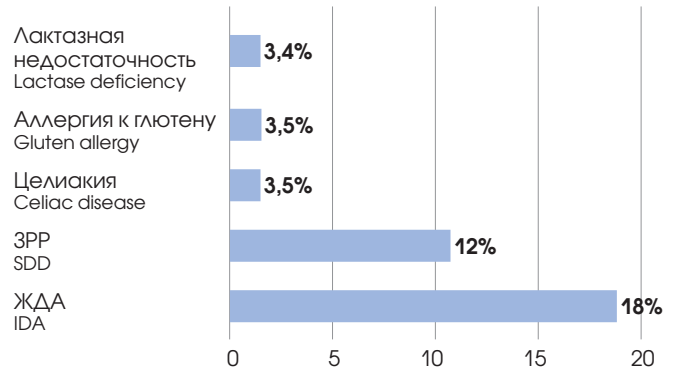
Наиболее частая нозология среди обследуемых детей как проявление гастроинтестинальной формы — запоры, выявленные в 55% случаев. На втором месте — гемоколит (24%), на третьем — младенческие колики (12%) и синдром срыгивания (12%) соответственно (рис. 6).

При анализе коморбидности пищевой аллергии к белкам коровьего молока установлено, что среди группы детей (n = 27) 64% имеют коморбидное состояние. При этом в 18% случаев оно обусловлено же-

Рисунок 7. Характеристика коморбидных состояний детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока

Figure 7. Characteristics of comorbid conditions of children with food allergy to cow's milk proteins

Анализ коморбидности / Comorbidity analysis



лезодифицитной анемией, в 12% случаев — задержкой речевого развития, в 3,5% случаев — целиакией, в 3,5% случаев — аллергией к глютену, а также лактазной недостаточностью, генетически подтвержденной (С/С), — в 3,4% случаев (рис. 7).

При анализе копрограммы обследуемых пациентов (n = 7) в 97% случаев из них выявлено большое содержание слизи в стуле. Среди них в 24% случаев — наличие эритроцитов в кале. Стеаторея выявлена в 23% случаев, а амилорея — в 17% случаев.

При анализе копрофильтратов у детей (n = 27) на показатели уровня зонулина установлен повышенный уровень зонулина у 10 человек (58,8%). Из них повышение уровня зонулина в 2 раза от нормы выявлено в 50% случаев, в 3–4 раза — в 40% случаев, в 10 раз — в 10% случаев (при N = 83 нг/мл) (рис. 8). Анализ полученных данных показал, что у большинства обследуемых детей (58,8%) с пищевой аллергией к белкам коровьего молока имеет место повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника, следовательно, его повышенная проницаемость для чужеродных иммунных агентов.

Метаболиты короткоцепочечных жирных кислот, которые синтезируются микробиомом кишечника, являются связующим звеном между микробиомом, пищевой аллергией и иммунной системой организма. При анализе уровня КЦЖК в копрофильтратах обследуемых пациентов обнаружено, что в 53,7% случаев с пищевой аллергией к белкам коровьего молока КЦЖК находятся в дефиците: при гемоколите — в 82% случаев, при запорах — в 90%. При этом преобладает снижение пропионовой кислоты в 74,4%, уксусной кислоты — в 15,3% случаев, масляной кислоты — в 10,2% (рис. 9).

Нарушение структурно-функционального состояния кишечника у детей при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии сопровождается существенным увеличением содержания кальпротектина в кале. Это свидетельствует о непосредственном участии данного белка в механизмах повреждения желудочно-кишечного тракта.

Высокое содержание кальпротектина в копрофильтратах сохраняется в динамике у детей с аллергией к белкам коровьего молока. При анализе уровня данного маркера у обследуемых пациентов было выявлено его повышение при гемоколите в 40% случаев, при запоре — в 24%.

Рисунок 8. Показатели изменения уровня фекального зонулина

Figure 8. Indicators of changes in the level of fecal zonulin

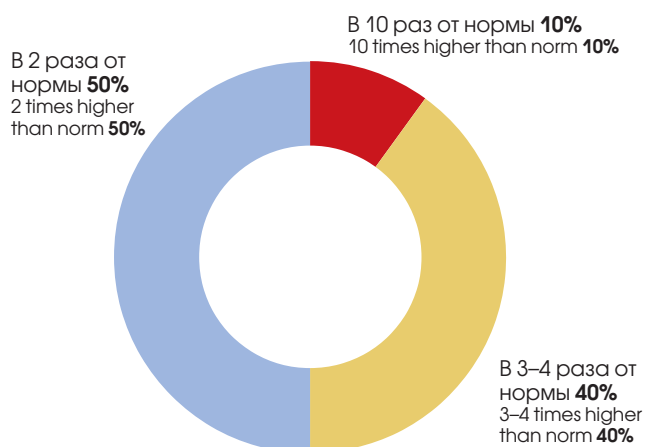


Рисунок 9. Характеристика показателей снижения короткоцепочечных жирных кислот

Figure 9. Characteristics of indicators of reduction of short-chain fatty acids

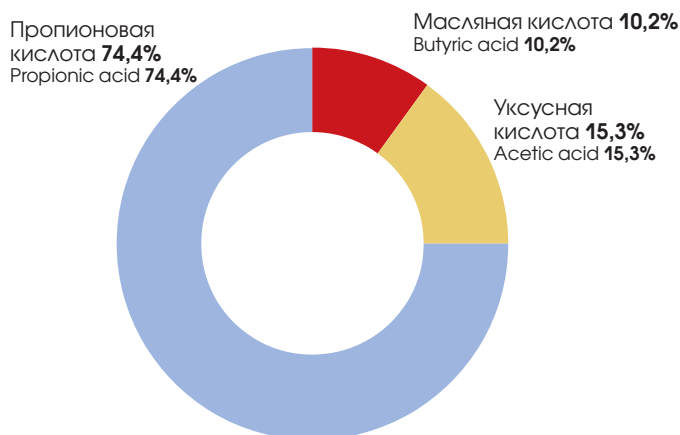


Рисунок 10. Проявление кожного синдрома в виде атопического дерматита (было получено добровольное согласие родителей на размещение фото)

Figure 10. Manifestation of skin syndrome in the form of atopic dermatitis (voluntary parental consent was obtained for posting photos)



Клинический случай: девочка Е., 9 месяцев, с диагнозом «атопический дерматит, младенческая форма средней степени тяжести, рецидивирующее течение. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока. Гастроинтестинальная, кожная форма».

Анамнез жизни: девочка от первой беременности, первых срочных родов путем кесарева сечения. Родилась с массой 4940 г и ростом 55 см (крупный плод). Находится на грудном вскармливании по настоящее время. Растет и развивается по возрасту. Привита по национальному календарю.

Анамнез: дебют заболевания с трех месяцев (мама получала молочные продукты как во время беременности, так и при кормлении грудью) в виде «атопического марша» (кожный, кишечный синдром в виде гемоколита) (рис. 10). Общее состояние — средней степени тяжести из-за кожного (симметричные эритематозные, папуло-везикулезные высыпания на коже лица, грудной клетки, волосистой части головы, конечностях, экссудация с образованием чешуйко-корок) и гастроинтестинального (метеоризм) синдромов.

В течение последнего месяца до обращения впервые к гастроэнтерологу кожный синдром носит рецидивирующий характер. Гастроинтестинальный синдром — в виде гемоколита (по данным копрограммы и визуального осмотра) (рис. 11).

Данные параклинического обследования: зонулин в кале в норме, кальпротектин незначительно повы-

Рисунок 11. Проявление гастроинтестинального синдрома в виде гемоколита (было получено добровольное согласие родителей на размещение фото)

Figure 11. Manifestation of gastrointestinal syndrome in the form of hemocolitis (voluntary parental consent was obtained for posting photos)



шен (84 мкг/г), биохимия кала — дефицит некоторых короткоцепочечных жирных кислот (пропионовая кислота — 0,590 мг/г при N = 1,79 (±0,95 мг/г), масляная кислота — 0,525 мг/г при N = 1,75 (±0,85) мг/г).

В комплексную терапию наряду с элиминационной диетой матери с исключением белка коровьего молока, говядины, глютена включены препараты энтеросорбции (Энтеросгель — по 1/4 дозы 2 раза в день перед едой с 30 мл воды в течение двух недель), пробиотическая коррекция (биогая — по 5 капель 1 раз в день в течение двух недель, бак-сет беби — по 1 саше 1 раз в день в течение двух недель), а также антигистаминные препараты (зиртек — по 5 капель 1 раз на

Рисунок 12. Состояние кожных покровов после лечения (было получено добровольное согласие родителей на размещение фото)



Figure 12. Condition of the skin after treatment (voluntary parental consent was obtained for posting photos)

ночь в течение двух недель). Местно на пораженные участки кожи назначены депантен и адмера.

Данная терапия позволила к четырнадцатому дню (1-й курс) иметь частичную положительную динамику кожного синдрома (более чистые кожные покровы, купирование зуда), к двадцать восьмому дню (2-й курс) — полную ремиссию кожного и гастроинтестинального синдромов (рис. 12).

Особенностями представленного клинического случая являются ранний дебют пищевой аллергии

к белкам коровьего молока и ранняя трансформация в хроническое аллергическое воспаление кожи и желудочно-кишечного тракта с отягощенным медико-биологическим анамнезом и грубым нарушением питания кормящей матери.

Выводы

Риск развития аллергии к белкам коровьего молока имеет многофакторный характер. Для постановки диагноза педиатр должен учитывать генетическую предрасположенность по атопии и гастроэнтерологической патологии, питание мамы во время беременности, отягощенность медико-биологического анамнеза ребенка, особенности клинико-параклинической картины (гастроинтестинальной, кожной, смешанной). Проведение комплексной терапии, включающей пробиотическую коррекцию, положительно влияет на иммунные механизмы слизистой оболочки ЖКТ, а также, взаимодействуя с патогенными микробами, генерирует продукты метаболического обмена. Это приводит к снятию хронического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. 2021, 2022, 2023. Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Food allergy. 2021, 2022, 2023. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].
2. Новик Г.А., Жданов М.В., Зайцева Ю.О., Демидова А.С. Выбор смеси при диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока. Вопросы современной педиатрии. 2021; 3 (20): 223–231. [Novik G.A., Zhdanov M.V., Zaitseva Y.O. et al. Choice of mixture in diet therapy of children with allergy to cow's milk proteins. Questions of modern pediatrics. 2021; 3 (20): 223–231. (In Russ.)].
3. Захарова И.И., Лаврова Т.Е., Стоволосов И.С. Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 2: 17–23. [Zakharova I.I., Lavrova T.E., Stovolosov I.S. Nutritional prophylaxis of allergy to cow's milk proteins in young children. Supplement to the journal Consilium Medicum. 2018; 2: 17–23. (In Russ.)].
4. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и соавт. Г. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023; 1: 25–29. [Dedikova O.V., Zakharova I.N., Kuchina A.E. et al. Formation of infant intestinal microbiota depending on the type of delivery: long-term consequences and correction options. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023; 1: 25–29. (In Russ.)].
5. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь профиля сенсибилизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего
6. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Владивосток, 2020. [Prikhodchenko N.G. Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of allergy to cow's milk protein in children of the first year of life. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Vladivostok, 2020. (In Russ.)].
7. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 1 (66): 31–38. [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker of the increased intestinal permeability syndrome. Russian journal of perinatology and pediatrics 2021; 1 (66): 31–38. (In Russ.)].
8. Zacarias M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. PLoS ONE. 2018; 13: e0200305.
9. Özyurt G., Öztürk Y., Appak Y.Ç. et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. Compr. Psychiatry. 2018; 87: 138–142.

Вклад авторов. Л.М. Гордиенко, Д.М. Галактионова, Л.Ю. Лебедева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.M. Gordienko, D.M. Galaktionova, L.Y. Lebedeva: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.
Статья поступила: 03.05.2023.
Принята к публикации: 08.06.2023.
Article received: 03.05.2023.
Accepted for publication: 08.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Любовь Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии. * ORCID: 0009-0000-6123-3180.
Галактионова Дарья Михайловна, студент группы № 60п педиатрического факультета*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.
Лебедева Любовь Юрьевна, студент группы № 403п педиатрического факультета*. ORCID: 0009-0000-2805-958X.
 * ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.
 Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.
 Телефон: +7 (3532) 77-61-03. E-mail: orgma@esoo.ru.

AUTHORS INFORMATION

Gordienko Lyubov Mikhailovna, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics*. ORCID: 0009-0000-6123-3180.
Galaktionova Daria Mikhailovna, student of group № 60p of the Pediatric Faculty*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.
Lebedeva Lyubov Yurievna, student of group № 403p of the Pediatric Faculty*. ORCID: 0009-0000-2805-958X.
 * Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 460000, Orenburg, st. Sovetskaya, 6. Phone: +7 (3532) 77-61-03. E-mail: orgma@esoo.ru.

УДК 618.13

Комплексный подход в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Эффективность системной терапии протеолитическими энзимами

А.Н. Мгерян, к.м.н., П.Р. Абакарова, к.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают одно из значимых мест в структуре гинекологической заболеваемости. Высокая частота встречаемости ВЗОМТ, особенно у женщин репродуктивного возраста, а также осложнения, возникающие при неэффективной терапии, предполагают поиски более альтернативных методов лечения. Известно, что энзимы являются биологическими катализаторами, участвуют во многих системных процессах и каскадных реакциях, обеспечивают регуляцию иммунной системы организма, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, воспаления, репаративных и обменных процессов. В связи с этим в настоящее время большой интерес вызывает применение комплексных энзимных лекарственных препаратов в комплексной терапии ВЗОМТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА, ВЗОМТ, СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ЭНЗИМЫ, ЭНДОМЕТРИТ, ВОБЭНЗИМ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мгерян А.Н., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Комплексный подход в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Эффективность системной терапии протеолитическими энзимами. *Медицинский оппонент.* 2023; 3 (23): 30–35.

UDC 618.13

Complex Approach in Therapy of Pelvic Inflammatory Diseases. Effectiveness of Systemic Therapy with Proteolytic Enzymes

A.N. Mgeryan, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy (VZOMT) one of the most significant places in the structure of gynecological morbidity. The high incidence of VZOMT, especially in women of reproductive age, as well as complications arising from ineffective therapy suggest the search for more alternative methods of treatment. It is known that enzymes are biological catalysts involved in many systemic processes and cascade reactions, provide regulation of the body's immune system, vascular-platelet hemostasis, inflammation, reparative and metabolic processes. In this regard, the use of enzymes in the complex therapy of VZOMT is currently of great interest. Keywords: inflammatory diseases of the pelvic organs, VZOMT, enzyme therapy, endometritis.

KEYWORDS: INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS, VZOMT, ENZYME THERAPY, ENDOMETRITIS, WOBENZYM

FOR CITATION: Mgeryan A.N., Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. Complex approach in therapy of pelvic inflammatory diseases. Effectiveness of systemic therapy with proteolytic enzymes. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2023; 3 (23): 30–35.

Введение

Одной из медицинских проблем, оказывающих существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин, являются воспалительные заболевания органов малого таза. ВЗОМТ включают эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания [1, 2, 3, 4].

Коды по МКБ-10:

— N70.0 — острый сальпингит и оофорит;

— N70.9 — сальпингит и оофорит неуточненные;
 — N71.0 — острые воспалительные заболевания матки;
 — N71.1 — хронические воспалительные заболевания матки;
 — N71.9 — воспалительная болезнь матки неуточненная;
 — N73.0 — острый параметрит и тазовый целлюлит;
 — N73.1 — хронический параметрит и тазовый целлюлит;

- N73.2 — параметрит и тазовая флегмона неуточненные;
- N73.3 — острый тазовый перитонит у женщин;
- N73.4 — хронический тазовый перитонит у женщин;
- N73.5 — тазовый перитонит у женщин неуточненный;
- N73.8 — другие уточненные воспалительные болезни женских тазовых органов;
- N73.9 — воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные.

ВЗОМТ занимают ведущее место в структуре гинекологических заболеваний и встречаются у 60–65% среди амбулаторных больных и до 30% среди стационарных больных [5]. По данным ВОЗ, за последнее десятилетие число женщин с диагнозом «воспалительные заболевания органов малого таза» увеличилось в 1,5 раза, причем пик заболеваемости приходится на возраст с 17 до 28 лет и четко ассоциирован с сексуальной активностью и отсутствием барьерных методов контрацепции [6, 7].

Рост заболеваемости ВЗОМТ в определенной степени может быть следствием несвоевременной диагностики урогенитальных инфекций, обусловленной их частым субклиническим течением, использованием неадекватных методик лабораторной диагностики и распространенной у пациентов практики самостоятельного лечения. Как правило, такие заболевания развиваются вследствие восходящей инфекции из нижних отделов половых путей. К абсолютным патогенам, участвующим в возникновении ВЗОМТ, относят *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*. При нарушениях в иммунной системе (при иммуносупрессивных состояниях) организма возбудителями являются условно-патогенные (оппортунистические) микробы — облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.* и т. д. [8]. Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противоифекционного иммунитета может способствовать хроническому течению заболеваний и активации аутоиммунных процессов, а также нетипичным клиническим проявлениям в зависимости от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей. В настоящее время роль *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в этиологии ВЗОМТ остается спорной и в сочетании с другими микроорганизмами рассматривается как возможный этиологический фактор воспалительных заболеваний органов малого таза [9, 10].

К основным факторам риска развития ВЗОМТ относятся: молодой возраст (до 25 лет), особенности полового поведения, несколько половых партнеров, частая их смена, наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (ИППП), у пациентки или ее партнера, акушерские и гинекологические операции и внутриматочные диагностические манипуляции, введение внутрима-

точной спирали в течение последних трех недель [11, 12].

Патогенетическим механизмом инфицирования при ВЗОМТ является восходящий (интраканаликулярный) путь, который бывает активным и пассивным. Восходящий путь может осуществляться при фиксации гонококков и хламидий на поверхности двигающихся сперматозоидов или трихомонад. Патогены способны активно транспортироваться через цервикальный канал в полость матки, в трубы и в брюшную полость. Восходящий пассивный путь, возможно, связан с сократительной деятельностью матки и маточных труб под влиянием отрицательного давления при движениях диафрагмы.

Гематогенный (нисходящий) путь распространения инфекций предполагает диссеминацию бактерий из первичного экстрагенитального очага в маточные трубы и яичники. Чаще характерен для туберкулеза половых органов.

Лимфогенный путь распространения инфекции связан с травмой эндометрия в результате гинекологических манипуляций и/или при длительном нахождении ВМК в полости матки [13].

К характерным клиническим симптомам ВЗОМТ относятся: боли внизу живота, диспареуния, дисменорея, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или влагалища при сочетании с острым цервицитом, бактериальным вагинозом или эндометритом, аномальные маточные кровотечения (АМК) по типу межменструальных кровянистых выделений, обильных менструаций, посткоитальных кровотечений, чаще ассоциирующихся с цервицитом и эндометритом. В ряде случаев могут наблюдаться лихорадка (или озноб), дизурия, рвота. Реже у женщин отсутствует какая-либо клиническая симптоматика или отмечаются атипичные симптомы, такие как боль в правом подреберье. Это может быть следствием перигепатита (синдром Фитца — Хью — Куртиса), который часто является результатом хламидийной инфекции [1, 14, 15].

Диагноз устанавливается на основании жалоб пациентки, анамнестических данных, физического обследования, лабораторных и инструментальных результатов. В качестве диагностики возбудителей ИППП рекомендовано использовать только валидированные методики. В настоящее время как способ прямого выявления возбудителя для диагностирования ИППП широко используются высокочувствительные методы амплификации нуклеиновых кислот. Формирование антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных заболеваний, безусловно, значительно ослабляет эффективность стандартных лечебных схем и диктует необходимость поиска альтернативных подходов к терапии ИППП. В последние годы также регистрируется увеличение частоты осложнений ВЗОМТ — женского бесплодия, спаечного процесса, хронической тазовой боли, внематочной беременности, что предположительно связано с несвоевременной диагностикой и терапией [16]. Кроме того, смешанный характер инфекций и высокая частота неконтролируемого многократного использования антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности. В ряде

многоцентровых исследований показано, что все чаще возникающая устойчивость к лекарственным средствам представляет наибольшую сложность в лечении пациенток с различными инфекционными процессами смешанной этиологии [15], что подразумевает поиск альтернативных терапевтических подходов при ВЗОМТ, учитывая этиопатогенетическую особенность данной патологии.

В связи с чем в последние годы с большим успехом совместно с антибиотиками стал широко использоваться метод системной энзимотерапии (СЭТ), основанный на применении Вобэнзима. Энзимы относятся к органическим веществам с ярко выраженными афферентными и/или эфферентными свойствами и находятся в центре функционирования системы гомеостаза. Вобэнзим представляет собой сбалансированную комбинацию протеолитических энзимов растительного (бромелаина и папаина) и животного (трипсин, химотрипсин, липаза, амилаза) происхождения и рутозида.

Исследования

В литературе подробно освещены особенности резорбции перорально назначаемых протеолитических энзимов растительного и животного происхождения, изучено проникновение их интактных (цельных) макромолекул в кровь, образование ими активных комплексов их с антипротеазами плазмы крови, в первую очередь с α 2-макроглобулином (α 2-МГ). В таких комплексах происходит переход α 2-МГ в активную форму и сохранение специфической и неспецифической активности энзимов. Комплексы (протеолитический энзим- α 2-МГ) приобретают новые регуляторные свойства и выполняют важную функцию в процессе острого и хронического воспаления, регулируя уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [17]. В отличие от классических противовоспалительных средств (нестероидные препараты), протеазы не подавляют, а оптимизируют течение процесса воспаления, способствуя регенерации тканей, снижая риск перехода воспалительного процесса в аутоагрессию и хроническое течение [18].

Представляют интерес данные о влиянии протеолитических энзимов, входящих в состав вобэнзима, на концентрацию антибактериальных препаратов в пораженных воспалительным процессом тканях. В том числе в матке, маточных трубах и придатках [19, 20, 21, 22]. Исследования последних лет продемонстрировали, что энзимы, входящие в состав Вобэнзима, способны частично угнетать образование биопленок и усиливать действие на них различных неродственных антибиотиков, а также прерывать передачу факторов резистентности (плазмидных генов) к антибиотикам между бактериями в микробных колониях. При этом они снижают риск развития устойчивости возбудителей к данным препаратам [23, 24, 25]. Сочетанное применение Вобэнзима с антибактериальными средствами повышает антимикробную активность последних, снижает их токсичность и побочное действие (дисбактериоз), в связи с чем СЭТ может рассматривать-

ся как важный компонент бустер-терапии (терапии усиления).

Описаны также основные эффекты системной энзимотерапии в отношении иммунной системы: стимуляция различных иммунных клеток (моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов), повышение фагоцитарной активности; снижение продукции патогенных иммунных комплексов (энзимы повышают клиренс патогенных иммунных комплексов), уменьшение активности системы комплемента, стимулирующей синтез патогенных иммунных комплексов, подавление образования иммунных депозитов в тканях, мобилизация тканевых депозитов ЦИК и др.

Эти и другие данные лежат в основе современных представлений о некоторых системных воздействиях протеолитических энзимов. Накоплен обширный опыт применения комплексных лекарственных препаратов системной энзимотерапии в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в различных областях медицины, в том числе в гинекологии [26, 27].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях получены достоверные данные о повышении эффективности лечения ВЗОМТ при включении Вобэнзима в комплексную терапию. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и переносимость этого ферментного комбинированного препарата в качестве средства, повышающего эффективность курса антибиотикотерапии. В работу включили 56 пациенток с подтвержденным методами лапаро- и пельвиоскопии сальпингоофоритом. Женщины имели болевой синдром и были разделены на две группы, сопоставимые по демографическим характеристикам и гинекологическим параметрам. Первая группа получала антибактериальную терапию (доксциклин по 100 мг в/в два раза в сутки 3 дня, затем 100 мг в/в один раз в сутки) в течение 7 дней и Вобэнзим (по пять таблеток три раза в день в течение 28 дней). Второй группе давали антибиотик (в той же дозе и тем же курсом) и плацебо (по пять таблеток три раза в день в течение 28 дней). Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое превосходство комбинированной терапии с Вобэнзимом по сравнению с плацебо по главному критерию эффективности (балльная оценка сальпингоофорита по Weissenbacher) и отдельным параметрам (температура тела, лейкоцитоз, СОЭ, выделения, болезненность при пальпации (в баллах), напряжение брюшной стенки при пальпации образований придатков). На фоне приема данного препарата главный параметр эффективности снизился с 12,2 исходно до 2,6 в ходе последнего контрольного осмотра, на фоне плацебо — с 11,3 до 7,7 ($p = 7,45 \times 10^{10}$). Такие параметры, как температура тела, СОЭ, балльная оценка сопротивления пальпации в области пальпируемых образований придатков, болезненность при пальпации, влагалищных выделений после терапии, в группе Вобэнзима были достоверно ниже, чем в группе плацебо. Также врачами и пациентами от-

мечена высокая эффективность и безопасность терапии данным препаратом, нежелательных эффектов не наблюдалось [28].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах изучили эффективность и безопасность Вобэнзима в сравнении с диклофенаком, противовоспалительным средством, у 40 пациенток с хроническим сальпингоофоритом, подтвержденным лапароскопией и анамнезом заболевания. Результаты продемонстрировали равную эффективность Вобэнзима и диклофенака по данным лабораторных исследований (СОЭ в баллах, относительное число лейкоцитов, С-реактивный белок в крови), динамики боли при движении, боли при пальпации и симптомов мышечной защиты в конце курса терапии, при отсутствии нежелательных явлений в группе Вобэнзима [29].

Аналогичные результаты получила М.А. Репина с соавторами при изучении влияния системной энзимотерапии на клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки у 64 пациенток, поступивших на стационарное лечение, которые в зависимости от назначенной терапии были разделены на две группы. Так, 29 женщин получали стандартную терапию и 35 — комплексную, включавшую Вобэнзим. Проведенное исследование показало, что включение препарата системной энзимотерапии в комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки значительно ускоряет процесс выздоровления, уменьшает частоту оперативных вмешательств на придатках матки, положительно влияет на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Отмечена также экономическая целесообразность назначения комплексной терапии, включавшей Вобэнзим: снижается продолжительность антибактериального и инфузионного лечения, следовательно, сокращается расход дорогостоящих препаратов и продолжительность нахождения пациентки в стационаре [30].

В исследовании Е.П. Шатуновой и соавторов показано, что включение данного препарата в комплекс стандартной терапии у больных с хроническим серозным воспалением придатков матки в период обострения приводило к существенной положительной динамике клинического течения заболевания и снижению частоты рецидивов. Способствовало нормализации иммунного статуса благодаря уменьшению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α) и повышению уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4, а также профилактике спаечного процесса за счет уменьшения уровня фибронектина, маркера фиброзных осложнений, в плазме крови и перитонеальной жидкости [31].

Положительный клинический эффект (97,6%, снижение риска развития побочных проявлений от антибиотикотерапии, достоверное повышение содержания γ -интерферона и сокращение уровней интерлейкина-1 β и α 2-макроглобулина в сыворотке крови) получен А.А. Хряниным при использовании системной энзимотерапии в комплексных лечебных мероприятиях у больных с ИППП и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [32].

Некоторые исследователи, используя Вобэнзим для оптимизации лечения пациентов с ВЗОМТ, помимо потенцирования антибактериальной терапии, делают акцент на снижении частоты риска развития дисбактериоза по завершении курса антибиотиков (в 6,5 раза); на значительном уменьшении частоты рецидивирования (в 5,5 раза в течение года наблюдения); на росте частоты желанной беременности (в 2,2 раза). Это позволяет предположить оптимизацию процессов пролиферации и репарации инфекционного процесса, приводящую к восстановлению анатомической и функциональной полноценности тканей [33].

Преимущества включения системной энзимотерапии (Вобэнзим) в комплексную терапию при эндометриозе подтверждают данные о нивелировании морфологических признаков хронического воспаления (о чем свидетельствует снижение экспрессии HLA-DR и исчезновение в строме CD16, CD20, NK-лимфоцитов и В-лимфоцитов), наступлении фазы пролиферации и секреторных изменений эндометрия (увеличение экспрессии ER, PR, Ki67). Назначение Вобэнзима после инструментального аборта у пациенток с хроническим эндометритом и неразвивающейся беременностью способствовало не только купированию воспаления, но и нормализации процессов регенерации и дифференцировки клеток эндометрия, что позволило восстановить утраченную функциональ-

Wobenzym®
W Вобэнзим



Вобэнзим® в составе комплексной терапии ВЗОМТ способствует:

- повышению эффективности антибактериальной терапии¹
- снижению частоты рецидивов²
- сохранению репродуктивного здоровья³

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим (рег. номер: П N011530/01-210817). ² Шатунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами. Российский Вестник Акушера-Гинеколога. 2016;16(6):83. ³ Буданов П.В. Оптимизация лечения больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, № 5, 2007.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВРАЧЕЙ СПЕЦИАЛИСТОВ

ную активность эндометрия — регенерацию и рецептивность [34].

Н.И. Кохно и соавторы для оценки эффективности системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин провели ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 118 женщин репродуктивного возраста с диагнозом «воспалительные заболевания органов малого таза». Результаты проведенного исследования показали, что включение Вобэнзима в комплексную терапию обострения ВЗОМТ способствовало статистически более значимому снижению частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией, а также нормализации менструальной функции у всех пациенток, получавших препарат в течение года после лечения. У женщин, планировавших беременность и получавших Вобэнзим, статистически значимо чаще, чем при стандартной терапии, было самопроизвольное зачатие в течение шести месяцев после окончания этиотропной терапии (ОР 0,18, 95% ДИ: 0,07–0,45, $p = 0,0003$) [35].

В резолюции Совета экспертов «Перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии» (2022) отмечено, что СЭТ необходимо рассматривать как патогенетически обоснованный компонент в комплексной терапии ВЗОМТ, позволяющей уменьшить длительность и выраженность симптомов благодаря доказанным иммуномодулирующему, фибринолитическому, антиагрегантному свойствам. При использовании препаратов для системной энзимотерапии происходит сокращение сроков всех стадий репаративной регенерации на фоне существенного уменьшения воспалительной реакции [18].

Выводы

Таким образом, применение системных энзимов (Вобэнзима) в комплексной терапии ВЗОМТ является обоснованным, повышающим эффективность антибактериального лечения. Использование данного препарата способствует снижению рецидивов заболевания и восстановлению репродуктивного здоровья женщины.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021. [Clinical guidelines. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. 2021. (In Russ.)].
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted diseases treatment guidelines. 2015.
3. Rossi J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. 2017.
4. The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Pelvic inflammatory disease. Guideline. 2019.
5. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Мухамбеталиева Д.Д. Вульвовагинальные инфекции и женское здоровье. Эффективная фармакотерапия. 2020; 7 (16): 40–46. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Mukhambetalieva D.D. Vulvovaginal infections and women's health. Efficient Pharmacotherapy. 2020; 7 (16): 40–46. (In Russ.)].
6. Boeke A.J. The risk of pelvic inflammatory disease with urogenital infection with Chlamydia trachomatis. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2015; 16 (149): 878–84.
7. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Гинекология. Национальное руководство. 2017. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Gynecology. National manual. 2017. (In Russ.)].
8. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections — Management and treatment of specific syndromes — Pelvic Inflammatory Disease (PID). 2016.
9. De Carvalho N.S., Palú G., Witkin S.S. Mycoplasma genitalium, a stealth female reproductive tract. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019.
10. Tamarelle J., Thiébaud A.C.M., de Barbeyrac B. et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2019; 25 (1): 35–47.
11. Kapustian V., Namazov A., Yaakov O. et al. Is intrauterine device a risk factor for failure of conservative management in patients with tubo-ovarian abscess? An observational retrospective study. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297 (5): 1201–1204.
12. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. 2017.
13. Путинцева О.Г., Веревкина Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. Учебное пособие. Благовещенск, 2017. 202 с. [Putintseva O.G., Verevkina E.V. Pelvic inflammatory diseases. Study guide. Blagoveshchensk, 2017. 202 p. (In Russ.)].
14. Rossi J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Pelvic inflammatory disease. Guideline. 2019.
15. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Sex. Transm. Infect. 2019; 95 (1): 21–27.
16. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Медицинский совет. 2018; 7: 40–44. [Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgerian A.N. Treatment aspects of pelvic inflammatory diseases. Medical Council. 2018; 7: 40–44. (In Russ.)].
17. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2012; 4 (1): 10–27.
18. Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В. и соавт. Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6: 1–8. [Dobrokhotova Yu.E., Khryanin A.A., Shikh E.V. et al. Expert Council: promising directions of systemic enzyme therapy in gynecology. RMZH. Mother and Child. 2023; 6: 1–8. (In Russ.)].
19. Гостищев В.К. Энзимотерапия неспецифической хирургической инфекции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. М., 1972. [Gostishev V.K. Enzyme therapy of nonspecific surgical infection. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 1972. (In Russ.)].

20. Luerti M., Vignali M. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1978; 4 (1): 45–48.
21. Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие.* 2007; 5: 36–41. [Tkachuk V.N., Lukyanov A.E., Noskov N.Y. Systemic enzyme therapy in complex treatment of patients with chronic prostatitis. *Medical profession.* 2007; 5: 36–41. (In Russ.)].
22. Bodi T. Effect of laxatives on the gastric pH and proteolysis. *Patol. Med.* 1968.
23. Тец В.В., Стернин Ю.И. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках. *Антибиотики и химиотерапия.* 2009; 9–10 (54): 3–5. [Tetz V.V., Sternin Y.I. Effect of exogenous proteolytic enzymes on plasmid gene transfer in mixed bacterial biofilms. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2009; 9–10 (54): 3–5. (In Russ.)].
24. Khryanin A.A. Microbial biofilms: modern concepts. *Antibiotics and chemotherapy.* 2020; 65 (5–6): 70–77.
25. Tets V.V., Knorrin G.Yu., Artemenko N.K. et al. Influence of exogenous proteolytic enzymes on bacteria. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2004; 49 (12): 9–13.
26. Вольф М., Рансбергер К. Лечение ферментами. М.: Мир, 1976. 240 с. [Wolf M., Ransberger K. *Treatment with enzymes.* Moscow: Mir, 1976. 240 p. (In Russ.)].
27. Айламазян Э.К. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии. СПб., 2012. 36 с. [Ailamazyan E.K. *Systemic enzyme therapy in obstetrics and gynecology.* St. Petersburg, 2012. 36 p. (In Russ.)].
28. Dittmar F.-W., Weissenbacher E.R. Therapy of adnexitis — enhancement of the basic antibiotic therapy with hydrolytic enzymes. *Int. J. Exp. Clin. Chemotherapy.* 1992; 5 (2): 73–81.
29. Friedrich F. Therapie der chronischen Adnexitis: Diclofenac oder Enzyme? *Der Allgemeinarzt.* 1993; 17: 10611–1064.
30. Репина М.А., Крылова Н.Ю., Митченко Г.В. и соавт. Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных образований придатков матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2002; 1 (51): 46–52. [Repina M.A., Krylova N.Y., Mitchenko G.V., et al. Importance of systemic enzyme therapy in complex treatment of purulent-inflammatory formations of uterine appendages. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2002; 1 (51): 46–52. (In Russ.)].
31. Шатунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингофоритами. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 6: 83. [Shatunova E.P., Lineva O.I., Kaganova M.A. Immune profile and optimization of treatment of patients with chronic salpingoophoritis. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2016; 6: 83. (In Russ.)].
32. Хрянин А.А. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза — стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии. *Medicine (Almaty).* 2017; 1: 32–40. [Khryanin A.A. Chronic pelvic inflammatory diseases — strategy for achieving long-term remission and rational approach to therapy. *Medicine (Almaty).* 2017; 1: 32–40. (In Russ.)].
33. Буданов П.В. Оптимизация лечения больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; 5: 14–19 [Budanov P.V. Optimization of treatment of patients with inflammatory diseases of uterine appendages. *Efficient pharmacotherapy in obstetrics and gynecology.* 2007; 5: 14–19. (In Russ.)].
34. Ордянец И.М., Коган Е.А., Барабашева С.С. и соавт. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020; 12: 186–193. [Ordiyants I.M., Kogan E.A., Varabasheva S.S. et al. Possibilities of systemic enzyme therapy of chronic endometritis after non-developing pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 12: 186–193. (In Russ.)].
35. Кожно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2022; 12: 186–193. [Kokhno N.I., Gorshkova O.V., Molodtsova L. Yu. Efficiency of systemic enzyme therapy in complex treatment of pelvic inflammatory diseases in women. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 12: 186–193. (In Russ.)].

Вклад авторов. А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская: разработка идеи исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка материалов, написание текста, редактирование текста.

Authors contributions. A.N. Mgeryan, P.R. Abakarova, V.N. Prilepskaya: development of the research idea, review of publications on the topic of the article, processing of materials, writing the text, editing the text.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 25.05.2023.

Принята к публикации: 30.06.2023.

Article received: 25.05.2023.

Accepted for publication: 30.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., научный сотрудник, врач — акушер-гинеколог*.

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник, врач — акушер-гинеколог*.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-поликлинического отделения*.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Mgeryan Anna Nersesovna, PhD, Research Associate, Obstetrician-Gynecologist*.

Abakarova Patimat Rapiyeva, PhD, Researcher, Obstetrician-Gynecologist*.

Prilepskaya Vera Nikolayevna, MD, PhD, Full Professor, Honored Scientist, Head of the Scientific and Polyclinic Department*.

* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 615.246.2

Выбор энтеросорбента в практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения

Л.М. Гордиенко, к.м.н., доцент, А.А. Вялкова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Д.М. Галактионова, Л.С. Фарманян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ. Энтеросорбция — один из самых безопасных и эффективных методов выведения веществ при пероральном приеме препаратов, способных поглощать различные токсические вещества эндогенного и экзогенного происхождения в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не вступая с ними в химические реакции. Доказана высокая эффективность дезинтоксикационной терапии в комплексном лечении различных заболеваний у детского населения. Благодаря избирательной адсорбции энтеросорбентами у маленьких детей нормализуются процессы пищеварения, значительно улучшается состояние слизистой оболочки кишечника, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы, снижается активность аллергического воспаления. Все это способствует купированию клинических симптомов и улучшению прогноза заболевания. Безопасность и простота применения, возможность комбинирования с другими препаратами позволяют индивидуализировать данный метод, избежать побочных эффектов терапии и добиться эффективности лечения при сокращении его продолжительности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЭНТЕРОСОРБЕНТ, ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА ПОЛИГИДРАТ, ПИЩЕВАРИЕ, АЛЛЕРГИЯ, ДЕТОКСИКАЦИЯ, АБСОРБЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гордиенко Л.М., Вялкова А.А., Галактионова Д.М., Фарманян Л.С. Выбор энтеросорбента в практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 36–41.

UDC 615.246.2

Enterosorbent in the Practice of a Pediatric Primary Health Care

L.M. Gordienko, A.A. Vyalkova, D.M. Galaktionova, L.S. Farmanyen

FSEI HPE «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

SUMMARY. Enterosorption is one of the safest and most effective methods of excretion, oral administration of drugs capable of absorbing various toxic substances of endogenous and exogenous origin in the lumen of the gastrointestinal tract without entering into chemical reactions with them. High efficiency of detoxification therapy in the complex treatment of various diseases in children has been proved. Due to selective adsorption by enterosorbents, children normalize digestive processes, significantly improve the condition of the intestinal mucosa, gastrointestinal tract, immune system, reduce the activity of allergic inflammation, which helps to eliminate clinical symptoms and improve the disease prognosis. Safety and ease of use, the possibility of combining with other drugs allows to individualize the method of treatment, avoid the side effects of therapy and achieve effective treatment while reducing its duration.

KEYWORDS: CHILDREN, ENTEROSORBENT, POLYMETHYLSILOXANE POLYHYDRATE, DIGESTION, ALLERGY, DETOXIFICATION, ABSORPTION

FOR CITATION: Gordienko L.M., Vyalkova A.A., Galaktionova D.M., Farmanyen L.S. Enterosorbent in the practice of a pediatric primary health care. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 36–41.

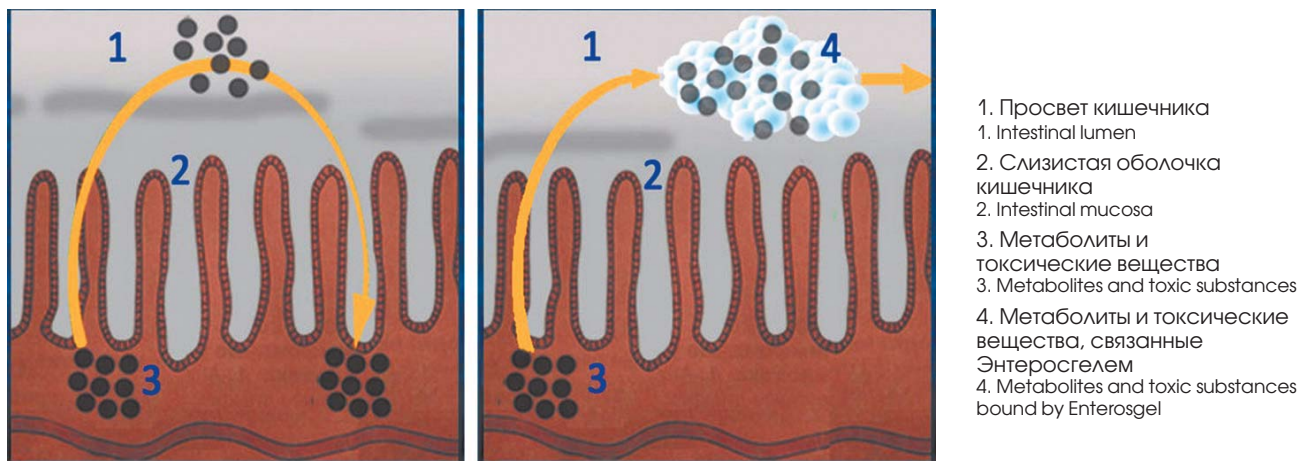
Введение

Использование энтеросорбентов в медицине известно с древнейших времен. В медицинских трактатах приводятся данные о применении древесного угля, древесной золы, глины на Востоке, в Древней Руси, Древнем Египте, Греции, Индии при различных отравлениях, лечении желтухи, диареи, дизентерии и других заболеваний. Авиценна в своих трудах впервые предложил использовать метод энтеросорбции как в лечебных, так и в профилактических целях. Так, адсорбенты на основе лигнина нашли широкое применение для лечения военнослужащих от диспепсии. Также эти препараты довольно успешно использовались после чернобыльской катастрофы в зоне радиоактивного загрязнения. До настоящего времени энтеросорбенты прошли испытания для лечения большого количества заболеваний и их осложнений [1]. Сегодня полиметилсилоксана полигидрат (ПМСПП) чаще всего ис-

пользуется в практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения.

Интоксикация является нерешенной проблемой терапии различных заболеваний. Значительная часть детей (как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе оказания медицинской помощи) сталкиваются с синдромом интоксикации различной степени тяжести. При этом инвазивные способы детоксикации не всегда доступны. Выход из сложившейся ситуации видится в применении энтеросорбции как наиболее простого и доступного метода детоксикации (рис. 1). Совершенно иные возможности открылись при появлении полиметилсилоксана полигидрата — кремнийорганического энтеросорбента.

Уникальные свойства ПМСПП обусловлены его гелевидной структурой. Размеры пор позволяют препарату не сорбировать микроэлементы и витамины. Благодаря гелевидной структуре не травмируется слизистая оболочка, что дает возможность применять его и при эрозивно-язвенных процес-

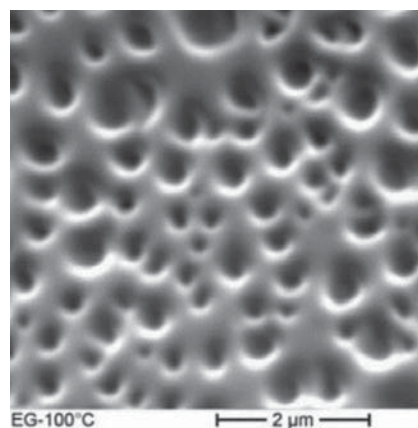
Рисунок 1. Детоксикация кишечника с помощью Энтеросгеля**Figure 1.** Intestinal detoxification with Enterosgel

сах [2]. Пероральный путь введения этих препаратов наиболее эффективен, т. к. процесс сорбции начинается в желудке и завершается в тонкой кишке. Путем связывания токсических веществ в просвете кишечника энтеросорбенты прерывают процессы их резорбции [3].

Особенности применения

Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) — оригинальный кремнийорганический лекарственный препарат, предназначенный для выведения из организма токсических веществ, коррекции микробиоты кишечника, восстановления эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Средство отличается высокой биосовместимостью и практически не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) — оригинальный кремнийорганический лекарственный препарат, предназначенный для выведения из организма токсических веществ, коррекции микробиоты кишечника, восстановления эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Средство отличается высокой биосовместимостью и практически не имеет побочных эффектов и противопоказаний

Рисунок 2. Поры Энтеросгеля**Figure 2.** Enterosgel pores**Свойства**

1. Сорбционно-детоксикационное действие. Существуют два механизма связывающей активности полиметилсилоксана полигидрата: молекулярная адсорбция и соосаждение в геле. Препарат имеет пористую глобулярную структуру (подобно губке) с определенным набором пор (рис. 2), размер которых (в основном мезопоры) позволяет адсорбировать средномолекулярные токсические метаболиты (с молекулярной массой 70–1000 Da) — билирубин, холестерин, мочевины, креатинин.

Благодаря пористой структуре ПМСПГ обеспечивает поглотительные способности по механизму молекулярной адсорбции и позволяет адсорбировать средномолекулярные токсичные вещества и метаболиты. По механизму соосаждения препарат способен к связыванию высокомолекулярных соединений, включая различные медиаторы, ферменты, бактериальный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС). Положительные действия обуславливают целый ряд «дистантных» (внекишечных) эффектов, которые наблюдаются в случае применения энтеросорбента при различных патологических состояниях: подавление процессов перекисного окисления липидов, уменьшение содержания циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов (снижение выраженности

системной воспалительной реакции), активизацию детоксикационной и синтетической функций печени, улучшение функции почек, повышение регенеративного потенциала.

2. ПМСПП — кремнийорганическое соединение. имеет глобулярную структуру. На поверхности глобул находятся метильные и гидроксильные группы. Количество метильных групп преобладает, что обеспечивает гидрофобность ПМСПП. Выраженная гидрофобность поверхности ПМСПП обеспечивает безопасность препарата.

3. Взаимодействие с кишечной микрофлорой. Препарат связывает и выводит патогенные микроорганизмы из ЖКТ, продукты их жизнедеятельности и распада. Адгезии подвергаются грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода *Candida*.

4. Полиметилсилоксана полигидрат улучшает состояние слизистой оболочки ЖКТ.

5. ПМСПП создает условия для качественной регенерации эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника. В просвете последнего увеличивается уровень sIgA, отвечающего за местную защиту и предохранение слизистых поверхностей от проникновения микроорганизмов. Подавляет эндотоксиновую агрессию. Применение Энтеросгеля уменьшает уровень бактериального эндотоксина (ЛПС). Доказано, что включение неинвазивных методов эффективной терапии с использованием энтеросорбентов в уже принятые и широко применяющиеся схемы терапии позволяет повысить эффективность проводимого лечения [4, 5].

Функциональные расстройства пищеварения у детей

Заболевания у детей раннего возраста, сопровождающиеся диареей и/или рвотой, — серьезная проблема для здоровья на протяжении всей истории человечества. До появления современной медицины тяжелая диарея у младенцев часто приводила к летальному исходу, а вспышки болезней быстро распространялись, затрагивая большие группы населения. В настоящее время, несмотря на успех пероральной и внутривенной регидратационной терапии, заболевания с диарейным синдромом остаются серьезной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно среди детей раннего возраста. По данным метаанализа, установлено, что в 2015 году от диарейных болезней умерли 577 тыс. детей младше пяти лет. Диарея определяется как увеличение числа и количества дефекаций или наличие более жидкого стула, чем обычно для пациента. Острая диарея фиксируется в случае, если она длится менее трех недель. Если она продолжается более трех недель, то считается хронической.

Для быстрого купирования диареи у маленьких детей для нивелирования и/или предупреждения обезвоживания, кроме патогенетической терапии, более 30 лет чаще всего используется полиметилсилоксана полигидрат. Препарат отличается высокой сорбционной емкостью (150 м²/г) и избирательным действием в отношении средних молекул. Энтеросгель способствует улучшению мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усилению действия щелочной фосфатазы и увеличению количества внутриклеточ-

В настоящее время, несмотря на успех пероральной и внутривенной регидратационной терапии, заболевания с диарейным синдромом остаются серьезной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно среди детей раннего возраста. По данным метаанализа, установлено, что в 2015 году от диарейных болезней умерли 577 тыс. детей младше 5 лет



ных везикул в эпителиоцитах. Препарат нормализует морфофункциональные характеристики эпителия тонкой кишки, уменьшает степень колонизации инфекционными агентами ее просвета и вызывает уничтожение некоторых адсорбированных бактерий, оказывая при этом более выраженный терапевтический эффект по сравнению с другими энтеросорбентами. Энтеросгель вызывает интерес именно в силу своей высокой эффективности действия, что обусловлено инновационной структурой кремнийорганической матрицы — «молекулярной губкой» [6].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей, наблюдаемых врачами первичного звена здравоохранения.

Установлено, что препарат безопасен и эффективен для лечения основных симптомов СРК с диареей. Несмотря на то что основное действие средства направлено на консистенцию стула, он способствует устранению общих симптомов и улучшению качества жизни маленького пациента в возрасте старше четырех лет и потенциально может стать действенной альтернативой немногочисленным вариантам терапии, доступным в настоящее время для пациентов с этим заболеванием [7].

Обсеменение пищеварительной системы различными микроорганизмами

Методом электронной микроскопии была изучена адгезия микробных клеток стандартных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и грибов рода *Candida* на кремнийорганическом сорбенте (ПМСПП). Было показано, что адгезия микроорганизмов сопровождается их деструкцией. На основании экспериментальных данных высказаны предположения о механизме взаимодействия ПМСПП с грамположи-

тельными и грамотрицательными микроорганизмами, а также с грибами рода *Candida*. Полиметилсилоксана полигидрат обладает способностью удалять стафилококковые энтеротоксины типов А и В из биологических субстратов более чем на 50% и существенно уменьшать рост стафилококков [8, 9].

Эффективность энтеросорбентов (Энтеросгеля и активированного угля) была изучена в экспериментах на белых крысах, зараженных мало вирулентным штаммом *Salmonella typhimurium* № 79. Как показано в данном исследовании, применение сорбентов нормализует морфофункциональные характеристики эпителия тонкой кишки и снижает степень колонизации сальмонеллами пристеночного слоя в ее просвете, вызывая уничтожение части адсорбированных бактерий [10].

Авторским коллективом на практике доказано, что полиметилсилоксана полигидрат благоприятно влияет на пациента со стенозом пищевода. Было обследовано 110 человек, лечившихся консервативно по поводу рубцового стеноза пищевода, включая расширение на струне. Пациентов разделили на три группы: группу контроля (n = 35), тех, кто получал адьювант SUMS-1 (n = 38), и тех, кто принимал Энтеросгель (n = 37).

По данным электронной микроскопии, энтеросорбенты делают слизистую оболочку пищевода более плотной за счет уменьшения интерстициальных пространств в результате улучшения микроциркуляции и уменьшения отека. Препараты повышают общий белок и сахар в крови [11].

Ротавирусная инфекция

Ротавирус является наиболее частой причиной острого гастроэнтерита (ОГЭ) у детей дошкольного возраста в странах, где нет всеобщей вакцинации младенцев против этой инфекции. Патогенез заболевания состоит из прямого повреждения вирусом энтероцитов двенадцатиперстной кишки, что вызывает мальабсорбцию, и токсического действия вирусного неструктурного белка (№ Р4), который приводит к повышенной секреции жидкости, повреждению плотных спаек и усилению моторики кишечника. Учеными были проведены исследования, показавшие, что энтеросорбент имел схожую

Применение сорбентов нормализует морфофункциональные характеристики эпителия тонкой кишки и снижает степень колонизации сальмонеллами пристеночного слоя в ее просвете, вызывая уничтожение части адсорбированных бактерий



эффективность с пробиотиком *L. Reuteri* при лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей дошкольного возраста [12, 13].

Гепатит А у детей

Вирусные гепатиты остаются актуальной проблемой педиатрии на протяжении многих лет. Вирусный гепатит А (ВГА) — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний: в мире ежегодно регистрируется около 1,4 млн случаев ВГА [14]. Интоксикация является важным звеном патогенеза лечения самых различных болезней, в том числе инфекционных. Из несистемных лекарственных средств, обеспечивающих воздействие на вышеупомянутые цели, самыми изученными считаются энтеросорбенты. Применение полиметилсилоксана полигидрата в комплексной терапии неинфекционных заболеваний гепатобилиарной системы стимулирует нормализацию основных биохимических показателей крови, что приводит к более быстрому и стабильному улучшению общего состояния пациентов. Как показали исследования ученых, использование Энтеросгеля при лечении детей с ВГА способствовало снижению продолжительности желтухи, уменьшению активности АЛАТ и сокращению койко-дней. Это снизило расходы на лечебные мероприятия и обслуживание больных. При лечении детей с ВГА Энтеросгель рекомендуется для включения в стартовую терапию [15].

Атопический дерматит

В детской практике большой удельный вес занимают аллергические заболевания, в развитии которых немаловажную роль играет патология органов пищеварения. В основе патогенеза многих форм аллергии лежит сенсibilизация к пищевым продуктам, гидролиз и всасывание которых происходит в ЖКТ. Поэтому любые патологические процессы, приводящие к изменению систем контроля проницаемости кишечного барьера и снижению уровня sIgA, влияют на всасывание антигенов, что, как правило, сопровождается усилением аллергических реакций. Все это направлено на широкое использование энтеросорбента в лечении различных аллергических заболеваний. В стандартных схемах терапии атопического дерматита (АД) и пищевой аллергии давно и успешно применяется энтеросорбция.

Для оценки эффективности энтеросорбции Энтеросгелем проведено исследование, в котором пациенты с АД разделены на две группы. В экспериментальную группу было включено 16 детей, получавших в составе комплексной противоаллергической терапии препарат в течение двух недель в рекомендуемой возрастной дозировке. В контрольную группу вошли 14 человек, которым назначалась традиционная противоаллергическая схема лечения. Традиционная терапия между сравниваемыми группами не различалась и включала в себя гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты, наружную противовоспалительную терапию и лечебно-косметический уход за кожей.

В группе, получавшей полиметилсилоксана полигидрат, общий терапевтический эффект составил 87,5%. Отмечалось сокращение периодов обострений, а полное купирование морфологических элементов на коже и достижение клинической ре-

миссии заболевания наблюдалось в среднем на 12-й день от начала терапии. Индекс SCORAD снизился в среднем по группе в 5 раз — с 50 до 10 баллов. У 10 пациентов (62,5%) отмечалось клиническое выздоровление.

В контрольной группе общий терапевтический эффект составил 64,3%. Достижение клинической ремиссии заболевания наблюдалось на 20-й день от начала терапии. Индекс SCORAD снизился в среднем в 3,3 раза — с 50 до 15 баллов. Клиническое выздоровление отмечалось у шести пациентов (42,9%).

На фоне проводимой терапии наблюдалось снижение уровня плазменного эндотоксина:

- в экспериментальной группе — в 12 раз, с 0,142 до 0,012 EU;
- в группе контроля — только в 6 раз, с 0,139 до 0,023 EU.

Назначение препарата комплексного действия — Энтеросгеля — в составе традиционной противоаллергической терапии приводило к сокращению периода обострения в 1,6 раза (с 20 до 12 дней). Это было подтверждено при обследовании 60 детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, в возрасте от 8 месяцев до 16 лет, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 40 детей, получавших в составе комплексной терапии Энтеросгель в течение 2–3 недель в возрастной дозе, в группу сравнения — 20 детей, получавших только традиционную противоаллергическую и антимикотическую терапию. На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы общий терапевтический эффект составил 87,5 (±5,2) %, а в группе сравнения — 65,0 (±3,4) %, $p < 0,05$. Это проявилось сокращением периода обострения в 1,8 раза — с 26,3 (±1,8) до 14,2 (±1,7) дня, $p < 0,05$. В основной группе детей индекс SCORAD снизился в 4,5 раза — с 54,0 (±4,7) до 12,0 (±1,7) балла, а в группе сравнения — в 3 раза, с 55,0 (±4,8) до 18,0 (±2,1) балла, $p < 0,05$. Долгосрочные позитивные эффекты характеризовались пролонгированием ремиссии в 3 раза, а у 32,5% больных основной группы отмечалась стойкая ремиссия за время наблюдения на фоне уменьшения уровня общего IgE в 3 раза [16, 17].

Бронхиальная астма

Научные исследования, проведенные Т.Г. Маланичевой, А.М. Закировой, З.Я. Сулеймановой, показали положительное влияние этого средства

при бронхиальной астме (БА) у детей, сопровождающейся эндотоксинемией. Изучение клинической значимости эндотоксинемии в развитии БА проводили на 70 детях в возрасте от 10 месяцев до 15 лет. Из них это 50 пациентов с БА и 20 практически здоровых. У детей с БА было выявлено повышение уровня плазменного эндотоксина до 0,90–0,34 EU/мл при атопической форме и до 1,93–0,22 EU/мл при неатопической ($p < 0,001$), содержание которого зависит от периода заболевания и тяжести его течения. Наличие системной эндотоксинемии при данной патологии служит показанием к назначению Энтеросгеля в составе комплексной противоастматической терапии. Это приводит к снижению уровня плазменного эндотоксина в 12,8 раза — с 0,90 (±0,58) до 0,07 (+0,03) EU/мл — на фоне сокращения периода обострения в 3 раза, а также к улучшению показателей функции внешнего дыхания на 25–30%. Данный способ терапии, показавший высокую эффективность, может применяться в лечении БА [18, 19].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что в патогенезе аллергических и воспалительных заболеваний кожи большую роль играет состояние энтерогематического барьера [20, 21]. При недостаточности последнего развивается эндотоксиновая агрессия. Это явление утяжеляет или индуцирует патологические процессы в коже. Свою эффективность и безопасность для лечения и предотвращения развития эндотоксиновой агрессии доказала современная энтеросорбция. Применение препарата позволяет значительно повысить эффективность комплексной терапии различных заболеваний кожи [22].

Выводы

Обзор полученных данных позволяет сделать вывод, что полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) признан препаратом выбора у детей, является несистемным и реализует свое действие в кишечнике.

От редакции: в следующем выпуске журнала «Медицинский оппонент» мы продолжим тему энтеросорбции. В частности, вы узнаете от производителя о новых формах препарата и результатах последних исследований.

Литература/References

1. Филиппова В.А., Лысенкова А.В., Игнатенко В.А. и соавт. Сравнительная характеристика адсорбционных свойств энтеросорбентов. Проблемы здоровья и экологии, 2015; 1 (47): 41–46. [Filippova V.A., Lysenkova A.V., Ignatenko V.A. et al. The comparative description of the adsorption properties of enterosorbents. Problems of Health and Ecology. 2015; 1 (47): 41–46. (In Russ.).]
2. Simrén M. Targeting the gut microenvironment in IBS to improve symptoms. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2023; 20 (2): 69–70.
3. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterogel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. Scientific Reports. 2019; 9: 5629.
4. Gutierrez A.M., Frazar E.M., Klaus M.V.X. et al. Hydrogels and hydrogel nanocomposites: enhancing healthcare through human and environmental treatment. Advanced Healthcare Materials. 2022; 11 (7): e2101820.
5. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Керимова С.П., Хованов А.В. Эндотоксинемия и энтеросорбция в акушерско-гинекологической практике. URL: www.phdynasty.ru. Дата обращения: 14 января 2022 года. [Manukhin I.B., Kraposhina T.P., Kerimova S.P., Khovanov A.V. Endotoxemia and enterosorption in obstetric and gynecological practice. URL: www.phdynasty.ru Retrieved: 14 January 2022. (In Russ.).]
6. Хабибулин М.Е., Гармашова И.В., Кононов В.Н. Анализ сорбционной активности активированного угля и Энтеросгеля при сорбции ими спиртосодержащих жидкостей. Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. 1 (2): 234–238. [Khabibulin M.E., Garmashova I.V., Kononov V.N. Analysis of the sorption activity of activated carbon and Enterogel during the sorption of alcohol-containing liquids by them. Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2019; 1 (2): 234–238. (In Russ.).]
7. Howell C.A., Kemppinen A., Allgar V. et al. Double-blinded randomised placebo controlled trial of enterogel

- (polymethylsiloxane polyhydrate) for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut*. 2022; 71: 2430–2438.
8. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Титарев С.И., Быкова И.Б. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017; 3: 71–77. [Fluer F.S., Kudryavtseva A.V., Titarev S.I., Bykova I.B. Means for inhibiting the production of staphylococcal enterotoxins and removing them from biological substrates. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; 3: 71–77. (In Russ.)].
 9. Хованов А.В. Возможности и перспективы использования современной энтеросорбции в хирургии (обзор литературы). Современная медицина. 2021; 2: 33–38. [Khovanov A.V. Opportunities and prospects for the use of modern enterosorption in surgery (literature review). *Modern Medicine*. 2021; 2: 33–38. (In Russ.)].
 10. Козлов П.В. Применение пероральных энтеросорбентов в акушерской практике. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 77–79. [Kozlov P.V. The use of enterosorbents in obstetric practice. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019; 3 (7): 77–79. (In Russ.)].
 11. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и соавт. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы). URL: uMEDp.ru. Дата обращения: 14 января 2022 года. [Pavlov A.I., Khovanov A.V., Khavanshanov A.K. The place of modern enterosorption in the treatment and prevention of alcoholic liver disease (literature review). URL: uMEDp.ru. Date of access: 14 January 2022. (In Russ.)].
 12. Markovinic L, Knezovic I, Kniewald T. et al. Enteroadsorbent Polymethylsiloxane Polyhydrate vs Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of rotaviral gastroenteritis in infants and toddlers, a randomized controlled trial. *Front. Pediatr*. 2020; 8: 553960.
 13. Fatullayeva S., Tagiyev D., Zeynalov N. A review on enterosorbents and their application in clinical practice: removal of toxic metals. *Colloid and Interface Science Communications*. 2021; 45.
 14. Bystroň J., Heller L., Poláčková Z. Enterosorbent Enterogel in the complex treatment of atopic eczema. *Dermatologie pro praxi*. 2018; 12 (4).
 15. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К. и соавт. Эффективность энтеросорбции в комплексной терапии вирусного гепатита А у детей. Вопросы практической педиатрии. 2021; 5 (15): 19–23. [Begaidarova R. Kh. Starikov Y.G., Alshynbekova G.K. et al. Efficiency of enterosorption in comprehensive therapy of viral hepatitis A in children. *Questions of Practical Pediatrics*. 2021; 5 (15): 19–23. (In Russ.)].
 16. Павлов А.И., Хованов А.В., Фади́на Ж.В. и соавт. Место полиметилсилоксана полигидрата в лечении гастроэнтерологических заболеваний. URL: umedp.ru. Дата обращения: 14 января 2022 года. [Pavlov A.I., Khovanov A.V., Fadina Zh.V. Place of polymethylsiloxane polyhydrate in the treatment of gastroenterological diseases. URL: umedp.ru. Date of access: 14 January 2022. (In Russ.)].
 17. Хованов А.В. Современная энтеросорбция для профилактики и лечения аллергических заболеваний. Главный врач. 2022; 2 (83): 37–43. [Khovanov A.V. Modern enterosorption for the prevention and treatment of allergic diseases. *Chief Physician*. 2022; 2 (83): 37–43 (In Russ.)].
 18. Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксемии. Фарматека. 2017; 1: 46–49. [Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Suleimanova Z. Ya. Effectiveness of enterosorption in children with bronchial asthma and concurrent endotoxemia. *Pharmateca*. 2017; 1: 46–49. (In Russ.)].
 19. Новиков О.О., Жилиякова Е.Т., Золотарева Л.В. и соавт. Об ограничениях в применении мелкодисперсных энтеросорбентов. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 32–38. [Novikov O.O., Zhilyakova E.T., Zolotareva L.V. et al. Problems of the practical application of powder enterosorbents. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 32–38. (In Russ.)].
 20. Фади́на Ж.В., Павлов А.И., Хованов А.В. Место энтеросорбентов в терапии неинфекционной диареи. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (39): 48–52. [Fadina Zh.V., Pavlov A.I., Khovanov A.V. The place of enterosorbents in the treatment of non-infectious diarrhea. *effective pharmacotherapy*. 2021; 17 (39): 48–52. (In Russ.)].
 21. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А. и соавт. Комплексное лечение диарейного синдрома у детей при заболеваниях органов пищеварения с использованием препарата Энтеросгель®. Медицинский оппонент. 2019; 2 (6): 56–66. [Volinets G.V., Havkin A.I., Skvortsova T.A. et al. Combination treatment of diarrhoeal disorders in children in diseases of the digestive system with drug administration of Enterogel®. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019; 2 (6): 56–66. (In Russ.)].
 22. Teramoto-Matsubara O., Miranda-Guzmán Y.A., Schmulson M.J. Dispositivos médicos que parecen medicamentos en trastornos de la interacción intestino-cerebro (ES). *NeuroGastroLatam Rev*. 2022; 3: 139–153.

Вклад авторов. Л.М. Гордиенко, А.А. Вялкова, Д.М. Галактионова, Л.С. Фарманян: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Authors contributions. L.M. Gordienko, A.A. Vyalkova, D.M. Galaktionova, L.S. Farmanyan: 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: 17.04.2023.

Принята к публикации: 29.05.2023.

Article received: 17.04.2023.

Accepted for publication: 29.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Любовь Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии*. ORCID: 0009-0000-6123-3180.

Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии*.

Галактионова Дарья Михайловна, студентка группы № 60п педиатрического факультета*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.

Фарманян Лиана Согомоновна, студентка четвертого курса педиатрического факультета*.

* ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия.

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Телефон: +7 (3532) 50-06-06. E-mail: orgma@esoo.ru.

AUTHORS INFORMATION

Gordienko Lyubov Mikhailovna, PhD, Associate

Professor of the Department of Faculty Pediatrics*.

ORCID: 0009-0000-6123-3180.

Vyalkova Albina Alexandrovna, MD, PhD, Full Professor,

Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the

Department of Pediatrics*.

Galaktionova Daria Mikhailovna, student of group № 60p of

the pediatric faculty*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.

Farmanyan Liana Soghomonovna, fourth-year student of the Faculty of Pediatrics*.

* FSEI HPE «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 460000, Orenburg, st. Sovetskaya, 6. Phone: +7 (3532) 50-06-06. E-mail: orgma@esoo.ru.

УДК 616.9

Клинический случай инфекции *Pasteurella multocida* у пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

Г.М. Тхакохова¹, Е.П. Родионов^{1,2}, к.м.н., доцент, А.А. Плоскирева³, д.м.н., профессор РАН

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В последние годы проблема пастереллеза, в том числе и у людей, достаточно часто обсуждалась в иностранной литературе. В основном рассматривалась ситуация выявления заболевания у иммунокомпрометированных пациентов с тяжелой коморбидной патологией. В отечественной литературе при обзоре публикаций за предыдущие 10 лет было найдено лишь два материала, которые содержали обсуждение пастереллеза у людей [1, 2]. В представленной работе акцентировано внимание практикующих врачей на данной проблеме в виде описания клинического случая благоприятного исхода заболевания у человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАСТЕРЕЛЛЕЗ, КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тхакохова Г.М., Родионов Е.П., Плоскирева А.А. Клинический случай инфекции *Pasteurella multocida* у пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 42–44.

UDC 616.9

Clinical Case of *Pasteurella Multocida* Infection in a Patient in Intensive Care Unit

Г.М. Tkhakokhova¹, Е.П. Rodionov^{1,2}, А.А. Ploskireva³

¹ S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

SUMMARY. In recent years, the problem of pasteurellosis, including in humans, has been discussed quite often in foreign literature. The discussion was mainly focused on the situation of disease detection in immunocompromised patients with severe comorbid pathology. In the domestic literature, a review of publications for the previous 10 years found only two materials that contained a discussion of pasteurellosis in humans [1, 2]. The present paper invites practitioners to pay attention to the description of a clinical case of a favorable outcome of the disease in humans.

KEYWORDS: PASTEURELLOSIS, COMORBID PATHOLOGY, CLINICAL CASE

FOR CITATION: Tkhakokhova G.M., Rodionov E.P., Ploskireva A.A. Clinical case of *Pasteurella multocida* infection in a patient in intensive care unit. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 42–44.

Введение

Пастереллез (*Pasteurellosis*) — это зоонозное инфекционное заболевание, которое вызывается грамотрицательными бактериями из семейства *Pasteurellaceae*, может протекать в различных формах: от локальных кожных проявлений, схожих по внешнему виду с рожистым воспалением, до генерализованных форм с развитием септицемии, септического шока, пневмонии, менингитов, отитов, бактериальных эндокардитов, перикардитов, миокардитов, перитонитов, абсцессов, остеомиелитов и т. д. [3, 4, 5, 6].

Возбудители чаще всего обитают в верхних дыхательных путях диких и домашних животных, птиц и способны вырабатывать истинные токсины и эндотоксины. Могут носить свойства как безвредных для хозяина симбионтов и условно-патогенной флоры, так и патогенов, способных вызвать тяжелое

заболевание [7, 8, 9]. В мазках из чистой культуры пастереллы полиморфны: овоиды, мелкие кокки, палочки различной длины, которые иногда соединяются в небольшие нити. При окраске мазков из биоматериала по Романовскому — Гимзе обнаруживают биполярность. Пастереллы являются факультативными анаэробами, температурный оптимум — 37–38 °С, рН — 7,2 (±0,2). Устойчивость во внешней среде невысокая. При 50 °С гибнут за 20 минут. При кипячении — моментально. Выдерживают заморозку до –70 °С. Антигенная структура пастерелл сложна и до конца не изучена. Установлено, что у них имеется термостабильный О- и К-антигены у вирулентных штаммов. *Pasteurella multocida* имеет 4 сероварианта (А, В, D, Е). Штаммы пастерелл не проявляют строгой видовой специфичности.

Источником возбудителя инфекции являются больные животные и животные-бактерионосители: птицы, домашний рогатый скот, свиньи, кошки, со-

баки, грызуны, у которых возбудитель находится в слюне, крови, моче и фекалиях [10]. Человек чаще всего заражается воздушно-капельным путем. Возможна передача возбудителя через пищевые продукты и воду, загрязненные испражнениями животных, а также трансмиссивным путем при укусе слепней. Чаще болеют работники птицеводческих и животноводческих ферм. Передача от человека к человеку не наблюдается. Инкубационный период составляет от одного до пяти дней. В месте внедрения возбудителя в подкожной клетчатке могут возникать абсцесс или флегмона, иногда развивается остеомиелит. В ряде случаев наблюдается клиническая картина септического заболевания (высокая температура, артрит, полиморфная сыпь). Отмечаются пневмония, энтерит, менингит, конъюнктивит. Встречаются стертые формы и бактерионосительство. Диагноз ставят на основании клинической картины, эпидемиологического анамнеза (возможность контакта с животными) и результатов лабораторных анализов. Для выделения возбудителя проводят бактериологическое исследование крови, мокроты, слизи из носа и зева, содержимого абсцессов [11].

При аэрогенном пути заражения пастереллез протекает как септическое заболевание с бронхопневмонией, остеомиелитом, отитом, менингитом. Прогноз при своевременном лечении благоприятный.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 68 лет. Пол — мужской, 12.06.1955. доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом: «тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА)».

Из анамнеза заболевания: около месяца беспокоили кашель, одышка, недомогание, в последние двое суток одышка резко усилилась, стал неадекватен, возбужден. Бригадой СМП с подозрением на ТЭЛА был доставлен в многопрофильный стационар.

Анамнез жизни: до 2017 года к врачам не обращался. С 2017-го выявлены поверхностный гастрит, хронический простатит с трансформацией в ДГПЖ. В ноябре 2021 года перенес новую коронавирусную инфекцию. Лечился амбулаторно. Направлялся в референсный центр лучевой диагностики для проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, но исследование не выполнил (без указания причин). Курильщик с 50-летним стажем. С животным в быту не контактировал.

Объективный статус при поступлении: в сознании, возбужден. ЧДД — 28 в минуту. SpO₂ — 78% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода через маску. SOFA — 9 б, APACHE — 29 б, ШКГ — 13 б. Гемодинамика с тенденцией к гипертензии на момент поступления, с последующим скоротечным развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, потребовавшей применения вазопрессорной поддержки, что и послужило поводом к госпитализации в ОРИТ. При лабораторном скрининге: выраженная ацидемия (преимущественно метаболический ацидоз), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения до 0,8 × 10⁹/л, BNP — 30 000. D-димер — 2 077, СРБ — 38, креатинин — 670, мочевина — 26,4. ПЦР-тесты на грипп и COVID-19 отрицательные. Тяжесть состояния на момент поступления была обусловлена полиорганной недоста-

точностью, преимущественно из-за дыхательной, сердечно-сосудистой (гипотензия, острая левожелудочковая недостаточность) и почечной недостаточности. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью в течение первого часа при поступлении в стационар в экстренном порядке был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Иницированы процедуры гемодиализации (ГДФ).

При обследовании (по данным компьютерной томографии (КТ)) органов грудной, клетки было выявлено:

- в плевральных полостях с обеих сторон небольшое количество жидкости, толщиной слоя до 25 мм справа и до 18 мм слева;

- с обеих сторон, преимущественно в задних и базальных отделах легких, отмечалось утолщение интерстиция с наличием сливных зон по типу матового стекла и частично консолидации;

- с обеих сторон центрилобулярная эмфизема;
- проходимость бронхов 1–3-го порядка не нарушена;

- лимфатические узлы средостения не увеличены;

- средостение не смещено. Его структуры дифференцированы. Определялся фрагментарный кальциноз стенок аорты и коронарных артерий. Ширина восходящего отдела аорты до 36 мм, нисходящего — до 23 мм. Ширина легочного ствола до 28 мм. В полости перикарда большое количество жидкости (толщиной слоя до 30 мм, плотность до 14 едН).

На основе данных эхокардиографии (ЭХО-КГ) был выявлен диффузный гипокинез стенок и значимый гидроперикард (до 500 мл суммарно, без признаков тампонады), двусторонний гидроторакс. Фракция выброса по Тейхольцу — 34%.

В рамках диагностического поиска были выполнены посевы бронхоальвеолярного смыва, мочи, крови на стерильность. На вторые сутки после забора материала на исследование из эндотрахеального аспирата были выявлены (по предварительным результатам) микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* и *Pasteurella multocida*. Еще через сутки получен окончательный результат: *Streptococcus pneumoniae* — 10 × 6 КОЕ/мл, *Pasteurella multocida* — 10 × 7 КОЕ/мл. В качестве эмпирической терапии с момента поступления (после взятия биосред на исследование) была выбрана комбинация: цефтриаксон — по 2 г 2 раза в сутки, цiproфлоксацин — по 400 мг 2 раза в сутки. На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии — ИВЛ, сеансы продолжительной гемодиализации (№ 2), антибактериальной (цефтриаксон — по 2 г 2 раза в сутки, цiproфлоксацин — по 400 мг по 2 раза в сутки в течение 10 суток), инфузионной (сбалансированные солевые растворы), гастропротективной (омепразол — по 40 мг в/в 1 раз в сутки), антикоагулянтной (фрагмин — по 5 тыс. МЕ в сутки) и симптоматической терапии — получен положительный эффект, подтвержденный клинически. Наблюдались нормализация температуры тела и КОС, снижение лейкоцитоза, азотемии, острофазных показателей в 3 раза. По данным КТ ОГК: разрешение пневмонии, регресс гидроторакса; ЭХО-КГ: значимое уменьшение гидроперикарда, увеличение ФВ до 60%. На седьмые сутки пациент экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание. Гемодинамика стабилизировалась, острая почечная недостаточность разрешилась.

При контрольном микробиологическом исследовании на пятые сутки титр *Pasteurella multocida* снизился до 10 x 3 КОЕ, стрептококк не обнаружен. На седьмые сутки в бронхосмыве *Pasteurella multocida* не обнаружена. На 16-е сутки пациент в состоянии ближе к средней степени тяжести на фоне регресса сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной недостаточности был переведен на долечивание в общее отделение терапевтического сектора, с последующей выпиской для наблюдения в поликлинике по месту жительства.

Выводы

Пандемия новой коронавирусной инфекции официально завершена, но ее последствия еще

только предстоит изучить и обобщить. Случаи заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами у пациентов, перенесших COVID-19, теперь уже не редкость, что, по нашему мнению, связано с опосредованной иммуносупрессией. И этот факт нельзя не учитывать. От практикующих врачей, в особенности в отношении пациентов ОРВИ, требуется определенная настороженность по поводу возможного выявления клинически значимой условно-патогенной флоры у данной категории больных. И это требует более тщательного сбора анамнеза, индивидуального подхода к интерпретации результатов обследования и, как следствие, взвешенного выбора стартовой терапии, в том числе и антибактериальной.

Литература/References

1. Малов В.А., Малеев В.В. Домашние животные в современном обществе: скрытые угрозы. Терапевтический архив. 2018; 11 (90): 105–111 [Malov V.A., Maleyev V.V. Pets in modern society: hidden threats. Therapeutic Archive. 2018; 11 (90): 105–111. (In Russ.)].
2. Малов В.А., Полуэктова В.Б., Шаколько А.П. и соавт. Описание случая неблагоприятного течения пастереллеза у пациента с циррозом печени. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022; 11 (94): 1310–1314. [Malov V.A., Poluektova V.B., Shakotko A.P. et al. Case description of an unfavorable course of pasteurellosis in a patient with liver cirrhosis. Clinical observation. Therapeutic Archives. 2022; 11 (94): 1310–1314. (In Russ.)].
3. Boadu C., Hernandez A., Zeidan B.Jr. et al. *Pasteurella multocida* bacteremia in an immunocompromised patient after multiple cat scratches. Cureus. 2021; 13 (1): e12938.
4. Bradarić N., Milas I., Luksić B. et al. Erysipelas-like cellulitis with *Pasteurella multocida* bacteremia after a cat bite. Croat. Med. J. 2000; 41 (4): 446–9.
5. Mu H., Yang M., Zhang Y. et al. Pet-related *Pasteurella multocida* induced peritonitis in peritoneal dialysis: a case report and review of the literatures. BMC Nephrol. 2020; 21 (1): 102.
6. Porter R.S., Hay C.M. *Pasteurella endocarditis*: a case report and statistical analysis of the literature. Case Rep. Infect. Dis. 2020; 3: 1–10.
7. Буткин Е.И. Пастереллез (холера) птиц. М.: Колос, 1972. 184 с. [Butkin E.I. Fowl *Pasteurellosis* (cholera). Moscow: Kolos, 1972. 184 p. (In Russ.)].
8. Покровский В.И. Руководство по зоонозам. Л.: Медицина, 1983. 191 с. [Pokrovsky V.I. Manual on zoonoses. Leningrad: Medicine, 1983. 191 p. (In Russ.)].
9. Сосов Р.Ф. Эпизоотология. 2-е изд., испр. и доп. М.: Колос 1974. 536 с. [Sosov R.F. Epizootology. 2nd ed., revised and extended. Moscow: Kolos 1974. 536 p. (In Russ.)].
10. Arons M.S., Fernando L., Polayes I.M. *Pasteurella multocida* — the major cause of hand infections following domestic animal bites J. Hand Surg. Am.. 1982; 7 (1): 47–52.
11. Fayyaz B. «Non-zoonotic» *Pasteurella Multocida* infection in an immunocompromised patient. J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. 2018; 8 (6): 370–372.

Вклад авторов. Г.М. Тхакохова, Е.П. Родионов, А.А. Плоскирева: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. G.M. Tkhakokhova, E.P. Rodionov, A.A. Ploskireva: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.05.2023.

Принята к публикации: 21.06.2023.

Article received: 17.05.2023.

Accepted for publication: 21.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тхакохова Галина Муссовна, врач-нефролог, заведующая отделением анестезиологии-реанимации № 30*.

Родионов Евгений Петрович, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части (по анестезиологии-реаниматологии)*. Доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

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

* 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.

AUTHORS INFORMATION

Tkhakokhova Galina Mussova, Nephrologist, Head of Anesthesiology-Reanimation Department № 30*.

Rodionov Evgeny Petrovich, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Medical Officer (in Anesthesiology-Resuscitation)*. Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Emergency Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ploskireva Antonina Alexandrovna, MD, PhD, Professor of RAS, Deputy Director of Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. Address: 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya Street, 3a. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-3612-1889. * 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.

УДК 616.857

Опыт применения моноклональных антител в терапии пациентов с мигренью

Д.Д. Щербакова, В.А. Ахмедов, д. м. н., профессор

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Омск, России

РЕЗЮМЕ. Головные боли (ГБ) являются распространенным симптомом множества разнообразных патологических процессов, которые происходят во внутренних органах организма человека. К заболеванию с ярко выраженными ГБ относится мигрень. Это первичная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ продолжительностью 4–72 часа. Головные боли часто бывают сильными, пульсирующими и сопровождаются сопутствующими симптомами, такими как светобоязнь, фонофобия, тошнота, рвота, головокружение, кожная аллодиния и когнитивная дисфункция. Начинается мигрень обычно в молодом возрасте — 10–20 лет. В последующем (с годами) меняется степень ее интенсивности, которая достигает максимума в 30–45 лет и постепенно снижается, как правило, после 55–60 лет. Однако приступы мигрени могут сохраняться и в пожилом возрасте. В статье представлен опыт лечения пациентов с мигренью моноклональными антителами (МАТ), нацеленными на пептид, связанный с геном кальцитонина (фреманезумаб). В проведенном исследовании этот препарат в течение 12-недельного периода лечения продемонстрировал значительное улучшение показателей качества жизни больных и снижение среднемесячного количества дней с головной болью у лиц с мигренью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИГРЕНЬ, МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО, CGRP, ФРЕМАНЕЗУМАБ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Щербакова Д.Д., Ахмедов В.А. Опыт применения моноклональных антител в терапии пациентов с мигренью. *Медицинский оппонент.* 2023; 3 (23): 45–47.

UDC 616.857

Experience in the Use of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Patients with Migraine

D.D. Shcherbakova, V.A. Akhmedov

FSBEI HE «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

SUMMARY. Headaches (GB) are a common symptom of a wide variety of pathological processes that occur in the internal organs of the human body. Migraine is a disease with pronounced headaches. Migraine is the primary form of headache, manifested by attacks of pulsating unilateral GB, lasting 4–72 hours, which are often severe, pulsating and often accompanied by concomitant symptoms such as photophobia, phonophobia, nausea, vomiting, dizziness, cutaneous allodynia and cognitive dysfunction. Migraine usually begins at a young age — 10–20 years, subsequently, the degree of its intensity changes over the years and reaches a maximum intensity in 30–45 years and gradually decreasing in frequency and intensity, as a rule, after 55–60 years. However, migraine attacks can persist into old age. The article presents the experience of treating patients with migraine with monoclonal antibodies targeting a peptide associated with the calcitonin gene (fremanezumab). In the conducted study, fremanezumab during the 12-week treatment period demonstrated a significant improvement in the quality of life of patients and a decrease in the average monthly number of days with headache in patients with migraine.

KEYWORDS: MIGRAINE, MONOCLONAL ANTIBODY, CGRP, FREMANEZUMAB

FOR CITATION: Shcherbakova D.D., Akhmedov V.A. Experience in the Use of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Patients with Migraine. *Meditsinskiy opponet = Medical Opponent.* 2023; 3 (23): 45–47.

Введение

Мигрень — это тяжелое и инвалидизирующее заболевание головного мозга [1, 2, 3], которое, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимает шестое место среди самых инвалидизирующих расстройств в мире и считается самым инвалидизирующим из всех неврологических расстройств [4].

Болезнь по частоте возникновения занимает второе место среди различных форм первичной головной боли, уступая лишь ГБ напряжения [5]. К сожалению, в настоящее время рейтинг мигрени по распространенности и частоте выявления у людей с каждым годом увеличивается. Исходя из этого лечение заболевания до сих пор остается важной и сложной задачей.

Присутствие пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP) в тригеминоваскулярной систе-

ме, наблюдение высвобождения CGRP во время фазы головной боли при приступе мигрени и индукция мигрениподобной ГБ после внутривенного введения экзогенного CGRP привели к предположению, что CGRP играет важную роль в патофизиологии этой болезни [6].

Пептид, родственник CGRP, представляет собой нейропептид из 37 аминокислот, который является высококонсервативным у разных видов и участвует в центральных и периферических патофизиологических процессах при данном заболевании [7, 8]. CGRP — это молекула, наиболее последовательно связанная с активацией тригеминоваскулярной системы. На периферии CGRP нацелен на тучные клетки, кровеносные сосуды, глиальные клетки, афференты тройничного нерва в мозговых оболочках, тела нервных клеток и сателлитную глию в ганглиях тройничного нерва [9]. Также известно, что CGRP и его рецептор экспрессируются в моз-

жечке, твердой мозговой оболочке, околоводопроводном сером веществе, таламусе, гипоталамусе, лимбической системе [10].

Благодаря открытию этой мишени разработали первый класс профилактического лечения для специфического заболевания (как для эпизодической мигрени, так и для хронической), который представляет собой моноклональные антитела против молекулы CGRP или его рецепторного комплекса [11].

МАТ, нацеленные на пептид, связанный с геном кальцитонина, — первые специфические средства, направленные на профилактику болезни, меняющие подход к этому и сочетающие многообещающую эффективность с высоким профилем переносимости [12].

Фреманезумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое было первым одобрено и является непосредственно единственным, нацеленным на лиганд CGRP, тем самым предотвращая действие пептида на рецептор CGRP. Препарат разрешен для ежеквартального и ежемесячного подкожного введения для профилактического лечения мигрени у взрослых [13, 14]. Учитывая, что активация тригеминоvascularного пути (ТВП) играет центральную роль в передаче заболевания, блокирование передачи сигналов CGRP моноклональными антителами, такими как фреманезумаб, эффективно ингибирует ТВП боли, тем самым предотвращая болезнь [15].

Пациенты и методы

Терапия проводилась фреманезумабом. Препарат представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2 Δ а/к, которое специфично связывается с лигандом кальцитонинген-родственного пептида и блокирует связывание α - и β -изоформ CGRP с рецептором CGRP. Фреманезумаб высоко специфичен к CGRP и не связывается с другими близкородственными членами этого семейства пептидов [16, 17].

Цель данного исследования — оценить эффективность применения этого препарата в реальной клинической практике. Мы представляем предварительные данные о характеристиках пациентов до лечения и эффективности и безопасности фреманезумаба после трех месяцев терапии.

Критерии включения:

1) пациенты любой расы в возрасте от 18 до 65 лет включительно;

2) пациенты с мигренью в анамнезе — с аурой или без нее (по данным Комитета по классификации головной боли IHS). Приступы должны начаться до 50 лет и длиться не менее 12 месяцев.

В исследование были включены лица с четырьмя и более квалифицированными приступами мигрени (КПМ) ежемесячно за последний месяц до скрининга. Интервал между КПМ должен был составлять не менее 24 часов, чтобы считаться отдельными приступами. КПМ без ауры определяется как головная боль, длящаяся от четырех до 72 часов, при отсутствии лечения (или при безуспешном лечении) либо при успешном лечении. Этот приступ имеет как минимум две из таких характеристик, как одностороннее расположение, пульсирующий характер, умеренная или сильная интенсивность, которая тормозит или запрещает повседневную деятельность или которая ухудшается при рутинных физических нагрузках, например при ходьбе по лестнице. Кроме того,

во время головной боли присутствует хотя бы один из следующих симптомов: тошнота, рвота или светобоязнь и фонофобия [18]. КПМ с аурой должен соответствовать тем же критериям, что и приступ ГБ, а также иметь ассоциированную ауру, как это определено критериями мигрени Комитета по классификации головной боли Международного общества головной боли. Сама по себе аура, требующая острого лечения данного заболевания, также будет считаться приступом мигрени.

В исследование были включены пациенты, которые желают участвовать и дали письменное информированное согласие, прежде чем подвергаться любым процедурам, связанным с исследовательской работой.

Критерий исключения:

1) пациенты, у которых менее четырех квалифицированных приступов мигрени в месяц;

2) пациенты с клинически значимыми активными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проведено исследование больных, в котором им предлагалось пройти анкетирование по следующим шкалам: Headache Impact Test (HIT-6™), The Migraine Disability Assessment Test.

Приемлемые участники были в возрасте 22–55 лет и имели диагнозы «мигрень без ауры», «мигрень с аурой» и «хроническая мигрень».

У пациентов должна была быть история болезни в течение как минимум 12 месяцев до исследования.

Для всех участников ежемесячное лечение фреманезумабом состояло из подкожного введения препарата (225 мг) в качестве первой дозы. За этим следовал соответствующий ежемесячный прием в течение трех месяцев [19, 20].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1.

В течение 12-недельного периода лечения пациентов наблюдалось значительное снижение от исходного уровня ежемесячного количества дней с головной болью с 15 [12; 20] дней до трех [2; 5].

Таблица 1. Показатели качества жизни в течение 12-недельного периода лечения у пациентов с мигренью, получающих фреманезумаб

Table 1. Quality of life indicators during the 12-week treatment period in migraine patients receiving fremanezumab

Показатели качества жизни Quality of life indicators	До лечения, n = 10 Before treatment, n = 10	После 12 недель, n = 10 After treatment, n = 10
Количество дней с мигренью в месяц Number of migraine days per month	15 [12; 20]	3 [2; 5]↓
HIT-6 (в баллах) HIT-6 (in points)	66 [64; 70]	52 [46; 57]↓
MIDAS (в баллах) MIDAS (in points)	65 [50; 85]	18 [7; 55]↓

Примечание: ↓ — снижение показателя в сравнении с периодом до лечения, p < 0,05.

Note: ↓ — decrease compared to the period before treatment, p < 0,05.

Влияние ГБ на качество жизни пациентов (по оценке теста НИТ-6) также улучшилось у получавших фреманезумаб между исходным уровнем (66 [64; 70]) и концом исследования (52 [46; 57]).

Более значительное улучшение качества жизни отмечено по результатам теста MIDAS: показатели снизились с 65 [50; 85] до 18 [7; 55] баллов.

Выводы

Таким образом, в проведенном исследовании фреманезумаб в течение 12-недельного периода

лечения продемонстрировал значительное улучшение показателей качества жизни и снижение среднемесячного количества дней с головной болью у пациентов с мигренью.

Лечение данного заболевания моноклональными антителами, нацеленными на путь CGRP, направлено на уменьшение частоты и интенсивности приступов, сокращение количества принимаемых анальгетиков. МАТ рекомендуются для профилактики мигрени, поскольку они эффективны и безопасны в долгосрочной перспективе и таким образом влияют на улучшение качества жизни.

Литература/References

- Khan J., Asoom L.I.A., Sunni A.A. et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 139: 111557.
- Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. и соавт. Клинические рекомендации Всероссийского общества неврологов. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). М.: МЕДпресс, 2011; 265 с. [Amelin A.V., Ignatov Y.D., Skoromets A.A. et al. Clinical recommendations of the All-Russian Society of Neurologists. Migraine (pathogenesis, clinic, treatment). Moscow: MEDpress, 2011; 265 p. (In Russ.)].
- Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine-current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (4): 257–270.
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M. et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (2): 553–622.
- Ахмиров И.Р., Данияр Ж., Палтиева Н.П. и соавт. Мигрень и современные подходы превентивной терапии. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2012; 4: 82–84. [Akhmirov I.R., Daniyar J., Paltieva N.P. et al. Migraine and modern approaches of preventive therapy. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2012; 4: 82–84. (In Russ.)].
- Vandervorst F., Van Deun L., Van Dycke A. et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J. Headache Pain.* 2021; 22 (1): 128.
- Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E. et al. effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319 (19): 1999–2008.
- Bhakta M., Vuong T., Taura T. et al. Migraine therapeutics differentially modulate the CGRP pathway. *Cephalalgia.* 2021; 41 (5): 499–514.
- Wattiez A.S., Sowers L.P., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24 (2): 91–100.
- Santos-Lasaosa S., Belvis R., Cuadrado M.L. et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl. Ed.).* 2022; 37 (5): 390–402.
- Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 533–552.
- Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. et al. FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND-Study). *J. Headache Pain.* 2022; 23 (1): 46.
- Friedman D.I., Cohen J.M. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg. Top. Life Sciences.* 2020; 4 (2): 179–190.
- Инъекция AJOVY® (fremanezumab-vfrm) для подкожного применения [Информация по назначению]. Северный Уэльс (Пенсильвания): Teva Pharmaceuticals USA, Inc. Пересмотрено в 2020 г. URL: <https://www.ajovyhcp.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>. [AJOVY® (fremanezumab-vfrm) injection for subcutaneous administration [Prescribing Information]. North Wales (Pennsylvania): Teva Pharmaceuticals USA, Inc. Revised in 2020. URL: <https://www.ajovyhcp.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>. (In Russ.)].
- Urits I., Clark G., An D. et al. An evidence-based review of fremanezumab for the treatment of migraine. *Pain Ther.* 2020; 9 (1): 195–215.
- Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (22): 2113–2122.
- Deen M., Correnti E., Kamm K. et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Blocking CGRP in migraine patients — a review of pros and cons. *J. Headache Pain.* 2017; 18 (1): 96.
- Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J. Neurosci.* 2015; 35 (17): 6619–6629.
- Fremanezumab for migraine. *Aust. Prescr.* 2020; 43 (2): 68–69.
- VanderPluym J., Dodick D.W., Lipton R.B. et al. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology.* 2018; 91 (12): e1152-e1165.

Вклад авторов. Д.Д. Щербакова, В.А. Ахмедов: разработка идеи исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка материалов, написание текста, редактирование текста.

Authors contributions. D.D. Shcherbakova, V.A. Akhmedov: development of the research idea, review of publications on the topic of the article, processing of materials, writing the text, editing the text.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.05.2023.

Принята к публикации: 26.06.2023.

Article received: 23.05.2023.

Accepted for publication: 26.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербакова Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса медицинского факультета, группа № 614*.
ORCID: 0009-0007-8345-2860.

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО*.
ORCID: 0000-0002-7603-8481.

* ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 644050, г. Омск, пр. Мира, д. 11/1. Телефон: +7 (3812) 95-70-01. E-mail: rector@omsk-osma.ru.

AUTHORS INFORMATION

Shcherbakova Daria Dmitrievna, 6th year student of the Faculty of Medicine, group № 614*.

Akhmedov Vadim Adilevich, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Far Eastern Professional Education*. ORCID: 0000-0002-7603-8481.

* FSBEI HE «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 644050, Omsk, 11/1 Mira Ave. Phone: +7 (3812) 95-70-01. E-mail: rector@omsk-osma.ru.

УДК 616.447:616.316-003.7-053.2-07

Вторичный гиперпаратиреоз и слюнно-каменная болезнь у детей: сложности диагностики. Клинический случай

О.В. Макина, к.м.н., доцент, **И.М. Мельникова**, д.м.н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. На патогенез слюнно-каменной болезни (СКБ) влияет нарушение фосфорно-кальциевого обмена — повышение количества фосфора и кальция в крови и слюне. При этом формируется вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ), связанный с относительной или полной резистентностью тканей мишеней к паратгормону. Слюнно-каменная болезнь (sialolithiasis) — заболевание, при котором в протоках слюнных желез или в их паренхиме возникают конкременты (слюнные камни), являющиеся препятствием для оттока слюны. В детском возрасте ГПТ и СКБ встречаются редко. Представлен клинический случай мальчика с сочетанием слюнно-каменной болезни и вторичного гиперпаратиреоза с благоприятным течением, а также краткий обзор литературы. Лечение альфакальцидолом привело к самостоятельному выходу камней из слюнной железы и нормализации гормонального статуса ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИАЛОЛИТИАЗ, ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ, АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Макина О.В., Мельникова И.М. Вторичный гиперпаратиреоз и слюнно-каменная болезнь у детей: сложности диагностики. Клинический случай. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 48–53.

UDK 616.447:616.316-003.7-053.2-07

Secondary Hyperparathyroidism and Salivary Stone Disease in Children: Diagnostic Difficulties. Clinical Case

O.V. Makina, I.M. Melnikova

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

SUMMARY. In the pathogenesis of salivary stone disease, an important role belongs to the disruption of phosphorus-calcium metabolism (an increase in the amount of phosphorus and calcium in the blood and saliva). In this case, secondary hyperparathyroidism is formed, which is associated with relative or total resistance of target tissues to parathyroid hormone. Salivary stone disease (sialolithiasis) is a disease in which ducts of the salivary glands or in their parenchyma produce concretions (salivary stones), which are an obstacle to the outflow of saliva. In childhood, hyperparathyroidism and salivary disease are rare. We give a description of the clinical case in a child of a combination of salivary stone disease and secondary hyperparathyroidism with a favorable course, as well as a brief review of the literature. Treatment with alfacalcidol led to the independent release of stones from the salivary gland and the normalization of the hormonal status of the child.

KEYWORDS: SIALOLITHIASIS, HYPERPARATHYROIDISM, ALFACALCIDOL, CASE REPORT

FOR CITATION: Makina O.V., Melnikova I.M. Secondary hyperparathyroidism and salivary stone disease in children: diagnostic difficulties. Clinical case. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 48–53.

Введение

Проблема гиперпаратиреоза у детей сохраняет свою актуальность и трудность дифференциальной диагностики среди врачей многих специальностей: педиатров, эндокринологов, нефрологов, хирургов.

ГПТ — это клинический синдром, связанный с гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) либо в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ), либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного генеза. Первичный гиперпаратиреоз возникает в результате автономной продукции ПТГ опухолью ОЩЖ и сопровождается повышением уровня кальция сыворотки крови. Вторичный ГПТ является результатом компенсаторного повышения продукции ПТГ в ответ на снижение уровня кальция в крови. Третичный гиперпаратиреоз возникает вследствие автономного избыточного выделения ПТГ при прогрессировании вторичного ГПТ. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза — от 1,6 до 17% в популяции [1], у детей заболеваемость вторичным ГПТ не известна.

Физиологическое действие ПТГ заключается в поддержании постоянного уровня кальция. Внеклеточный ионизированный кальций и 1,25-дигидроксивитамин D₃ являются главными регуляторами секреции ПТГ с отрицательной обратной связью между концентрацией кальция и высвобождением ПТГ, которая опосредуется через взаимодействие кальция с кальций-чувствительным рецептором (CASR), презентующимся на поверхности паратиреоидных клеток [2]. Гормональная система активных метаболитов витамина D может стимулировать как синтез, так и резорбцию костной ткани [3, 4]. В присутствии достаточного количества этого витамина абсорбция кальция в кишечнике достигает 30%, а в периоды активного роста ребенка — 60–80%. При дефиците витамина абсорбция кальция снижается. Колебания внеклеточной концентрации ионизированного кальция регистрируются мембранными Ca²⁺-рецепторами, которые присутствуют во всех клетках, но особенно плотно представлены в парашитовидных железах и почках, в восходящем отделе петли Генле [5, 6]. Низкий уровень ионизированного кальция стимулирует секрецию паратиреоидно-

го гормона, усиливающего выведение кальция из костной ткани, увеличивает его реабсорбцию в почках и всасывание в тонкой кишке [7, 8].

Повышение уровня ПТГ оказывает обратное действие на содержание фосфатов в крови. Подавляя канальцевую реабсорбцию, это увеличивает потери фосфора с мочой. Как следствие, происходит снижение его уровня в крови. Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей [9, 10]. Повышение уровня паратиреоидного гормона считают ранним и весьма достоверным индикатором дефицита витамина D [11].

Избыточная секреция ПТГ приводит к вымыванию кальция из костей, к усилению активности остеокластов с выделением ими лимонной кислоты. Возникающий вследствие этого местный кислотоз способствует переходу фосфата и кальция из костей в кровь. Это ведет к потере костной массы, опосредованной рецепторным активатором ядерного фактора NF-κB лиганда (RANKL, также известного как фактор некроза опухоли 11 — ФНО-SF11), к остеопорозу (в частности, в более богатых кортикальной костью местах) и хрупкости костей.

В почках ПТГ подавляет реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что вызывает активную экскрецию его с мочой и снижение содержания в крови. Это влечет за собой компенсаторный выход неорганических соединений фосфора из костей в кровь.

Вследствие высокого уровня кальция в крови происходит образование кальциатов во внутренних органах. При этом больше всего страдают почки и стенки сосудов. Развивается инсипидарный синдром (полиурия и полидипсия). Повышение концентрации кальция в крови и в моче способствует нефрокалькулезу и нефрокальцинозу. Избыток кальция снижает нервно-мышечную возбудимость и вызывает мышечную гипотонию. Метаболические болезни костей могут протекать как с избытком, так и с недостатком концентрации кальция в крови. Но в результате может развиться как вторичный гиперпаратиреоз, так и ГПТ, протекающий с гипокальциемией. При этом большинство таких заболеваний сопровождаются остеопенией и остеомалацией [11].

В детском возрасте чаще встречается вторичный ГПТ как компенсаторная гиперплазия ОЦЖ. Уровень ПТГ повышается в ответ на длительную гипокальциемию или гипофосфатемию. Чаще встречается у больных с дефицитом витамина D и хронической болезнью почек (ХБП). В последних случаях усиливается резорбция костной ткани, что в дальнейшем может приводить к гиперкальциемии [12]. Основными причинами вторичного гиперпаратиреоза у детей являются: синдром мальабсорбции, обусловленный наследственными энзимопатиями, болезнью Крона, энтеритом, панкреатитом, оперативными вмешательствами (резекция тонкого кишечника), дисбактериозом, повышенной моторной функцией кишечника. Для дифференциального поиска причины вторичного ГПТ необходимо исключить рахит и рахитоподобные болезни.

В клинике вторичного гиперпаратиреоза доминируют проявления основного заболевания. Симптомы, связанные с гиперкальциемией, сходны с таковыми при первичной форме: оссалгии и артралгии, слабость в проксимальных отделах конечностей, патологические переломы и деформации скелета. Внекостные кальциаты различной локализации обуславливают

пеструю клиническую картину, в том числе кальцификацию роговицы и конъюнктивы с рецидивирующим конъюнктивитом. Кроме того, на конечностях наблюдаются периартикулярные кальциаты, а при кальцификации артерий могут возникать ишемические изменения — кальцифилаксия [13].

У пациентов с дефицитом витамина D₃ выявляют остеопению, остеомалацию с повышенным риском перелома. В последние годы пациенты стали чаще жаловаться на боли в костях.

Слюнно-каменная болезнь, или сиалолитиаз, у детей изучена недостаточно, связана с образованием в слюнной железе (чаще в ее протоках) конкрементов [14, 15]. Камни бывают разной величины: от песчинок до 2 см в диаметре. У детей сиалолитиаз наблюдается редко [16], чаще в возрасте 10–12 лет. В детской практике наиболее распространена СКБ различной этиологии, а описания слюнно-каменной болезни единичны. Распространенность и заболеваемость СКБ у детей неизвестны. В детском возрасте в большинстве случаев (95%) слюнные камни расположены в поднижнечелюстной железе и ее протоке, что связано с их анатомо-физиологическими особенностями (проток имеет S-образную форму, большую длину, неравномерный по ширине, проходит ниже, чем открывается его устье). По данным литературы, сиалолитиаз — довольно редкое заболевание, которое чаще диагностируется челюстно-лицевыми хирургами и встречается больше у лиц мужского пола, хотя достоверных исследований не проводилось. Причины образования слюнных камней не вполне выяснены. Функциональные нарушения слюнных желез могут замедлять проток слюны, вызывая ее застой. В этот период соли выпадают в осадок, происходит формирование камня. Слюнные конкременты состоят из неорганических солей: фосфата и карбоната кальция.

Существует мнение, что в возникновении сиалолитиаза большое значение имеет нарушение минерального обмена, как и при вторичном гиперпаратиреозе. Поэтому изучение данных заболеваний (особенно их сочетания), имеющих общее патогенетическое звено, является актуальным для врачей разных специальностей для грамотного подхода к лечению.

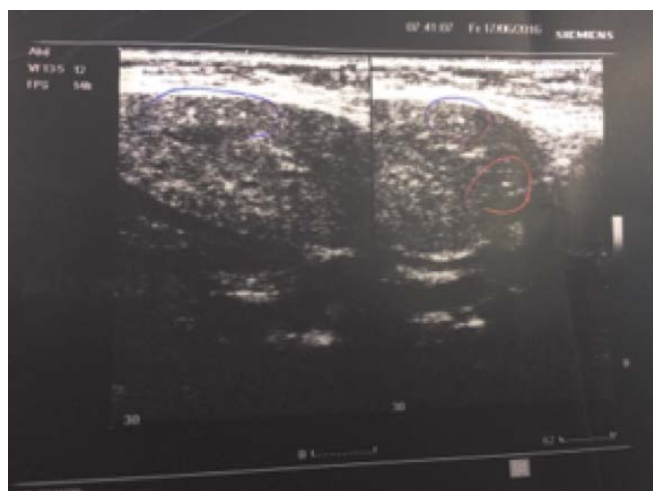
Пациенты и методы

Мальчик А., 6 лет. Семья обратилась к детскому эндокринологу по направлению хирурга. В течение месяца у пациента отмечались жажда, вязкость слюны и сухость во рту. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от третьей беременности (вторые роды: первые — мальчик, вторая беременность — м/а), протекавшей физиологически, крупной массы тела при рождении (4 280 г) при росте 54 см. Наследственность отягощена по ожирению по линии мамы, у старшего брата аутоиммунный тиреоидит.

Из анамнеза заболевания: на фоне острой респираторной инфекции появилась боль в поднижнечелюстной области слева. При ультразвуковом обследовании (**рис. 1**) выявлены микролиты в протоках левой поднижнечелюстной слюнной железы (7 гиперэхогенных включений с акустической тенью диаметром по 1 мм, протоки расширены до 2 мм), без признаков воспаления. Проконсультирован челюстно-лицевым хирургом (от оперативного лечения на момент осмотра рекомендовано воздержаться).

Рисунок 1. Картина УЗИ мягких тканей поднижнечелюстной области

Figure 1. Ultrasound picture of the soft tissues of the submandibular region



Объективно: пальпация поднижнечелюстной слюнной железы слева была умеренно болезненна, образования не пальпировались. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Костных деформаций не наблюдалось. Щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена. По внутренним органам — без особенностей. При обследовании (табл. 1 и 2) в анализе крови отклонений со стороны показателей кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины не было, но отмечено повышение уровня паратгормона, недостаточное содержание витамина D. В биохимическом анализе мочи снижено содержание кальция и фос-

фора (в суточном сборе). Гипокальциурия и гипофосфатурия расценивались как компенсаторная реакция организма на поддержание мобилизации кальция и фосфатов из минерализованного матрикса и реабсорбция в почечных канальцах, а следовательно, как профилактика развития резорбции костной ткани. Гормоны ЩЖ в норме. УЗИ щитовидной железы, почек — без патологии, околощитовидные железы не визуализировались. Диагноз: «сиалолитиаз, вторичный гиперпаратиреоз». Назначен альфакальцидол («АльфаД₃-Тева») по 1 мкг/сут.

Дифференциальная диагностика

Диагностика сиалолитиаза в настоящее время не вызывает трудностей при соответствующей клинической картине и дополнительных методах исследования (УЗИ, КТ). На фоне гиперкальциемии происходит формирование камней в экскреторных органах. Диапазон нормальных значений концентрации общего кальция в сыворотке крови — 85–105 мг/л (в слюне — 0,75–3,0 ммоль/л). Около 50% общей концентрации кальция представлено свободной или ионизированной формой.

Повышение общего уровня кальция отмечается и при гиперпаратиреозе; продукции опухолью ПТГ-подобной молекулы; интоксикации витамином D, при метастатическом поражении костей. Тем не менее концентрация кальция в крови пациентов с СКБ часто остается нормальной. Поэтому системный фактор, способствующий камнеобразованию, на сегодняшний день неизвестен. При хроническом течении сиалолитиаза развивается склероз (цирроз) слюнной железы.

Таблица 1. Биохимический анализ крови

Table 1. Blood chemistry

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	На фоне лечения альфакальцидолом через 1 месяц During treatment with alfacalcidol after 1 month	После отмены лечения After discontinuation of treatment	При возобновлении лечения альфакальцидолом After discontinuation of treatment
Кальций (ион) (N = 1,15–1,33 (моль/л) Calcium (ionized) (N = 1,15–1,33 mmol/l)	1,2	1,29	1,2	1,25
Фосфор (N = 0,95–1,75 ммоль/л) Phosphorus (N = 0,95–1,75 mmol/l)	1,74	1,76	1,6	1,43
Щелочная фосфатаза (N = 5–269 Ед/л) Alkaline phosphatase (N = 5–269 U/l)	194,2	180	164	–
Паратгормон (N = 4,4–16 пг/мл) Parathormone (N = 4,4–16 pg/ml)	20,13	12,29	30,02	15,8
Витамин D (N = 0–0,5 нг/мл) Cholecalciferol (N = 30–100 ng/ml)	22,2	21,3	22,5	39
Прокальцитонин (N = 0–0,5 нг/мл) Procalcitonin (N = 0–0,5 ng/ml)	0,091	–	–	–

Таблица 2. Суточный биохимический анализ мочи

Table 2. Daily biochemical analysis of urine

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	На фоне лечения During treatment
Кальций общий (N = 2,5–7,5 ммоль/сут) Total calcium (N = 2,5–7,5 mmol/day)	1,45	3,54
Фосфор (N = 13–42 ммоль/сут) Phosphorus (N = 13–42 mmol/day)	9,27	15,6

Несмотря на малые размеры, ОЩЖ играют важную роль в жизнедеятельности организма, регулируя обмен кальция и фосфора. ПТГ способствует выводу кальция из костной ткани и таким образом увеличивает его концентрацию в плазме крови. Кроме того, гормон ОЩЖ вызывает повышение всасывания кальция в кишечнике и снижает его выведение с мочой. И это тоже приводит к гиперкальциемии. Увеличение выработки ПТГ способствует повышению выделения фосфора из организма с мочой (фосфатурия). Регуляция деятельности ОЩЖ происходит по принципу обратной связи. Так, при снижении уровня кальция в крови их активность повышается, при гиперкальциемии — уменьшается. Повышенная секреция ПТГ приводит к вымыванию кальция из костей и увеличению его концентрации в плазме крови (гиперкальциемия).

Таким образом, при анализе результатов обследования пациента клинических признаков первичного ГПТ обнаружено не было. Однако наблюдались гипокальциурия, гипофосфатурия, повышение ПТГ и недостаточное содержание витамина D. Поэтому диагноз «вторичный гиперпаратиреоз» на фоне сиалолитиаза остается рабочим по настоящее время.

Лечение

В данном клиническом случае в качестве консервативного лечения по регулировке электролитных и гормональных нарушений препаратом выбора стал альфакальцидол («АльфаД₃-Тева») в дозе 1 мкг/сут. Контроль содержания ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, витамина D в крови и кальция с фосфором в моче проводился в среднем 1 раз в три месяца. На фоне лечения через месяц удалось достигнуть положительной динамики по самостоятельной естественной ликвидации камней из слюнной железы, нормализации ПТГ. Было принято решение об отмене альфакальцидола. Но ввиду сохраняющегося недостаточного содержания витамина D в лечение добавили 25-гидроксикальциферол (25(OH)D) (аквадетрим) — по 2 000 МЕ/сут [17]. На фоне терапии витамином D без альфакальцидола уровень ПТГ стал снова возрастать при адекватном уровне концентрации 25(OH)D. В связи с чем для предотвращения повторного развития вторичного гиперпаратиреоза прием альфакальцидола был возобновлен. При терапии с включением этого препарата удалось достигнуть улучшения всех гормональных и биохимических электролитных показателей.

Результаты и их обсуждение

При катамнестическом наблюдении на протяжении семи лет пациент продолжает получать лечение в профилактической дозах: альфакальцидол по 0,5 мкг/сут. На фоне данного профилактического лечения сохраняется нормализация биохимических показателей крови и мочи, а также ПТГ и 25(OH)D. В настоящее время продолжается регулярный контроль биохимических и гормональных показателей — 1 раз в 6 месяцев.

Наиболее частыми причинами вторичного гиперпаратиреоза являются хроническая болезнь почек, дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, синдром мальабсорбции. Патогенез вторичного ГПТ — довольно сложный процесс. Ведущими факторами, особенно у детей, являются дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальций- и D-чувствительных (VDR) рецепторов в ОЩЖ, резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов 23 (FGF-23) и др. [18].

Стимулом к секреции ПТГ служит понижение концентрации ионов кальция, причем имеет значение как величина изменения концентрации, так и темп этих изменений. Гормон оказывает прямое влияние на костную ткань и почки, а также опосредованно, через стимуляцию синтеза 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола), способствует всасыванию кальция в кишечнике. Любая тенденция к гипокальциемии в организме приводит к повышению скорости секреции ПТГ, основной физиологический эффект которого заключается в повышении концентрации кальция.

Это действие осуществляется за счет следующих процессов: повышения скорости растворения минерального компонента костной ткани и увеличения потока кальция во внеклеточную жидкость, усиления реабсорбции кальция в почках. Воздействие паратгормона на костную ткань происходит только в присутствии витамина D₃ (холекальциферола), а влияние ПТГ на почки и кишечник не зависит от витамина D₃ [19].

В ответ на недостаток кальция в крови происходит выброс гормонов ОЩЖ, вызывающих гиперкальциемию. Это нормальная регуляция по принципу обратной связи. Поскольку причиной вторичного гиперпаратиреоза считается патология, провоцирующая длительную гипокальциемию, то гиперпродукция гормона ОЩЖ является компенсаторной реакцией. Уровень кальция в крови у таких пациентов, как правило, в пределах нормы.

Этиопатогенез сиалолитиаза связан с образованием слюнных камней и дискинезией протоков, их воспалением, застоем и ощелачиванием слюны (рН — 7,1–7,4), увеличением ее вязкости, попаданием в протоки инородных тел. Эти факторы способствуют выпадению из слюны различных солей (фосфат кальция, карбонат кальция) с кристаллизацией их на органической основе. Возникновение сиалолитиаза также связывают с нарушением минерального обмена, главным образом кальция, гиповитаминозом А и др. При обтурации протока в нем возникает или обостряется воспаление (сиалодохит) и развивается сиалоденит. Причины образования камня в протоках слюнных желез

до конца не выяснены. В настоящее время слюннокаменную болезнь считают полиэтиологическим заболеванием и выделяют общие и местные факторы, способствующие камнеобразованию. Клиническая картина сиалолитиаза зависит от выраженности воспалительного процесса и проявляется симптомами сиалоденита [20]. Диагноз устанавливают при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании. Сиалография позволяет выявить нерентгеноконтрастные конкременты и определить степень изменения ткани железы, что важно для решения вопроса о дальнейшем лечении. Оно (при любой локализации слюнного камня) оперативное. Когда камень удалить невозможно (находится в подчелюстной железе), удаляют железу. Одновременно проводят противовоспалительную терапию [20]. Прогноз при своевременном лечении сиалолитиаза благоприятный. Рецидивирования процесса, как правило, не наблюдается.

Данный клинический случай сочетания сиалолитиаза и вторичного гиперпаратиреоза позволяет задуматься о первичном генезе обоих заболеваний. При обследовании патологии кишечника, почек, ОЩЖ, костных деформаций, биохимических отклонений в крови у пациента обнаружено не было. Таким образом гиперпаратиреоз — вторичный, так как отсутствуют изменения ОЩЖ желез.

Применение альфакальцидола в данном клиническом случае было направлено на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена метаболитом 1-альфа, 25-дигидроксивитамином D₃ (кальцитриолом), путем усиления абсорбции ионов кальция и фосфатов в кишечнике и их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Это снижает активность щелочной фосфатазы и содержание в крови паратиреоидного гормона. Альфакальцидол (1α-гидроксивитамин D₃) быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D₃, активный метаболит витамина D, который действует как регулятор обмена кальция и фосфора. Повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках, восстанавливает положительный кальциевый баланс при лечении синдрома кальциевой мальабсорбции и снижает концентрацию в крови паратиреоидного гормона.

При наблюдении в динамике довольно быстро был получен положительный эффект на обе нозологические проблемы: самостоятельный выход камней через месяц приема альфакальцидола и нормализация ПТГ. При попытке отмены данного препарата и замене монотерапии витамином D наблюдался повторный патологический подъем ПТГ. При возобновлении применения в профилактической дозе альфакальцидола (0,5 мкг/сут) все

показатели нормализовались и остаются в референтных значениях на протяжении всего периода наблюдения (3 года).

Таким образом, существует тесная взаимосвязь между дефицитом витамина D и повышением уровня ПТГ. Очевидно, что активация синтеза ПТГ на фоне дефицита витамина D, существующего в российской популяции на протяжении раннего, дошкольного и зачастую школьного возраста, является одним из факторов, препятствующих достижению подростками и молодыми людьми генетически запрограммированной минеральной плотности костной ткани. И это повышает риски формирования во взрослом возрасте остеопороза. Уникальная роль витамина D в процессах формирования и ремоделирования костной ткани, определяющее влияние на фосфорно-кальциевый обмен и тесная взаимосвязь с эндокринной системой, обеспечивающей гомеостаз кальция, позволяют считать его ключевым фактором профилактики остеопороза и обусловленных им осложнений на протяжении всей жизни [21, 22].

Выводы

1. В детском возрасте сиалолитиаз встречается довольно редко. При нарушении минерального обмена кальций может откладываться в различных паренхиматозных органах, нарушая их функцию.

2. Причины вторичного гиперпаратиреоза разнообразны, что требует широкого дифференциального диагностического поиска.

3. Лечебный подход сиалолитиаза комплексный, при отсутствии острой клинической картины в большинстве случаев не требует хирургического разрешения. Консервативная терапия вторичного гиперпаратиреоза альфакальцидолом является патогенетической и приводит к физиологическому поддержанию фосфорно-кальциевого обмена.

При возникновении камнеобразования во внутренних органах рекомендовано комплексное исследование фосфорно-кальциевого обмена с гормональным профилем ОЩЖ и витамина D. При выявлении вторичного гиперпаратиреоза у детей в первую очередь необходимо исключение рахита и рахитоподобных заболеваний. При сочетании литиаза и повышения уровня ПТГ при отсутствии изменений со стороны ОЩЖ положительный эффект в поддержании гомеостаза кальциевого и фосфорного обмена дает аналог витамина D — альфакальцидол. За счет увеличения реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах и кальциевой мальабсорбции в просвете тонкой кишки происходит восстановление фосфорно-кальциевого обмена и уменьшение уровня ПТГ.

Литература/References

- Islam Z., Viljakainen H.T., Kärkkäinen M. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107: 277–283.
- Кильдиярова Р.Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра [Электронный ресурс]. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Kildiyarova R.R. Laboratory and functional studies in the practice of a pediatrician [Electronic resource]. 3rd ed., reprint, and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
- Долбня С.В., Курьянинова В.А., Абрамская Л.М. и соавт. Витамин D и его биологическая роль в организме. Метаболизм и кальциемические эффекты витамина D. *Вестник молодого ученого*. 2015; 3: 13–21. [Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Abramskaya L.M. et. Vitamin D and its biological role in the body. *Metabolism and calcemic effects of vitamin D*. *Bulletin of the Young Scientist*. 2015; 3: 13–21. (In Russ.)].
- Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1678–1688.

5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н. и соавт. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 3 (63): 51–58. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N. et al. The level of parathormone and its relationship with vitamin D supplementation in early childhood. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 3 (63): 51–58. (In Russ.)].
6. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. Am J. Clin. Nutr. 2008; 87 (4): 1080–1086.
7. Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г. и соавт. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2017; 2 (16): 131–141. [Turti T.V., Belyaeva I.A., Bokuchava E.G. et al. The relevance of prevention of hypovitaminosis in children of the first year of life. Issues of Modern Pediatrics 2017; 2 (16): 131–141. (In Russ.)].
8. Golden N.H., Abrams S.A. Committee on Nutrition: optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics. 2014; 134: 1229–1243.
9. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 1340–1349.
10. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012. 120 с. [Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin D, calcium and phosphates in healthy children and in pathology. Kazan, 2012: 120 (In Russ.)].
11. Rastogi A., Bhadada S.K., Bhansali A. Pseudoarthrosis and fracture: interaction between severe vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. Singapore Med. J. 2013; 54 (11): 224–227.
12. Смирнов В.В., Рылькова А.А. Гиперпаратиреоз в детском и подростковом возрасте. Лечащий врач. 2018; 12: 30. [Smirnov V.V., Rylkova A.A. Hyperparathyroidism in childhood and adolescence. The Attending Physician. 2018; 12: 30. (In Russ.)].
13. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases (manual). M.: Medicine, 2002: 751 (In Russ.)].
14. Афанасьев В.В. Заболевания и повреждения слюнных желез. Национальное руководство. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. 2010: 457–461. [Afanasyev V.V. Diseases and injuries of the salivary glands. National Manual. Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery. 2010: 457–461. (In Russ.)].
15. Ветер Д.С., Бобровский М.А., Максимов Э.Н. Сиалолитиаз. Vetacademy.ru/lechenie. 2018. [Veter D.S., Bobrovsky M.A., Maksimov E.N. Sialolithiasis. Vetacademy.ru/lechenie. 2018. (In Russ.)].
16. Йорданишвили А.К., Лобейко В.В. Распространенность заболеваний слюнных желез у человека в разные возрастные периоды. Клиническая геронтология (cmfsurgery.ru). 2014. [Jordanishvili A.K., Lobeyko V.V. Prevalence of salivary gland diseases in humans at different age periods. Clinical Gerontology (cmfsurgery.ru). 2014. (In Russ.)].
17. Özcabi B., Tahmiscioğlu B.F., Jaferova S. et al. A case of vitamin d-dependent rickets type 1A with a novel mutation in the Uzbek population. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2016, 8 (4): 484–489.
18. Мокрышева Н.Г., Еремина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза. Ожирение и метаболизм. 2017; 3 (14): 48–53. [Mokrysheva N.G., Eremina A.K., Mirnaya S.S., Kovaleva E.V. Difficulties of differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. Obesity and Metabolism. 2017; 3 (14): 48–53. (In Russ.)].
19. Дан М. Дж. Почечная эндокринология. М.: Медицина, 1987. 672 с. [Dan M.J. Renal endocrinology. Moscow: Medicine, 1987: 672 (In Russ.)].
20. Мальцев С.В., Архипова Н.Н. Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции. Казанский медицинский журнал. 2004; 5 (85): 374–376. [Maltsev S.V., Arkhipova N.N. Genetically determined disorders of phosphate metabolism in children and ways of their correction. Kazan Medical Journal. 2004; 5 (85): 374–376. (In Russ.)].
21. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. и соавт. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции (обзор основных положений документа). Медицинский оппонент. 2018; 1 (1): 30–37. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A. et al. National Program «Vitamin D deficiency in children adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction» (review of the main provision of the document). Meditsinskiy opponent = Medicinal Opponent. 2018; 1 (1): 30–37. (In Russ.)].
22. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии. 2013; 2 (12): 20–25. [Zakharova I.N., Yablochkova S.V., Dmitrieva Yu.A. Known and unknown effects of vitamin D. Issues of Modern Pediatrics. 2013; 2 (12): 20–25. (In Russ.)].

Вклад авторов. О.В. Макина, И.М. Мельникова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи.

Authors contributions. O.V. Makina, I.M. Melnikova: 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Согласие пациента. Персональная медицинская информация публикуется с личного письменного согласия законного представителя пациента.

Patient consent. Personal health information is published with the personal written consent of the patient's legal representative.

Статья поступила: 12.05.2023.

Принята к публикации: 16.06.2023.

Article received: 12.05.2023.

Accepted for publication: 16.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макина Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 1*.

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1*.

* ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Телефон: +7 (485) 230-56-41.

E-mail: rector@ysmu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Makina Olga Victorovna, PhD, Assistant Professor of the Department of Pediatrics № 1*.

Melnikova Irina Mikhailovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 1*.

* Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 150000, Yaroslavl region, Yaroslavl, st. Revolutionnaja, b. 5.

Phone: +7 (485) 230-56-41. E-mail: rector@ysmu.ru.

УДК 618.1:616-08

Причины и факторы, провоцирующие развитие и отягощающие течение декубитальных язв нижнего отдела генитального тракта у женщин

Д.С. Маковская¹, Е.А. Горбунова¹, И.А. Аполихина^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ. Пролапс тазовых органов (ПТО) — чрезвычайно актуальная проблема в современной гинекологии. Появление декубитальных язв (ДЯ) на шейке матки или во влагалище создает определенные трудности в лечении вследствие сочетания нарушения трофики тканей с различными дисгормональными изменениями в организме женщины и сопутствующей экстрагенитальной патологией. В данном исследовании проанализированы основные причины развития и сопутствующие состояния, отягощающие течение ДЯ нижнего отдела генитального тракта у пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕКУБИТАЛЬНАЯ ЯЗВА, ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ, ЭСТРИОЛ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Маковская Д.С., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Причины и факторы, провоцирующие развитие и отягощающие течение декубитальных язв нижнего отдела генитального тракта у женщин. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 54–58.

UDC 618.1:616-08

Causes and Factors Provoking the Development of Decubitus Ulcers of the Lower Genital Tract in Women

D.S. Makovskaya¹, E.A. Gorbunova¹, I.A. Apolikhina^{1,2}

¹ FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

SUMMARY. Pelvic organ prolapse (PPL) is an extremely urgent problem in modern gynecology. The occurrence of vaginal and cervical decubitus ulcers (DU) creates certain difficulties in treatment due to the combination of tissue tropism disorder with various dishormonal changes in a woman's body and concomitant extragenital pathology. The present study analyzed the main causes and factors of lower genital tract DUs in female patients and assessed the consequences of this complication.

KEYWORDS: DECUBITUS ULCER, PELVIC ORGAN PROLAPSE, RISK FACTORS

FOR CITATION: Makovskaya D.S., Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Causes and factors provoking the development of decubitus ulcers of the lower genital tract in women. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 54–58.

Введение

Пролапс тазовых органов на сегодняшний день является чрезвычайно актуальной проблемой в современной гинекологии. Распространенность ПТО варьирует от 2 до 77% среди женского населения и не имеет тенденции к снижению. В России около 35% женщин страдают ПТО. Прогнозы ВОЗ также неутешительны: ожидается, что к 2030 году пролапс тазовых органов будет наблюдаться у 63 млн пациенток [1, 2, 3, 4]. Увеличение продолжительности жизни населения неизбежно приведет к повышению уровня распространенности ПТО [5, 6].

III–IV стадия пролапса тазовых органов по системе POP-Q осложняется возникновением трофических язв шейки матки и влагалища. Это происходит вследствие нарушения кровоснабжения и венозного оттока в выпавшем органе, из-за сухости и механического повреждения тканей и, по оценкам некоторых авторов, встречается в 3,3–50,6% случаев [7]. Кроме того, существуют факторы, способствующие появлению и отягощающие течение ДЯ, такие как гипоэстрогенное состояние, связанное со вступле-

нием женщины в менопаузу и постменопаузу; нарушение состояния естественных барьерных механизмов, предотвращающих инфицирование; наличие экстрагенитальных заболеваний [8].

Декубитальная язва не только доставляет физиологический и психологический дискомфорт, но и препятствует эффективному консервативному и оперативному лечению ПТО, в том числе ограничивает возможность проведения адекватного хирургического вмешательства (кольпорафии, кольпоперинеолеваторопластики и др.), поскольку вагинальный эпителий атрофичный и отечный, что замедляет процессы послеоперационного заживления и увеличивает риск послеоперационных осложнений [9, 10]. Поэтому, такие пациентки нуждаются в длительной предоперационной подготовке до полной эпителизации язвенного дефекта.

Цель данного исследования — проанализировать основные причины и факторы, провоцирующие развитие ДЯ нижнего отдела генитального тракта у женщин, а также провести оценку сопутствующих состояний, отягощающих течение данной патологии.

Пациенты и методы

Проведено ретроспективное исследование причин и факторов, провоцирующих развитие ДЯ нижнего отдела генитального тракта у женщин, получавших терапию в отделении эстетической гинекологии и реабилитации (ОЭГиР) ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России с диагнозом «декубитальная язва влагалища и шейки матки» в 2016–2022 годах.

За указанный период в ОЭГиР было пролечено 64 пациентки с ПТО тяжелой формы (III–IV степень по POP-Q), осложнившимся развитием ДЯ, в возрасте от 64 до 94 лет (средний возраст — 75,84 ($\pm 1,20$) года), которые на протяжении 22–24 лет находились в постменопаузе.

Для выявления факторов — предикторов развития ДЯ проанализированы степень ПТО, ИМТ, акушерский анамнез, выраженность симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), наличие экстрагенитальных заболеваний.

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10. Количественные показатели были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и представлены в работе в качестве средних значений и стандартных отклонений $M(SD)$. Качественные показатели указаны в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что у 68,75% ($n = 44$) отмечалась IV степень пролапса гениталий по системе POP-Q, у 31,25% ($n = 20$) — III. Средний возраст пациенток с ПТО составил 75,84 ($\pm 1,20$) года.

Средняя продолжительность периода менопаузы у женщин исследуемой группы составила 22,95 ($\pm 1,42$) года. По полученным данным, степень опущения тазовых органов коррелировала с длительностью периода менопаузы (рис. 1).

У всех пациенток из группы исследования отмечались симптомы ГУМС, при этом симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) наблюдались в 100% случаев ($n = 64$).

При осмотре в зеркалах на фоне атрофических изменений визуализировалась десквамация эпителия в форме язв с резко очерченными краями (диаметром от 2 до 7 см) ярко-красного цвета, легко кровоточащих при контакте (рис. 2).

В структуре других симптомов ГУМС у 65,6% ($n = 42$) пациенток отмечались урогенитальные симптомы: у 42,2% ($n = 27$) — стрессовое недержание мочи (СНМ), у 26,6% ($n = 17$) — жалобы на учащенное мочеиспускание, у 14,1% ($n = 9$) — ургентные позывы, у 12,5% — ноктурия ($n = 8$), у 6,3% ($n = 4$) — жалобы на затрудненное мочеиспускание (рис. 3). У 17,2% женщин ($n = 11$) в анамнезе была выполнена гистерэктомия, являющаяся одним из доказанных факторов риска развития недержания мочи (НМ) [11].

Анализ данных также показал, что у 87,5% пациенток ($n = 56$) ДЯ выявлена впервые, в то время как у 12,5% ($n = 8$) отмечался рецидив заболевания. Длительность наличия ДЯ составила от трех дней до шести месяцев (среднее значение — 30,78 ($\pm 1,49$) дня) на момент обращения.

Рисунок 1. График зависимости степени тяжести ПТО от длительности периода менопаузы ($n = 64$)

Figure 1. Diagram of the correlation between the POP severity and menopause duration ($n = 64$)

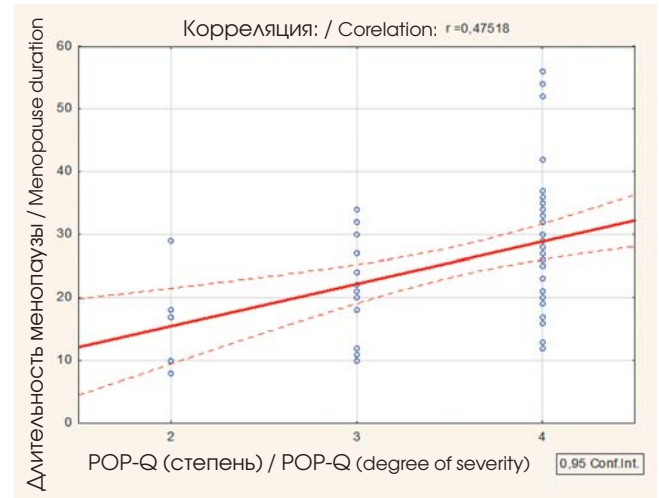


Рисунок 2. Пациентка Б., 76 лет. Диагноз: «полное выпадение матки и стенок влагалища. Декубитальная язва шейки матки. Постменопауза. ГУМС. Стрессовое недержание мочи тяжелой степени. Сахарный диабет второго типа. Гипертоническая болезнь третьей степени, риск 4»

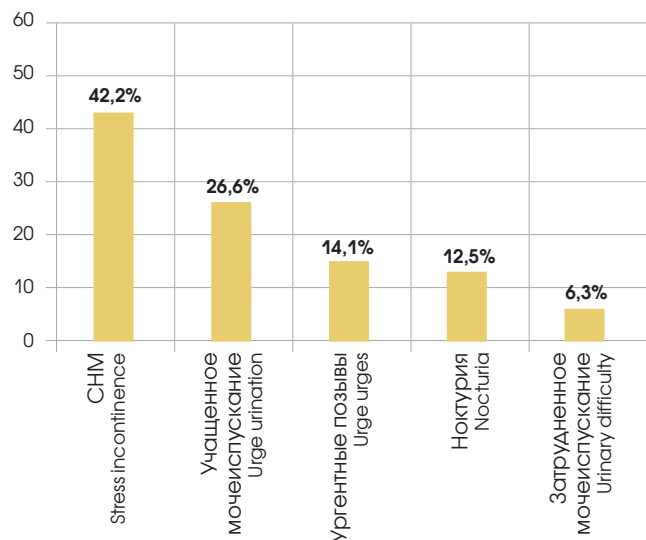
Figure 2. Patient B., 76 y.o. Diagnosis: «complete vaginal and uterus vault prolapse. Decubitus cervical ulcer. Postmenopause. GSM. Severe degree of stress urinary incontinence. Type 2 diabetes mellitus. Hypertension disease of the third degree, risk 4»



При анализе демографических данных получены следующие результаты: паритет колебался от 1 до 11 (со средним значением 3,5–4), при этом среднее количество самопроизвольных родов составило 2. У 39,1% ($n = 25$) — одни самопроизвольные роды, у 50% ($n = 32$) — 2, у 10,9% ($n = 7$) — 3 и более. Средний возраст женщин первых родов в среднем составил 25,63 ($\pm 1,32$) года, последних — 35,7 ($\pm 1,63$) года. Дисфункция мышц тазового дна (ДМТД) была выявлена в 100% случаев ($n = 64$).

Рисунок 3. Урогенитальные симптомы у женщин в постменопаузе с III–IV степенью ПТО по POP-Q (n = 42)

Figure 3. Urogenital symptoms in postmenopausal women with POP-Q grade III–IV PPL (n = 42)

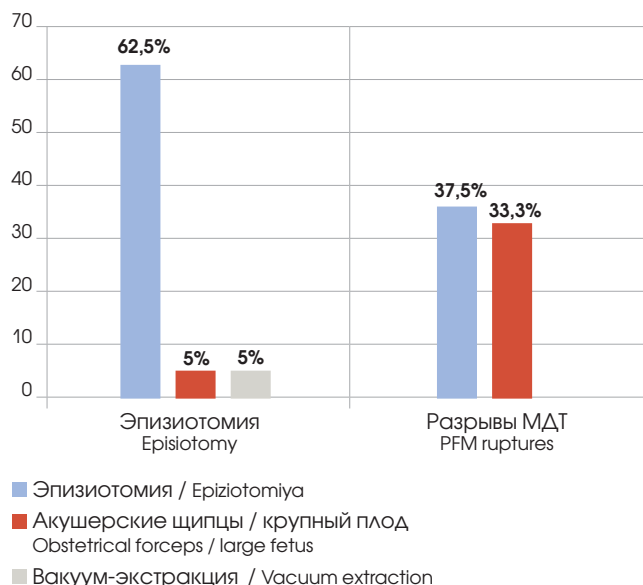


Достоверно известно, что одной из ведущих причин ДМТД являются вагинальные роды. В ходе проведенного анализа установлено, что одним из факторов, способствующих возникновению первого эпизода ПТО, были травмы в родах. У 62,5% женщин (n = 40) роды сопровождались эпизиотомией. При этом у 5% (n = 2) были применены акушерские щипцы, у 5% (n = 2) выполнена вакуум-экстракция плода. У 37,5% (n = 24) роды осложнились разрывами промежности и МТД, из них у 33,3% (n = 8) отмечались роды крупным плодом (рис. 4).

В качестве еще одного предполагаемого фактора риска ПТО среди анамнестических данных был проанализирован ИМТ пациенток. Выявлено, что у 37,5% (n = 24) — избыточный вес, у 21,9% (n = 14) — ожирение 1–2-й степени. Это также может быть расценено как один из факторов — предикторов развития ДЯ. Систематический обзор и метаанализ А. Giri и соавторов показал, что женщины с избыточным весом

Рисунок 4. Особенности течения родов у женщин с ДМТД и ПТО (n = 64)

Figure 4. Peculiarities of childbirth in women with PFD and PPL (n = 64)



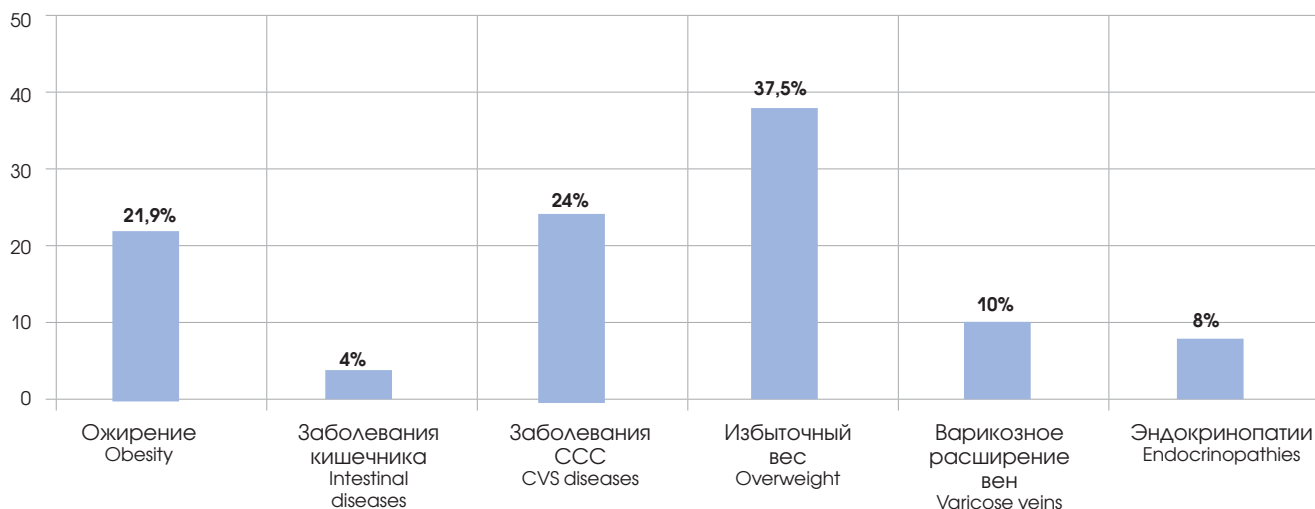
и ожирением чаще имеют ПТО по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ [12].

В структуре экстрагенитальной патологии у исследуемой группы были выявлены следующие заболевания: сердечно-сосудистой системы — у 24%, кишечника (хронический запор, хронический колит) — у 4%, эндокринопатия, на фоне которой развился сахарный диабет 2-го типа, — у 8%. Кроме того, у 10% женщин отмечалось варикозное расширение вен. И это может быть расценено как проявление дисплазии соединительной ткани у пациенток с ПТО, манифестирующей как «системная» недостаточность (рис. 5).

В ходе ретроспективного анализа было установлено, что 64% женщин (n = 41) в дальнейшем были прооперированы в объеме гистерэктомии, сакрвагинопексии, кольпоперинеопластики на базе хирургических отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. При этом наличие ДЯ у пациенток существенно ограничива-

Рисунок 5. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток из исследуемой группы (n = 64)

Figure 5. Structure of extragenital pathology in patients from the study group (n = 64)



ло возможность проведения своевременного хирургического лечения и требовало предоперационной подготовки до полного излечения язвы.

Пролапс гениталий — во многом эстрогензависимое заболевание. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительной тканях и сосудистых структурах уретры, детрузоре. Эстрогенный дефицит сопровождается ухудшением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы. Сходные изменения происходят в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально. [13]. Гипоэстрогенное состояние у женщин в постменопаузе считается основной причиной развития атрофии слизистых оболочек урогенитального тракта, что считается предрасполагающим фактором к венозному застою в тазовых органах и развитию трофических изменений тканей нижнего отдела генитального тракта [14].

Генитоуринарный синдром встречается у каждой третьей женщины в климактерическом периоде. Эстриол — основной эстроген, который таргетно решает проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью, такие как диспареуния, сухость и зуд во влагалище и нижних отделах мочеполового тракта, нарушение мочевого выведения, умеренное недержание мочи, рецидивирующий вульвовагинит и цистит [15]. Наиболее частым показанием к применению локальных эстрогенов (ЛЭ) является ГУМС. Именно по этой причине в нашем исследовании наряду с комплексным лечением ДЯ всем женщинам был назначен вагинальный крем «Овестин», содержащий 0,5 мг эстриола. Ежедневно крем назначался по 1 аппликатору в сутки вагинально на ночь в течение 2 недель с последующим переходом на поддерживающую схему по 1 аппликатору 2 раза в неделю в постоянном режиме. В нашем исследовании при первичном приеме и после курса лечения проводилось определение pH содержимого влагалища, оценка степени выраженности симптомов ВВА (сухость, жжение/зуд) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У пациенток исследуемой группы среднее значение pH при первом визите составило $5,6 \pm 0,4$, симптомы ВВА по ВАШ соответствовали $6,8 \pm 0,35$ балла. При повторном визите через 10 дней — выявлен pH влагалищного содержимого $4,6 \pm 0,3$, степень выраженности симптомов ВВА по ВАШ уменьшилась до $3,7 \pm 0,42$ балла.

Таким образом, применение крема «Овестин» уже через 10 дней способствовало появлению закономерной тенденции к нормализации pH влагалищного содержимого и значительному снижению степени выраженности симптомов ВВА. Также существует большое количество исследований, где применение локальных эстрогенов патогенетически обосновано при заживлении различных раневых поверхностей [16, 17].

Литература/References

1. Короткевич О.С., Эйзенх И.А., Мозес В.Г. и соавт. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (4): 32–8. [Korotkevich O.S., Eisenach I.A., Moses V.G. et al. Clinical efficacy of a vaginal exerciser in the treatment of pelvic floor muscle dysfunction in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (4): 32–8. (In Russ.)].
2. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 3 (17): 98–107. [Toktar L.R. Female prolaptology: from pathogenesis to prevention and treatment effectiveness. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Teaching*. 2017; 3 (17): 98–107. (In Russ.)].
3. Курбанов Б.Б. Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения пролапса гениталий. *Вестник*

ПТО в большинстве случаев требует оперативного лечения. При этом длительно незаживающая язва рассматривается как противопоказание к операции и обуславливает проведение предоперационного лечения. Невозможность своевременного оперативного лечения ПТО усугубляет клинические проявления ДЯ и существенно снижает качество жизни пациенток. В рамках пред- и послеоперационной терапии пациенткам исследуемой группы также назначался крем «Овестин». В послеоперационном периоде, начиная со вторых суток, «Овестин» назначался по 1 аппликатору 2 раза в неделю в течение двух недель, с рекомендациями о возможном дальнейшем длительном применении крема в постоянном режиме в качестве поддерживающей терапии.

Преимущество терапии эстриолом заключается в восстановлении нормальной структуры слизистой оболочки влагалища, препятствии развитию инфекции и воспаления, стимулировании пролиферации влагалищного эпителия и эпителия уретры, улучшении кровоснабжения слизистой оболочки уретры и влагалища, увеличении содержания коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры, связочном аппарате малого таза, повышении тонуса гладкой мускулатуры влагалища, уретры, МТД. И это позволяет снизить число послеоперационных рецидивов и осложнений.

Очевидно, что наличие экстрагенитальной патологии на фоне возрастных изменений со стороны органов и систем способствует возникновению хронического воспалительного процесса в половых органах. И это, по-видимому, может быть обусловлено нарушением местных иммунных механизмов, особенно при сочетании нескольких факторов [18].

Выводы

Основными причинами и факторами, провоцирующими развитие ДЯ нижнего отдела генитального тракта у женщин, на основе данного исследования являются тяжелая степень ПТО (III–IV степени POP-Q), ГУМС, осложненный акушерский анамнез, экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хронический запор и т. д.), а также избыточная масса тела. Невозможность проведения своевременного оперативного лечения ПТО при наличии ДЯ (до момента ее излечения) ведет к снижению качества жизни пациенток. В связи с чем актуальным остается вопрос о комплексной реабилитации таких женщин, проведении коррекции ВВА и лечения ДЯ перед хирургическим вмешательством, что будет улучшать прогноз оперативного лечения.

- Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. 2018; 2 (13): 84–7. [Kurbanov V.B. Comparative evaluation of the effectiveness of uterine prolapse surgical treatment. Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2018; 2 (13): 84–7. (In Russ.)].
4. Мусин И.И., Имельбаева А.Г., Мехтиева Э.Р. Хирургическое лечение и профилактика пролапса гениталий в различных возрастных группах. Креативная хирургия и онкология. 2017; 4 (7): 38–42. [Musin I.I., Imelbaeva A.G., Mehtieva E.R. Surgical treatment and prevention of genital prolapse in different age groups. Creative Surgery and Oncology. 2017; 4 (7): 38–42. (In Russ.)].
 5. Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М. и соавт. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов. Медицинский вестник Юга России. 2022; 2 (13): 7–17. [Boldyreva Yu.A., Tskhai V.B., Polstyanyo A.M. et al. Modern possibilities of pelvic organ prolapse prevention. Medical Bulletin of the South of Russia. 2022; 2 (13): 7–17. (In Russ.)].
 6. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А. и соавт. Комплексный подход к лечению декубитальной язвы влагалища. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 1 (10): 46–50. [Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A. et al. Comprehensive approach to the treatment of decubitus vaginal ulcers. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021; 1 (10): 46–50. (In Russ.)].
 7. Dshpande H.G., Madkar C.S., Kiwalkar S.R. Relationship of decubitus ulcer on cervix in pelvic organ prolapse with POP-Q staging. J. Obstet. Gynaecol. India. 2019; 69: 266–271.
 8. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И., Рощина М.О. Подготовка к хирургическому лечению пациенток с тяжелыми формами пролапса тазовых органов, осложненного трофическими нарушениями. Фарматека. 2020; 6: 54–60. [Glukhov E.Y., Dicke G.B., Neff E.I., Roshchina M.O. Preparation for surgical treatment of patients with severe forms of pelvic organ prolapse complicated by trophic disorders. Pharmateca. 2020; 6: 54–60. (In Russ.)].
 9. Murina F., Soligo M., Stellio L.N., Cetin I. Fractional Pixel CO₂ laser treatment for decubitus ulcer in advanced pelvic organ prolapse: a case report. Menopause. 2020; 27 (9): 1093–1095.
 10. Аполихина И.А., Саидова А.С., Бычкова А.Е. и соавт. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в комплексном лечении пациенток с осложнением пролапса тазовых органов — декубитальной язвой влагалища и шейки матки. Медицинский оппонент. 2020; 3 (11): 46–52. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Bychkova A.E. et al. Application of polarized polychromatic non-coherent light in the complex treatment of patients with complications of pelvic organ prolapse — vaginal and cervix decubitus ulcer. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2020; 3 (11): 46–52. (In Russ.)].
 11. Kato J., Nagata C., Miwa K. et al. Pelvic organ prolapse and Japanese lifestyle: prevalence and risk factors in Japan. Int. Urogynecol. J. 2022; 33 (1): 47–51.
 12. Giri A., Hartmann K.E., Hellwege J.N. et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217: 11–26.
 13. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. Медицинский совет. 2017; 2: 8–13. [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G.. Estriol in therapy of various gynecological diseases. Medical Council. 2017; 2: 8–13. (In Russ.)].
 14. Samantray S., Mohapatra I. Study of the relationship between pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) staging and decubitus ulcer in pelvic organ prolapse. Cureus. 2021; 13 (1): e12443.
 15. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевого тракта в постменопаузе. Проблемы эндокринологии. 2023; 6 (68): 157–63. [Andreeva E.N., Sheremeteyeva E.V. [The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. Problems of Endocrinology. 2023; 6 (68): 157–63. (In Russ.)].
 16. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. Biogerontology. 2012; 13: 3–20.
 17. Horng H.C., Chang W.H., Yeh C.C. et al. Estrogen effects on wound healing. Int. J. Mol. Sciences. 2017; 18 (11): 2325.
 18. Бенюк В.А., Довгалева Р.В., Ластовецкая Л.Д. и соавт. Пролапс гениталий у женщин пожилого возраста, осложненный декубитальной язвой. Репродуктивная эндокринология 2016; 3 (29): 28–33. [Benyuk V.A., Dovgaleva R.V., Lastovetskaya L.D. et al. Genital prolapse in elderly women complicated by decubitus ulcer. Reproductive Endocrinology 2016; 3 (29): 28–33. (In Russ.)].

Вклад авторов. Д.С. Маковская, Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. D.S. Makovskaya, E.A. Gorbunova, I.A. Apolikhina: research development, 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.04.2023.

Принята к публикации: 23.05.2023.

Article received: 12.04.2023.

Accepted for publication: 23.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маковская Диана Сергеевна, врач — акушер-гинеколог, младший научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0003-0159-8641.

Горбунова Елена Алексеевна, врач — акушер-гинеколог высшей категории, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. ORCID: 0000-0002-4723-4299.

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации*. Профессор кафедры акушерства,

гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Makovskaya Diana Sergeevna, Doctor — Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0003-0159-8641.

Gorbunova Elena Alekseevna, Doctor — Obstetrician-Gynecologist, Research Officer of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. ORCID: 0000-0002-4723-4299.

Apolikhina Inna Anatolievna, MD, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 615.06

Рациональный выбор энтеросорбента на основе его сорбционно-морфологических характеристик

Е.Т. Жилиякова¹, д.фарм.н., профессор **А.В. Бондарев**¹, к.фарм.н.,
О.О. Новиков^{2,3}, д.фарм.н., профессор

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

³ Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рациональный выбор правильного энтеросорбента (ЭС) определяет эффективность лечения экзо- и эндотоксикозов. Зная морфологические характеристики ЭС, можно прогнозировать его сорбционные свойства: пористость, удельную поверхность, механизм сорбции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ, МОРФОЛОГИЯ, СОРБЦИЯ, ПОРИСТОСТЬ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жилиякова Е.Т., Бондарев А.В., Новиков О.О. Рациональный выбор энтеросорбента на основе его сорбционно-морфологических характеристик. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 59–64.

UDC 615.06

Rational Choice of Enterosorbent Based on Its Sorption-morphological Characteristics

E. T. Zhilyakova¹, **A. V. Bondarev**¹, **O. O. Novikov**^{2,3}

¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Branch of the S. M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY. The rational choice of the right enterosorbent determines the effectiveness of the treatment of exo- and endotoxemia. Knowing the morphological characteristics of the enterosorbent, it is possible to predict its sorption properties: porosity, specific surface area, sorption mechanism.

KEYWORDS: ENTEROSORBENTS, MORPHOLOGY, SORPTION, POROSITY

FOR CITATION: Zhilyakova E. T., Bondarev A. V., Novikov O. O. Rational choice of enterosorbent based on its sorption-morphological characteristics. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 59–64.

Введение

В настоящее время в медицине для лечения интоксикационных процессов применяется метод энтеросорбции, основанный на способности энтеросорбентов связывать в организме экзогенные и эндогенные токсические вещества. Помимо гастроэнтерологии, энтеросорбентам (ЭС) нашли применение при сердечно-сосудистых патологиях, нарушениях липидного и углеводного обмена [1].

Современные сорбционные лекарственные препараты характеризуются большим разнообразием и наличием нескольких классификаций. Наиболее употребительной является классификация энтеросорбентов по химическому строению. Происхождение, химическое строение, а также сорбционные свойства ЭС позволяют разработать рекомендации по их клиническому применению.

Одним из путей изучения сорбционных процессов в сорбционных лекарственных препаратах является исследование морфологической микро-структуры сорбционного вещества. Под этой микроструктурой понимается совокупная характеристика элементов, включающая в себя их размер, форму и пространственную организацию. Морфология элементов может существенным обра-

зом различаться в зависимости от состава вещества, его кристаллической структуры и способа получения. Зная физико-химические свойства вещества, в частности морфологию поверхности, можно прогнозировать сорбционные характеристики [2, 3].

Материалы и методы

В исследовании применяли следующие материалы: активированный уголь (осветляющий древесный порошкообразный марки ОУ-А, ГОСТ 4453-74, Россия), кремния диоксид коллоидный (Р N001140/01, Россия), смектит диоктаэдрический (РУ N 015155/01, Россия), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский с молекулярной массой 12 600 (±2 700), N ЛС-001913, Россия).

Для изучения морфологии использовали растровую электронную микроскопию (РЭМ) на микроскопе Quanta 200 с режимом низкого вакуума — детектором LFD. РЭМ применяет принцип развертки тонкого пучка электронов по поверхности образца. Каждая точка образца последовательно облучается сфокусированным электронным пучком, который перемещается по исследуемой

поверхности. В результате возникают ответные сигналы различной физической природы (отраженные и вторичные электроны, электроны Оже, рентгеновское излучение), использующиеся для синхронного построения изображения. Растровая электронная микроскопия проведена на базе ЦКП «Технологии и материалы» Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Классификационные характеристики и анализ спроса энтеросорбентов

В соответствии с Международной анатомо-терапевтической и химической классификационной системой ВОЗ, энтеросорбенты относятся к группе А07В (адсорбционные кишечные препараты), которая подразделяется на А07ВА (препараты угля) и А07ВС (адсорбционные кишечные препараты другие). Согласно информации, представленной в Государственном реестре лекарственных средств, отмечено, что в России к такой группе, как адсорбционные кишечные препараты другие, следует относить нижеуказанные по международному непатентованному наименованию ЭС: лигнин гидролизный, смектит диоктаэдрический, кремния диоксид коллоидный, повидон, полиметилсилоксана полигидрат [4]. На основании данных Реестра построена диаграмма (рис. 1), отражающая долю на российском фармацевтическом рынке лекарственных средств с адсорбционным фармакологическим действием.

Согласно данным, представленным на диаграмме, наиболее востребованы в России группы

активированного угля (28,5%) и смектита диоктаэдрического (25%).

Сведения об информационном спросе (ИС) на лекарственные препараты позволяют прогнозировать предполагаемые объемы продаж изучаемого средства и спрос в зависимости от сезона. Одним из информационных ресурсов, помогающих сделать прогноз по указанным позициям, является индекс Вышковского. Это отношение количества информационных запросов к описанию определенного препарата к общему числу запросов ко всем брендам в системе rlsnet.ru за определенный срок. Чем больше собирается информации о лекарственном средстве, тем выше этот индекс, а также уровень продаж данного препарата [5].

Изучение информационного спроса по месяцам позволяет анализировать динамику изменения ИС по конкретному лекарственному средству за определенный период времени. При подсчете индекса ИС по данному торговому названию суммируются показатели информационного спроса по каждой упаковке и форме выпуска. Максимальным спросом группа А07В (адсорбционные кишечные препараты) пользуется в летние месяцы, что закономерно. Летом увеличивается общее количество экзотравлений. Средний показатель индекса Вышковского для группы А07В составляет 6,80, или 0,70% от всех запросов в поисковой системе. Эти данные говорят о стабильном спросе на указанную группу. Лекарственные препараты на основе смектита диоктаэдрического имеют максимальный индекс Вышковского из всех средств — 2,90, что составляет 0,30% от всех запросов в поисковой системе. На наш взгляд, это связано с сочетанием адсорбционного, антидиарейного и гастроцитопротекторного фармакологического действия.

Рисунок 1. Долевое соотношение торговых наименований лекарственных препаратов-аналогов по действующему веществу, относящихся к группе А07В (адсорбционные кишечные препараты) и зарегистрированных в России

Figure 1. The proportion of trade names of medicinal products-analogues of the active substance belonging to group А07В (adsorption intestinal preparations), registered in Russia

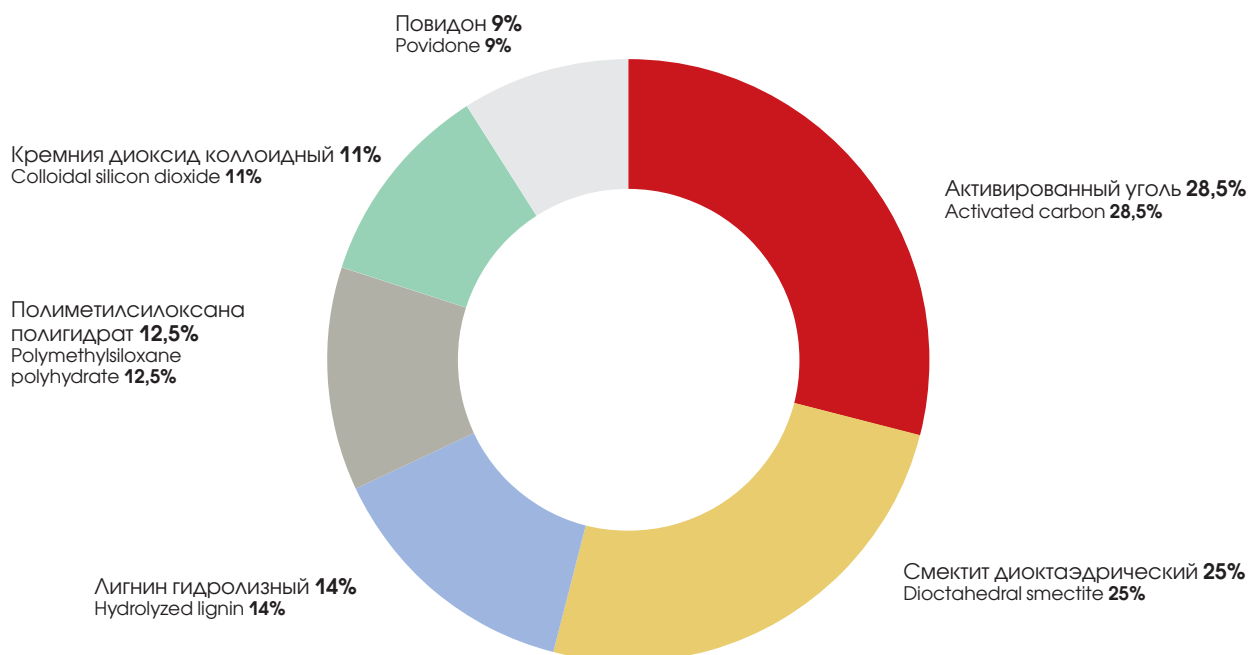
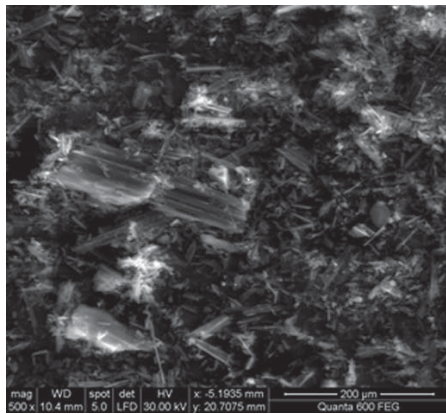
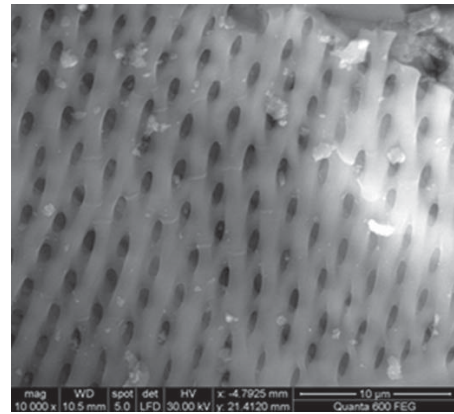


Рисунок 2. Микрофотографии энтеросорбентов: а, б — активированный уголь; в, г — кремния диоксид коллоидный; д, е — смектит диоктаэдрический; ж, з — повидон

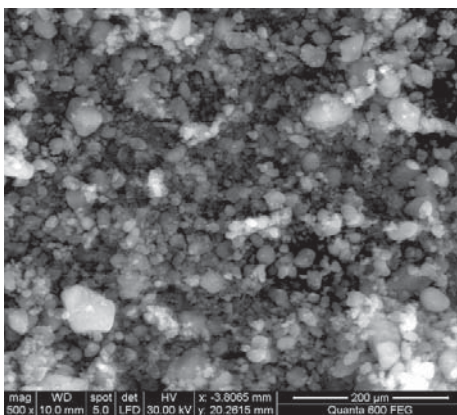
Figure 2. Micrographs of enterosorbents: a, b — activated carbon; c, d — colloidal silicon dioxide; e, f — dioctahedral smectite; g, h — povidone



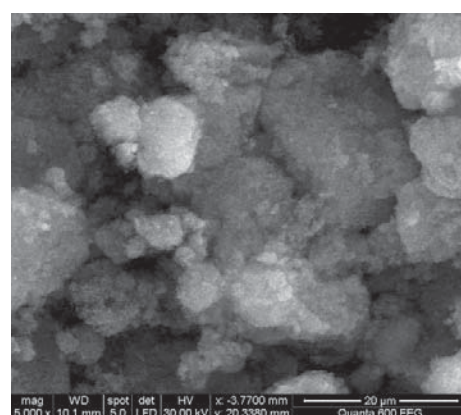
а (a)



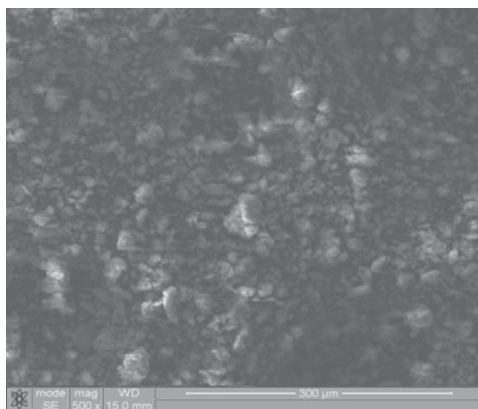
б (b)



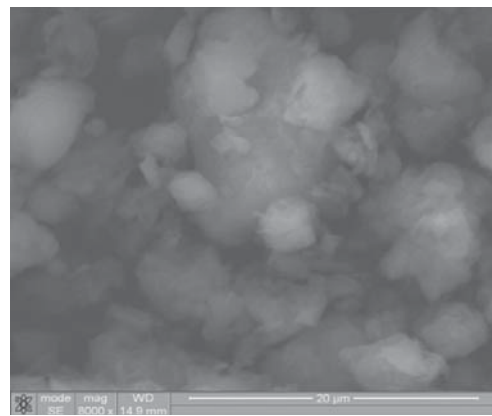
в (c)



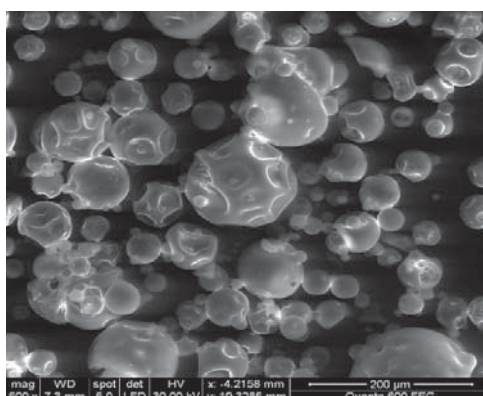
г (d)



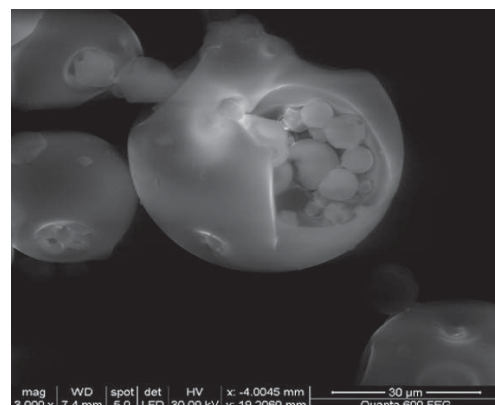
д (e)



е (f)



ж (g)



з (h)

Для анализа сорбционно-морфологических характеристик были выбраны четыре объекта, пользующиеся наибольшим спросом: активированный уголь, кремния диоксид коллоидный, смектит диоктаэдрический и повидон.

На **рис. 2** представлены микрофотографии исследуемых энтеросорбентов.

Для проведения анализа применили метрику, представленную в правом нижнем углу каждой микрофотографии, а также сегментирование элементов как подсистем, внутрь которых описание не проникает. Как следует из **рис. 2а**, на первом уровне организации микроструктуры при увеличении в одну тысячу раз основным элементом морфологии являются частицы игольчатой формы размером 100 мкм и менее. При увеличении в двадцать тысяч раз игольчатые формы имеют шероховатый вид за счет цилиндрических пор. У последних размер составляет 0,5–1 мкм (**рис. 2б**).

На первом уровне организации структуры кремния диоксида при увеличении в одну тысячу раз основным элементом морфологии являются частицы округлой формы размером 3–30 мкм (**рис. 2в**). Второй уровень при увеличении в пять тысяч раз представлен элементами в виде частиц округлой формы с шероховатой поверхностью (**рис. 2г**). Шероховатость поверхности частиц говорит о наноструктурных отдельных элементах. Последние имеют размер 20–64 нм.

Как видно на **рис. 2д**, смектит диоктаэдрический на первом уровне организации представляет собой скопления круглых, овальных, пластинчатых частиц. Средний их размер составил 10 мкм. На **рис. 2е** второй уровень при увеличении в шесть тысяч раз представлен пластинчатыми элементами, объединенными между собой в частицы округлой формы — глобулы — размером 1–20 мкм. Наблюдаются поры, образованные соединением пластинчатых элементов между собой.

Согласно **рис. 2ж**, у повидона на первом уровне организации структуры при увеличении в одну

тысячу раз основным элементом морфологии являются частицы округлой формы размером 30–100 мкм. Характерная особенность таких частиц — наличие углублений в виде «окон». Они позволяют при дальнейшем масштабировании рассмотреть внутреннее строение, характерное для второго уровня организации частиц повидона. Второй уровень при увеличении в три тысячи раз представлен элементами в виде глобул размером 10 мкм (**рис. 2з**).

Проблема выбора рационального энтеросорбента на основе его сорбционно-морфологических характеристик

Сорбция токсических веществ сорбентом может проходить по одному или нескольким механизмам: адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования. Адсорбция — взаимодействие между сорбентом, имеющим пористую структуру, и сорбатом за счет физических или химических процессов. Абсорбция — поглощение сорбата всем объемом сорбента. Ионообмен — замещение ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Комплексообразование — образование комплексов между комплексообразующим реагентом и лигандом. Комплексообразующий реагент — это молекула (или ион), образующий устойчивые связи с лигандом [6].

Сорбционно-морфологические характеристики энтеросорбентов позволили разработать классификацию возможного взаимодействия «сорбент — сорбат». Полученные данные представлены в **табл. 1**.

Таблица 1. Классификация сорбционного взаимодействия энтеросорбентов

Table 1. Classification of sorption interaction of enterosorbents

№ п/п NNo	Наименование энтеросорбента Name of enterosorbent	Наличие пор Presence of pores	Характеристика Characteristics
1-я группа — пористые вещества Group 1 — porous substances			
1	Активированный уголь Activated carbon	Первичные и вторичные поры Primary and secondary pores	Активированный уголь является пористым энтеросорбентом. Состоит из кристаллитов графита и аморфного углерода с активными кислородными центрами. Имеет сильно развитую общую пористость, широкий диапазон пор и значительную величину удельной поверхности. Связывает низко- и среднемолекулярные гидрофильные вещества, при применении может повреждать слизистую желудочно-кишечного тракта. Activated carbon is a porous enterosorbent. It consists of graphite crystallites and amorphous carbon with reactive oxygen centers. It has a strongly developed total porosity, a wide range of pores and a significant value of specific surface area. Binds low and medium molecular weight substances Hydrophilene, may damage gastrointestinal mucosa if used.

Таблица 1. Классификация сорбционного взаимодействия энтеросорбентов (продолжение)

Table 1. Classification of sorption interaction of enterosorbents (continuation)

№ п/п NNo	Наименование энтеросорбента Name of enterosorbent	Наличие пор Presence of pores	Характеристика Characteristics
2	Смектит диоктаэдрический Diocahedral smectite	Первичные и вторичные поры Primary and secondary pores	Смектит является минеральным кристаллическим веществом, содержащим в качестве гетероатомов алюминий и магний с координированными вокруг себя ОН-группами. Энтеросорбент обладает ионообменной способностью. Способность смектита к образованию защитной пленки на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта позволяет применять его при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, колите и диарее. Smectite is a mineral crystalline substance containing aluminum and magnesium as heteroatoms with OH-groups coordinated around them. The enterosorbent has ion exchange capacity. The ability of smectite to form a protective film on the mucous membrane of the gastrointestinal tract allows it to be used in gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer, colitis and diarrhea.
2-я группа — непористые вещества Group 2 — non-porous substances			
3	Кремния диоксид коллоидный Colloidal silicon dioxide	Отсутствуют Absent	Кремния диоксид является минеральным кристаллическим веществом. Механизм сорбции основан на высокой удельной поверхности вещества с наличием активных центров сорбции. При применении может наблюдаться эффект Хербста — Фолькхаймера путем проникновения через энтерогематический барьер твердых субмикронных частиц [7]. Silicon dioxide is a mineral crystalline substance. Sorption mechanism is based on high specific surface area of the substance with the presence of active sorption centers. When used, the Herbst-Volkheimer effect can be observed by penetration of solid submicron particles through the enterohematic barrier [7].
4	Повидон Povidone	Отсутствуют Absent	Низкомолекулярный поливинилпирролидон представляет собой полимер с молекулярной массой 12 600 (± 2700) или 8 000 (± 2 000). В основе сорбционных свойств повидона лежит способность к комплексообразованию. Low molecular weight polyvinylpyrrolidone is a polymer with a molecular weight of 12 600 (± 2700) or 8 000 (± 2 000). The sorption properties of povidone are based on its ability to complex.

Согласно представленной классификации, исследуемые энтеросорбенты по пористым характеристикам делятся на две группы:

1) сорбционное взаимодействие в порах (активированный уголь), сорбционное взаимодействие

в порах и посредством ионообмена (смектит диоктаэдрический);

2) сорбция на кислородных центрах (кремния диоксид коллоидный), сорбция посредством комплексообразования (повидон).

Выводы

Проведена электронная микроскопия объектов с применением сегментирования элементов как подсистем, внутрь которых морфологическое описание не проникает. Установлено, что для исследуемых энтеросорбентов сегментирование элементов представлено двумя уровнями организации. Изучена морфология объектов. Установлено, что исследуемые вещества являются микроструктурными объектами. Определена пористость в образцах угля активированного

и смектита диоктаэдрического, который по всем характеристикам, по соотношению качественных и физических свойств может быть рекомендован в первую очередь к применению на практике, учитывая разнообразие лекарственных форм препарата. В образцах кремния диоксида и повидона пористость отсутствует.

Исследованы сорбционные характеристики энтеросорбентов, разработана классификация сорбционного взаимодействия. Обоснован выбор рационального ЭС на основе его сорбционно-морфологических характеристик.

Литература /References

1. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 6 (9): 34–39. [Panfilova V.N., Taranushenko T.E. The use of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric Pharmacology*. 2012; 6 (9): 34–39. (In Russ.)].
2. Новик Е.С., Доренская А.В., Борисова Н.А. и соавт. Оценка размера и формы частиц фармацевтических субстанций микроскопическим методом. *Успехи современного естествознания*. 2016; 2 (11): 249–255. [Novik E.S., Dorenskaia A.V., Borisova N.A. et al. Evaluation of the size and shape of particles of pharmaceutical substances by microscopic method. *The Successes of Modern Natural Science*. 2016; 2 (11): 249–255. (In Russ.)].
3. Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т., Демина Н.Б. и соавт. Исследование морфологии сорбционных веществ. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; 2 (8): 33–37. [Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Demina N.B. et al. Investigation of the morphology of sorption substances. *Development and Registration of Medicines*. 2019; 2 (8): 33–37. (In Russ.)].
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения РФ. М., 2023. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. [State Register of Medicines [Electronic resource]. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2023. Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.)].
5. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. М., 2023. Режим доступа: <https://iv.rlsnet.ru/>. [Register of medicines of Russia [Electronic resource]. Moscow, 2023. Access mode: <https://iv.rlsnet.ru/>. (In Russ.)].
6. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия. *Эфферентная терапия*. 2005; 4 (11): 3–17. [Nikolaev V.G., Mikhailovsky S.V., Gurina N.M. Modern enterosorbents and mechanisms of their action. *Efferent Therapy*. 2005; 4 (11): 3–17. (In Russ.)].
7. Новиков О.О., Жилиякова Е.Т., Золотарева Л.В. и соавт. Об ограничениях в применении мелкодисперсных энтеросорбентов. *Медицинский оппонент*. 2022; 1 (17): 32–38. [Novikov O.O., Zhilyakova E.T., Zolotareva L.V. et al. About the limitations in the use of fine enterosorbents. *Meditinskiy opponen = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 32–38. (In Russ.)].

Вклад авторов. Е.Т. Жилиякова, А.В. Бондарев, О.О. Новиков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. E.T. Zhilyakova, A.V. Bondarev, O.O. Novikov: 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.05.2023.

Принята к публикации: 09.06.2023.

Article received: 05.05.2023.

Accepted for publication: 09.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жилиякова Елена Теодоровна, д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Бондарев Александр Васильевич, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского

университета. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. Телефон: +7 (4724) 82-25-84. E-mail: Info@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-0077-7031.

Новиков Олег Олегович, д.фарм.н., профессор, профессор Департамента ветеринарной медицины АТИ, Российский университет дружбы народов. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. Профессор кафедры организации и тактики медицинской службы, филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. ORCID: 0000-0002-7038-9803.

AUTHORS INFORMATION

Zhilyakova Elena Theodorovna, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Belgorod State National Research University. Address: 85 Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015.

Phone: +7 (4722) 30-14-27. E-mail: Info@bsu.edu.ru.

ORCID: 0000-0002-8685-1601.

Bondarev Aleksander Vasilievich, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod National Research University. Address: 85 Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015.

Phone: +7 (4724) 82-25-84. E-mail: Info@bsu.edu.ru.

ORCID: 0000-0003-0077-7031.

Novikov Oleg Olegovich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Veterinary Medicine of the Agro-Technological Institute PFUR. Address: 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation. Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. Professor of the Department of Organization and Tactics of the Medical Service, branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

ORCID: 0000-0002-7038-9803.

УДК 616-053.32:612.39

Практические аспекты организации грудного вскармливания недоношенных детей

О.Д. Руднева¹, к.м.н., А.Е. Юдина², Я.В. Оробинская³

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена практическим вопросам организации вскармливания грудным молоком особенно уязвимой группы детей — недоношенных новорожденных. Преждевременные роды — значимый фактор риска нарушений становления лактации, тем более после оперативного родоразрешения, поскольку в этой ситуации не удастся обеспечить прикладывания ребенка к груди матери по его требованию. В таком случае возможность естественного вскармливания напрямую зависит от слаженных действий медицинского персонала. В частности, необходимо начать сцеживание в течение первого часа после родов и продолжать его с должной регулярностью, передавать молозиво для кормления младенца, в дальнейшем обучать родильницу самостоятельному сбору молозива и грудного молока (ГМ). Важна также и оснащенность родовспомогательного учреждения: наличие клинических молокоотсосов и условий для создания индивидуального банка ГМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, НЕДОНОШЕННОСТЬ, НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ, БАНК ГРУДНОГО МОЛОКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Руднева О.Д., Юдина А.Е., Оробинская Я.В. Практические аспекты организации грудного вскармливания недоношенных детей. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 65–72.

UDC 616-053.32:612.39

Practical Aspects of the Organization of Breastfeeding of Premature Babies

O.D. Rudneva¹, A.E. Yudina², Y.V. Orobinskaya³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman», Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The article is devoted to practical issues of the organization of breastfeeding of a particularly vulnerable group of children — premature newborns. Preterm birth is a significant risk factor for lactation disorders, especially in case of operative mode of delivery, because in this situation it is impossible to attach the newborn to the mother's breast at his request. In this case, the possibility of natural feeding totally depends on the coordinated actions of the medical staff (it is necessary to start pumping within the first hour after delivery and regular repeat it, transfer colostrum for feeding the baby, further train the mother to collect colostrum and milk by herself) and the equipment of the maternity hospital (presence of clinical breast pumps, conditions for creating an individual breast milk bank).

KEYWORDS: BREASTFEEDING, PREMATURITY, NECROTIZING ENTEROCOLITIS, HUMAN MILK BANK

FOR CITATION: Rudneva O.D., Yudina A.E., Orobinskaya Y.V. Practical aspects of the organization of breastfeeding of premature babies. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 65–72.

Введение

Проблема вскармливания недоношенных детей, родившихся с очень и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ), весьма многогранна, поскольку от типа питания буквально зависит их здоровье на многие десятилетия вперед. Эксклюзивное вскармливание нативным или донорским грудным молоком в этой когорте обеспечивает наилучшую толерантность к энтеральным кормлениям. Это положительно сказывается на продолжительности парентерального питания и пребывания в стационаре, а также на уровне младенческой смертности. Кроме того, такое вскармливание обеспечивает минимальную частоту некротизирующего энтероколита (НЭК), позднего сепсиса, инфекций верхних дыхательных и мочевыводящих путей, диареи. Также отказ от введения адаптированной молочной смеси

(АМС) в рацион новорожденных позволяет уменьшить частоту и тяжесть ретинопатий недоношенных и улучшить их нейрокогнитивное развитие [1, 2, 3].

Такие биоактивные компоненты ГМ, как лактоферрин, N-ацетилнейраминовая кислота, N-ацетилглюкозамин, эпидермальный и инсулин-подобный факторы роста, стволовые клетки, ускоряют созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) недоношенного ребенка, что выражается в лучшей моторике и меньшей проницаемости кишечника, сокращении остаточного объема содержимого желудка. Микро-РНК, экзосомы, естественные киллеры, лизоцим, иммуноглобулины, олигосахариды (на сегодняшний день нет убедительных доказательств идентичности состава и свойств олигосахаридов, получаемых из молока животных и путем химического синтеза или генной инженерии бактерий и вводимых в рацион детей грудного возраста) способствуют

формированию здорового кишечного микробиома, модулируют иммунный ответ и обеспечивают противомикробную защиту [4, 5, 6, 7].

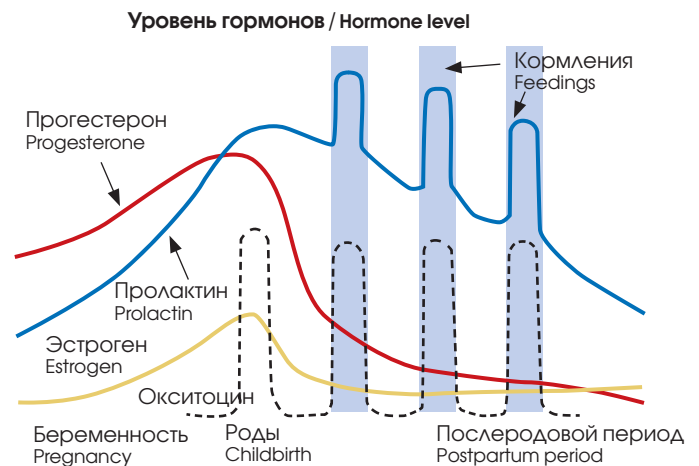
Нужно отметить, что ЖКТ недоношенного ребенка отличается сниженной способностью к абсорбции жиров, в то время как ферменты ГМ (в первую очередь липаза) в значимой степени корректируют эту ситуацию, осуществляя интестинальный липолиз.

Исследования показывают, что важное значение имеет любой объем ГМ в суточном рационе детей. Но чем он больше, тем более выражен протективный эффект [8]. Данные статистики свидетельствуют о том, что около 7% детей с ОНМТ при рождении страдают от НЭК, смертность при этом составляет 20–30% — главный патогенетический механизм заключается в гибели эпителиальных клеток. У выживших нередко развиваются неврологические нарушения и синдром короткой кишки. Белок нейрегулин-4, лиганд, активирующий тирозинкиназный рецептор ErbB4 семейства рецепторов эпидермального фактора роста и обладающий свойством поддерживать жизнеспособность эпителиальных клеток, был обнаружен в ГМ, что позволило предположить его профилактическую активность в отношении НЭК [9, 10]. Так, в одном из исследований установлено максимальное положительное влияние в случае, если суточное количество ГМ в рационе ребенка составляет 50 мл/кг/сут и более [11]. В другом, включившем 303 новорожденных с ОНМТ, разделенных на получавших в сутки более 54% ГМ в рационе (214 детей), на тех, кто потребляет менее 54% (64 ребенка), и на детей на искусственном вскармливании (25), НЭК был диагностирован у 24 (7,9%). Диагноз установили в среднем на 25-е сутки жизни (или на 33-й неделе гестационного возраста). Разброс составил от 17 до 37 дней (или от 31,4 до 34 недель). В первой группе НЭК развился лишь у четырех младенцев (1,4%), а в третьей — у двоих (8%), $p < 0,001$ [12]. Полное же исключение

Такие биоактивные компоненты ГМ, как лактоферрин, N-ацетилнейраминовая кислота, N-ацетилглюкозамин, эпидермальный и инсулин-подобный факторы роста, стволовые клетки, ускоряют созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) недоношенного ребенка, что выражается в лучшей моторике и меньшей проницаемости кишечника, сокращении остаточного объема содержимого желудка

Рисунок 1. Гормональная регуляция лактации

Figure 1. Hormonal regulation of lactation



Источник/Source: Riordan J., Wambach K. Breastfeeding and human lactation. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 2010. 912 p.

белков коровьего молока из рациона недоношенного путем использования фортификатора на основе ГМ позволяет уменьшить частоту НЭК до 1% [13].

Физиология лактации

У становления лактации (лактогенез) три стадии (рис. 1). Первая начинается на 16–22-й неделе беременности и заключается в пролиферации протоков и железистой ткани, экспрессии рецепторов к окситоцину и повышении уровня пролактина. Эти процессы регулируют главным образом эстрогены, прогестерон и плацентарный лактоген. И одновременно они же снижают чувствительность рецепторов лактоцитов к пролактину, тем самым препятствуя наступлению второй стадии лактогенеза, смене выработки молозива выработкой молока. Для наступления данной стадии (обычно на 3–4-е сутки после родов) необходимо выраженное падение уровня этих гормонов, а также эффективное и частое опорожнение молочных желез в первые дни после родов [14]. При отсутствии возможности прикладывать ребенка к груди (например, когда его состояние требует интенсивной терапии) должная стимуляция лактации обеспечивается путем сцеживаний руками или молокоотсосом. При этом объем сцеженного вначале может быть крайне небольшим. Но продолжение стимуляции по механизму обратной связи (как эндокринному — путем повышения уровней окситоцина и пролактина в момент сцеживания, так и нейрогенному — за счет механического раздражения рецепторов сосково-ареолярного комплекса) позволяет достичь оптимальных результатов в кратчайшие сроки [15]. Надо отметить, что в случае раннего начала сцеживаний (не позднее часа после родов), их дальнейшей регулярности (каждые 3 часа) и продолжительности (20–30 минут) нередко оказывается возможным получить значительные объемы молозива (превышающие необходимый объем для одного кормления) в первые часы первых суток послеродового периода, даже в случае преждевременных родов [16]. В дальнейшем количество молозива, которое удастся сцедить, может значительно снижаться, но при продолжении стимуляции успешно восстанавливается.

Проблема организации сцеживания при необходимости раздельного пребывания матери и ребенка

Раннее сцеживание и дальнейшая стимуляция лактации — возможность, которую медицинскому персоналу родовспомогательного учреждения следует предлагать роженице, обеспечивая ей при этом комфортную обстановку, помощь в подготовке и осуществлении сцеживания (вручную или с использованием молокоотсоса). Важно, что ее предыдущий опыт кормления грудью не столь значим: многие женщины решают изменить свое отношение к стратегии вскармливания своего следующего ребенка, особенно если он оказывается в уязвимом положении (недоношенность, состояние, требующее интенсивной терапии), тогда сцеживание становится для матери способом принять активное участие в выхаживании младенца (наравне с практикой контакта «кожа к коже») [17, 18]. Надо признать, однако, что регулярные сцеживания, осуществляемые круглосуточно, — чрезвычайно ресурсозатратный процесс как для роженицы, так и для медицинских работников, требующий их тесного сотрудничества, в отсутствие которого достижение цели (вскармливание новорожденного, находящегося на раздельном пребывании с матерью, грудным молоком) практически всегда становится невозможным [19, 20]. Помимо этого, пребывание в стационаре требует соблюдения определенных правил эпидемиологической безопасности [21, 22, 23]. В целом этапы организации процесса могут выглядеть следующим образом.

1. Сцеживание можно осуществлять у кровати ребенка или в специально оборудованной комнате. Все послеродовые, неонатологические отделения, комнаты для сцеживания могут быть оснащены исправными и регулярно технически обслуживаемыми клиническими молокоотсосами.

2. Необходимо предоставлять каждой матери письменные и устные инструкции по сцеживанию руками, обработке и сбору деталей молокоотсоса, правильному его использованию.

3. Важно обучать женщин технике мытья рук, рекомендовать обмывать грудь и менять нательное белье один раз в день.

4. Необходимо помогать матери подобрать правильный размер воронки молокоотсоса во избежание травм соска (рис. 2).

5. Следует обеспечивать матерей какими-либо наборами для сцеживания:

- стерильными одноразовыми;
- наборами для применения одним пользователем, подлежащими обеззараживанию между использованиями, а также утилизации по окончании использования;

— многоразовыми наборами для сцеживания, обеззараживаемыми перед каждым последующим применением и стерилизуемыми перед передачей другой женщине.

6. Для рутинной деконтаминации деталей допустимо:

- промывать их — вначале следует ополаскивать детали холодной водой, чтобы смыть белки, затем теплым (20 °C) мыльным раствором, чтобы смыть жиры;
- ополаскивать питьевой или стерильной водой;
- высушивать.

7. При применении пластиковых боксов для хранения деталей их следует мыть, ополаскивать и высушивать каждые 24 часа.

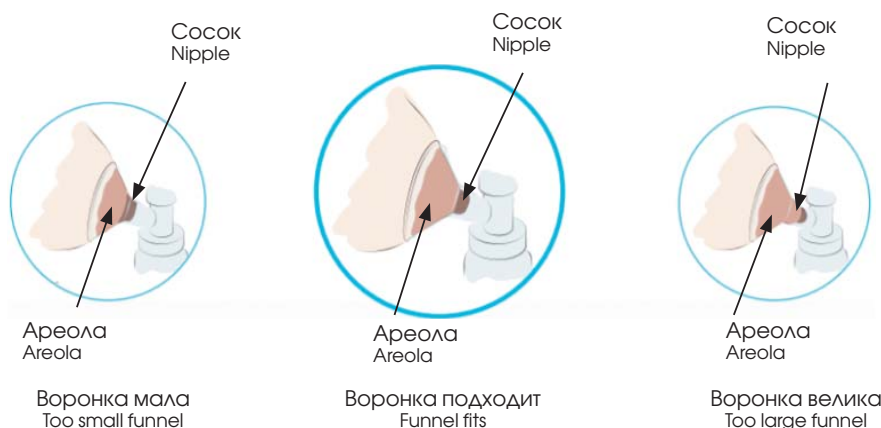
8. Для мытья деталей нужно использовать отдельную (подписанную) емкость, чтобы не допускать их контакта с раковиной.

9. Для дополнительной обработки лучше подходят высокие температуры, чем дезинфектанты, например метод паровой стерилизации. С этой целью можно использовать пластиковые пакеты (по инструкции) или пластиковые контейнеры для микроволновой печи (требуют содержания в исправном состоянии, регулярного очищения). Бытовые паровые стерилизаторы не могут применяться несколькими женщинами одновременно, поскольку, во-первых, они обеззараживают, но не стерилизуют, а, во-вторых, при недостаточно тщательном их высушивании между использованиями они становятся источником инфекции.

10. Автоклавирование как метод стерилизации приемлем, но не всегда экономически целесообразно.

Рисунок 2. Подбор воронки молокоотсоса

Figure 2. How to choose the right size breast flange



Источник/Source: Guidelines for the preparation and handling of expressed and donor breast milk and specialist feeds for infants and children in neonatal and paediatric health care settings. The Paediatric group of the British Dietetic Association, 2016.

Для дополнительной обработки лучше подходят высокие температуры, чем дезинфектанты, например метод паровой стерилизации. С этой целью можно использовать пластиковые пакеты (по инструкции) или пластиковые контейнеры для микроволновой печи (требуют содержания в исправном состоянии, регулярного очищения)



зен и может уменьшать «срок жизни» деталей и обуславливать задержку передачи последних следующему пользователю.

11. Мытье в посудомоечной машине вполне допустимо, однако при использовании после каждого сцеживания требует изоляции комплектов разных женщин друг от друга, а также контроля за отложением солей.

12. Закрытые и промаркированные (с указанием данных родильницы, даты и времени сбора) емкости с грудным молоком могут храниться в специально для этого предназначенном холодильнике при температуре $4 (\pm 2) ^\circ\text{C}$ не более 24 часов от момента сцеживания, далее их допустимо замораживать при минус $18-40 ^\circ\text{C}$. При необходимости замороженное молоко можно разморозить, подогреть и сразу употребить для кормления ребенка.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 21 год, гражданка Киргизии, состоит в незарегистрированном браке. Практически здорова, ИМТ — $25,9 \text{ кг/м}^2$, акушерско-гинекологический анамнез не отягощен. Беременность первая, на учет взята в 17 недель (с 27 февраля 2023 года), дату последней менструации не помнит. Во втором триместре (на сроке 23 недели) получила лечение фосфомицином по поводу острого цистита, в третьем триместре диагностирована анемия средней степени, назначен прием препарата железа. С жалобами на тянущие боли внизу живота в 18 часов 55 минут 26 апреля доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ. Срок беременности на момент поступления составил 29 недель 3 дня. Состояние беременной удовлетворительное. При осмотре: ЧДД — 16 в минуту, SpO_2 — 99%, систолическое давление — 117, диастолическое — 70 мм рт. ст., ЧСС — 78 ударов в минуту, температура тела — $36,7 ^\circ\text{C}$. Акушерское и ультразвуковое исследования позволили установить, что матка безболезненна при пальпации, возбудима, шейка матки размягчена, укорочена до 15 мм. Экспресс-тест на наличие околоплодных вод во вла-

галищном отделяемом показал сомнительный результат. Анализы крови выявили, что уровень гемоглобина — 95 г/л , лейкоцитов — $17,6 \times 10^9/\text{л}$, концентрация железа — $4,4 \text{ мкмоль/л}$, трансферрина — 6%. Начаты профилактическая терапия и терапия, направленная на протектирование респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, кардиотокографический мониторинг. В 8 часов 30 минут 27 апреля излились окрашенные меконием околоплодные воды с неприятным запахом. Принято решение об экстренном оперативном родоразрешении. В 8 часов 54 минуты извлечен живой недоношенный мальчик, масса тела — 1510 г, длина — 39 см, окружность головы — 28 см, оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов, ребенок в тяжелом — из-за дыхательных нарушений — состоянии переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) после проведенных реанимационных мероприятий в виде респираторной поддержки с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (continuous positive airway pressure, CPAP) через маску с первой минуты жизни с концентрацией вдыхаемого кислорода до 40%, с третьей минуты CPAP продолжен через назофарингеальную трубку. В ОРИТН новорожденный оставался на респираторной поддержке CPAP, была назначена терапия РДС, а также антибактериальная терапия и профилактика геморрагической болезни. Энтеральное питание через зонд начато в первые сутки жизни. Родильница переведена в палату интенсивной терапии (ПИТ), назначена утеротоническая, антиноцицептивная, антибактериальная, антикоагулянтная, антианемическая терапия. Первое сцеживание осуществлено в первый час после родоразрешения, далее продолжалось каждые три часа, сбор и транспортировку молозива в ОРИТН — с соблюдением правил асептики и антисептики — на этапе пребывания родильницы в ПИТ вручную осуществляла детская медицинская сестра. Объем молозива, полученный в результате первых двух сцеживаний, значительно превышал необходимый для разового кормления, излишки помещены в холодильник для хранения сцеженного молока (рис. 3). Созданный запас позволил обеспечить кормление ребенка исключительно ГМ в течение всего периода пребывания родильницы в ПИТ. В 21 час 15 минут 27 апреля женщина была переведена в послеродовое отделение, где получила возможность пользоваться клиническим молокоотсосом.

Автоклавирование как метод стерилизации приемлем, но не всегда экономически целесообразен и может уменьшать «срок жизни» деталей и обуславливать задержку передачи последних следующему пользователю



Таблица 1. Эпизоды гипербилирубинемии

Table 1. Episodes of hyperbilirubinemia

Дата Date	29.04	03.05	05.05	15.05	17.05
Сутки жизни Day of life	3-и 3th	6-е 6th	8-е 8th	18-е 18th	20-е 20th
Отделение Department	ОРИТН NICU			ОПННД OPND	
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	190,2	226,7	129	201	76
Билирубин непрямой, мкмоль/л Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	184,9	219		188,7	
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	5,3	7,7		12,3	
Фототерапия Phototherapy	Начало Beginning		Завершение End	Начало Beginning	Завершение End

В дальнейшем сбор молозива/молока она осуществляла полностью самостоятельно, в том числе создавала индивидуальный банк ГМ, который в случае снижения интенсивности лактации мог бы позволить обойтись без введения АМС в рацион ребенка. Послеродовой период протекал без осложнений, уровень лейкоцитов в крови родильницы на вторые сутки составил $10,5 \times 10^9/\text{л}$.

В период пребывания в ОРИТН состояние новорожденного оставалось стабильным, респираторная поддержка окончена на четвертые сутки жизни, ин-

Рисунок 3. Холодильник для хранения грудного молока

Figure 3. Refrigerator for breast milk storing



Источник: разработано авторами.
Source: developed by the authors.

Если младенец получает установленный объем докорма, активно сосет грудь и масса его тела увеличивается должным образом, объем докорма не нужно увеличивать, напротив, можно пробовать аккуратно уменьшить (не отменяя его резко и полностью!) — сократить на 30–60 мл в сутки, оценить темп прибавок через 3–6 дней. И если он достаточный, то продолжить плавное уменьшение порций

фузионная и антибактериальная терапия, частичное парентеральное питание — на 11-е (в ходе терапии потребовалась смена препарата первого выбора из-за сохраняющегося лейкоцитоза). На восьмые сутки ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) на совместное пребывание с матерью. Весь период госпитализации (вплоть до выписки) его энтеральное питание обеспечивалось исключительно грудным молоком, за это время дважды отмечено повышение уровня билирубина, потребовавшее фототерапии, эффект от которой был полным (табл. 1).

Графики прибавок массы тела, роста и увеличения окружности головы представлены на рис. 4, 5, 6.

Ребенок выписан домой на 36-е сутки жизни с диагнозом «синдром дыхательного расстройства у новорожденного, дыхательная недостаточность, разрешение. Другие случаи недоношенности, ГВ — 29 недель 5 дней. ПКВ — 34 недели 6 дней. Цере-

Рисунок 4. График прибавок массы тела

Figure 4. Body weight gain chart

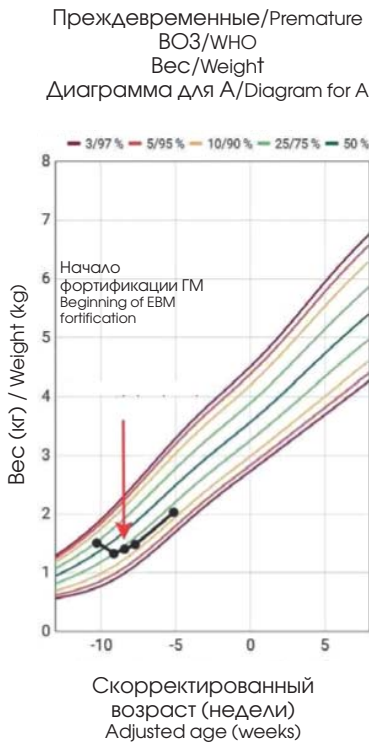


Рисунок 5. График роста

Figure 5. Growth chart

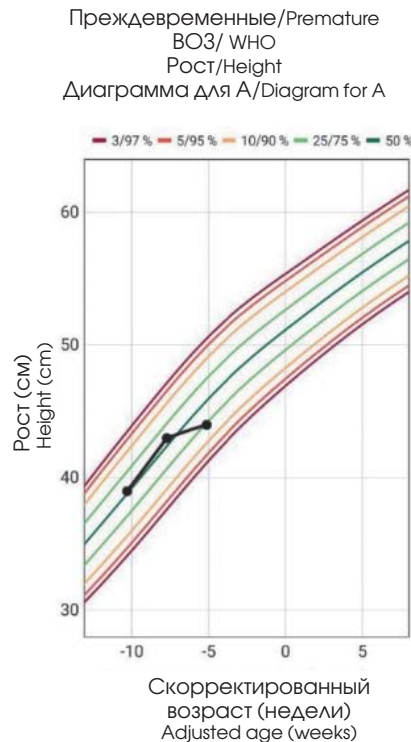
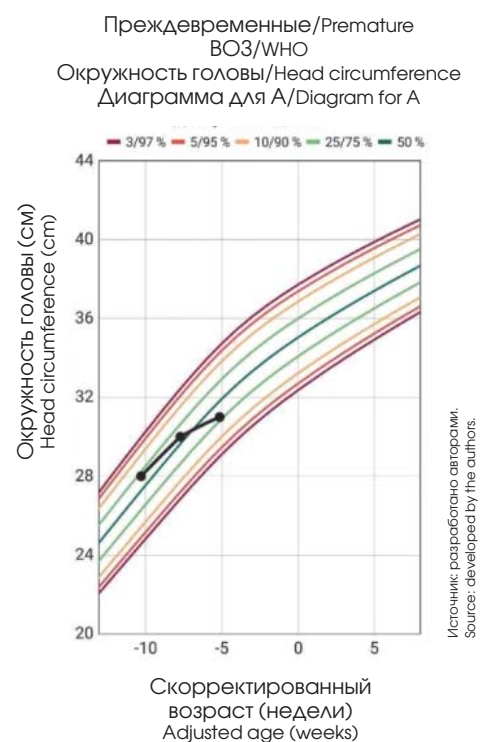


Рисунок 6. График увеличения окружности головы

Figure 6. Head circumference chart



Источник: разработано авторами.
Source: developed by the authors.

бральная депрессия у новорожденного. Эхографические признаки субэпидимальной кисты слева. Преретинопатия. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением. Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни, выздоровление». В отделении осуществлено обучение технике прикладывания ребенка к груди, докорму сцеженным молоком у груди (рис. 7), предложено последующее дистанционное сопровождение. Даны рекомендации по постепенному отказу от докармливания младенца сцеженным молоком и переходу на кормление исключительно грудью (данные рекомендации справедливы при докармливании как сцеженным молоком, так и АМС).

1. Фиксировать общий суточный объем докорма, который фактически получает ребенок, осуществлять неограниченно частые прикладывания младенца к груди в дополнение к докорму.

2. Стремиться к переносу необходимого объема докорма на дневное время, распределяя его равными порциями в течение дня (меньшие, но более часто предлагаемые порции предпочтительны). Ночью прикладывать ребенка к груди каждые 3 часа (не реже).

3. Если младенец получает установленный объем докорма, активно сосет грудь и масса его тела увеличивается должным образом, объем докорма не нужно увеличивать, напротив, можно пробовать аккуратно уменьшить (не отменяя его резко и полностью!) — сократить на 30–60 мл в сутки, оценить темп прибавок через 3–6 дней. И если он достаточный, то продолжить плавное уменьшение порций.

4. Важно, что поведение ребенка, длительность и крепость его сна, его готовность съесть большую порцию докорма, ощущения (не)наполненности груди необъективны и не свидетельствуют о сытости или голоде младенца.

Рисунок 7. Система дополнительного кормления у груди

Figure 7. Supplemental nursing system



Источник/Source: https://www.laleche.org.uk/wp-content/uploads/2016/02/17203076_1336695409722818_5727971848668497862_n.jpg (Дата обращения/ accessed: 08.06.2023).

Выводы

Ключевой фактор при организации грудного вскармливания недоношенных детей, особенно в условиях их временного раздельного пребывания с матерями в родовспомогательном учреждении, — изыскание ресурсов для организации необходимой стимуляции лактации путем регулярных сцеживаний, что основано на современных представлениях о физиологии лактации. Дальнейшая поддержка родильниц на втором этапе выхаживания, обучение технике прикладывания ребенка к груди, способам докорма, альтернативным кормлению из бутылки с соской позволяют добиться эксклюзивного грудного вскармливания в этой когорте.

Литература/References

- Lawrence RA, Lawrence R.M. Breastfeeding. Philadelphia: Elsevier, Inc., 2021.
- 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 in terms of metabolic programming. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 35–45. (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 opponent = Medical Opponent. 2019; 3 (7): 84–88. (In Russ.)].
- Lokossou G.A.G., Kouakanou L., Schumacher A., Zenclussen A.C. Human breast milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers. Front. Immunol. 2022; 13: 849012.
- Lavrentyev S.N., Petrova A.S. MicroRNA: problems of conservation in expressed breast milk. Pediatric Nutrition. 2022; 20; 4: 81–88.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. Glycobiology. 2012; 22 (9): 1147–1162.
- Ravindran S. Producing human milk sugars for use in formulas. Int. Milk Genomics Consort. 2015.
- Vohr B.R., Poindexter B.B., Dusick A.M. et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. Pediatrics. 2007; 120 (4): e953-e959.
- McElroy S.J., Castle S.L., Bernard J.K. et al. The Erbb4 ligand neuregulin-4 protects against experimental necrotizing enterocolitis. Am. J. Pathol. 2014; 184 (10): 2768–2778.
- Menizen-Derr J., Poindexter B., Donovan E.F. et al. The role of human milk feedings in risk of late-onset sepsis. Pediatr. Res. 2004; 55 (4): 393A-393A.
- Furman L., Taylor G., Minich N., Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2003; 157 (1): 66.
- Xiong X., Wang Y., Chen X. et al. Mixed feedings and necrotizing enterocolitis: the proportion of human milk matters. Breastfeed. Med. 2023.
- Herrmann K., Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. Breastfeed. Med. 2014; 9 (4): 184–190.
- Pang W.W., Hartmann P.E. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2007; 12 (4): 211–221.
- Ward L.P., Tonniss R., Otuneye A.T. et al. Impact of institutional breastfeeding support in very low-birth weight infants. Breastfeed. Med. 2021; 16 (3): 238–244.
- Parker L.A., Sullivan S., Krueger C., Mueller M. Association of timing of initiation of breastmilk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low-birth-weight infants. Breastfeed. Med. 2015; 10 (2): 84–91.
- Flacking R., Ewald U., Nyqvist K.H., Starrin B. Trustful bonds: a key to «becoming a mother» and to reciprocal breastfeeding Stories of mothers of very preterm infants at a neonatal unit. Soc. Science Med. 2006; 62 (1): 70–80.
- Sweet L. Expressed breast milk as «connection» and its influence on the construction of «motherhood» for mothers of preterm infants: a qualitative study. Int. Breastfeed. J. 2008; 3 (1): 30.
- Rossmann B., Engstrom J.L., Meier P.P. Healthcare providers' perceptions of breastfeeding peer counselors in the neonatal intensive care unit. Res. Nurs. Health. 2012; 35 (5): 460–474.
- Prime D.K., Garbin C.P., Hartmann P.E., Kent J.C. Simultaneous breast expression in breastfeeding women is more efficacious than sequential breast expression. Breastfeed. Med. 2012; 7 (6): 442–447.
- Steele C. Best practices for handling and administration of expressed human milk and donor human milk for hospitalized preterm infants. Front. Nutr. 2018; 5: 76.
- Beck J., Geiger L. Breastfeeding protocol: expressing, collecting, and storing of human milk. Toronto Public Health, 2013.
- Guidelines for the preparation and handling of expressed and donor breast milk and specialist feeds for infants and children in neonatal and paediatric health care settings. The Paediatric group of the British Dietetic Association. 2016.

Вклад авторов. О.Д. Руднева, А.Е. Юдина, Я.В. Оробинская: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редакция текста.

Authors contributions. O.D. Rudneva, A.E. Yudina, Y.V. Orobinskaya: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article 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: 03.04.2023.

Принята к публикации: 15.05.2023.

Article received: 03.03.2023.

Accepted for publication: 15.05.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Руднева Ольга Дмитриевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: +7 (499) 936-87-87.

E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-1136-3347.

Юдина Анастасия Евгеньевна, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана

Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111020, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 2. Телефон: +7 (495) 632-10-43. E-mail: gkb29@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-6920-8024.

Оробинская Яна Владимировна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «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: 0009-0005-2121-4010.

AUTHORS INFORMATION

Rudneva Olga Dmitrievna, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya St.

Phone: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-1136-3347.

Yudina Anastasia Evgenyevna, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of City Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman of the Moscow Health Department. Address: 111020, Moscow, 2 Gospitalnaya Square. Phone: +7 (495) 632-10-43.

E-mail: gkb29@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-6920-8024.

Orobinskaya Yana Vladimirovna, Resident at the G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 125993, Moscow, Barrikadnaya St. 2/1, bld. 1. Phone: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru. ORCID: 0009-0005-2121-4010.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20-22 сентября 2023 года состоится

XXII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
с международным участием



СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»


Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция Лиги акушеров России
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья» (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
-  XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2023

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо



XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



УДК 616.98:578.824.11

Бешенство: обзор литературы и случай из практики

И.Б. Репина, к.м.н., **Л.В. Феклисова**, д.м.н., профессор, **Л.Ф. Скляр**, д.м.н., профессор, **А.Ю. Ушакова**, к.м.н., **Н.В. Россошанская**, к.м.н., **Н.П. Соловьева**, к.м.н.

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

РЕЗЮМЕ. Бешенство представляет собой опаснейшее зоонозное заболевание, то есть которое передается от животного человеку. Данная вирусная инфекция известна человечеству с незапамятных времен. Характеризуется болезнью поражением центральной нервной системы и большой вероятностью летального исхода. Заболевание передается человеку через укусы животных. В большинстве случаев это инфицированные собаки. Из общего количества укушенных людей в среднем около 40% составляют дети. Почти всегда при развитии признаков заболевания наступает летальный исход, несмотря на проводимое лечение. Представлен клинический случай бешенства у ребенка, ведение которого вызвало диагностические сложности интерпретации клинических проявлений на ранних сроках заболевания в связи с отсутствием достоверных эпидемиологических сведений и патогномичных для бешенства симптомов в первые дни госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕШЕНСТВО, АЭРОФОБИЯ, ГИДРОФОБИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Репина И.Б., Феклисова Л.В., Скляр Л.Ф. и соавт. Бешенство: обзор литературы и случай из практики. Медицинский оппонент. 2023; 3 (23): 73–80.

UDC 616.98:578.824.11

Rabies: Literature Review and Case Study

I.B. Repina, L.V. Feklisova, L.F. Sklyar, A.Y. Ushakova, N.V. Rossoshanskaya, N.P. Soloveva

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

SUMMARY. Rabies is the most dangerous zoonotic disease, that is, a disease that is transmitted from an animal to a person. This viral infection has been known to mankind since time immemorial. The disease is characterized by a lesion of the central nervous system and a high probability of death. The disease is transmitted to humans through animal bites. In most cases, these are infected dogs. Of the total number of people bitten, on average about 40% are children. Almost always, with the development of signs of the disease, a fatal outcome occurs, despite the treatment. A clinical case of rabies in a child is presented, the management of which caused diagnostic difficulties in interpreting clinical manifestations in the early stages of the disease due to the lack of reliable epidemiological information and pathognomonic symptoms for rabies in the first days of hospitalization.

KEYWORDS: RABIES, AEROPHOBIA, HYDROPHOBIA, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

FOR CITATION: Repina I.B., Feklisova L.V., Sklyar L.F. et al. Rabies: literature review and case study. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2023; 3 (23): 73–80.

Введение

Бешенство занимает особое место среди многообразия зоонозов ввиду тяжести заболевания, абсолютно летальных исходов. Теоретические и практические проблемы рабиологии сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Это связано с ростом эпизоотий бешенства как в Российской Федерации, так и в мире [1]. В соответствии с данными Международного эпизоотического бюро (МЭБ) и ВОЗ, за последнее десятилетие в мире регистрируется примерно 600 тысяч случаев этого заболевания у животных (или около 60 тысяч случаев в год) и свыше 17 тысяч случаев заболеваний у людей (или около 1 700 в год) [2]. В среднем ежегодно на 1 000 случаев заболеваний у животных приходится около 28 случаев бешенства у людей. Заражение человека происходит при укусе, оцарапывании, или при ослюнении большим животным ран, порезов на коже человека или при контакте с предметами, загрязненными инфицированной слюной. Возможно заражение и при попадании брызг инфицированного материала (слюна больного животного) на слизистые оболочки рта, глаз,

носовой полости человека [3]. Важно знать, что вирус — возбудитель бешенства — может находиться в слюне больного животного за 10 дней до появления видимых признаков заболевания.

Справочная информация: возбудитель болезни — лиссавирус бешенства (вид *Rabies lyssavirus*) и родственные ему виды рода *Lyssavirus* (семейство *Rhabdoviridae*) — могут вызывать неразличимые по клиническим проявлениям заболевания, которые регистрируются как бешенство [3]. На территории Российской Федерации доказана циркуляция четырех видов лиссавирусов: лиссавируса бешенства (*Rabies lyssavirus*), европейского лиссавируса летучих мышей 1-го типа (*European bat 1 lyssavirus*), лиссавируса Иркут (*Irkut lyssavirus*) и западнокавказского лиссавируса летучих мышей (*West Caucasian bat lyssavirus*) [4].

Подавляющее большинство случаев заболевания у людей связано с *Rabies lyssavirus*. Болезни, вызванные другими лиссавирусами, регистрируются спорадически. С помощью современных лабораторных методов в пределах каждого вида лиссавирусов удается дифференцировать антигенные

В соответствии с данными Международного эпизоотического бюро (МЭБ) и ВОЗ, за последнее десятилетие в мире регистрируется примерно 600 тысяч случаев этого заболевания у животных (или около 60 тысяч случаев в год) и свыше 17 тысяч случаев заболеваний у людей (или около 1 700 в год). В среднем ежегодно на 1 000 случаев заболеваний у животных приходится около 28 случаев бешенства у людей.



и генетические варианты (филогенетические линии), связанные с различными видами животных и географическими районами, в том числе вирус арктического бешенства. Источником инфекции для человека считаются любые теплокровные животные, но чаще всего это хищные млекопитающие. Собаки, кошки, домашние хорьки могут представлять опасность в течение 10 календарных дней до появления признаков болезни и в течение всего клинического периода заболевания. В отношении других видов животных этот срок точно не установлен. Отсутствие видимых клинических признаков болезни у животного не исключает возможности заражения. Трупы животных представляют опасность, так как вирус в течение нескольких дней (в зимнее время — это несколько месяцев) может сохранять жизнеспособность в тканях трупа. В редких случаях возможна непрямая передача вируса через предметы, контаминированные слюной или мозгом больных животных. Аэрозольный механизм передачи инфекции может реализоваться в лабораторных условиях при работе с концентрированными препаратами вируса. Зарегистрированы случаи заражения от человека при трансплантации органов и тканей [5, 6]. Возможна передача вируса от матери ребенку при родах. К группе риска относятся мужчины трудоспособного возраста, а также пенсионеры и дети, проживающие (пребывающие) в сельской местности.

Эпидемиологические особенности бешенства в Российской Федерации и Московской области

Бешенство — инфекция с глобальным распространением, поэтому возможны завозные случаи заболевания людей, связанные с заражением в дру-

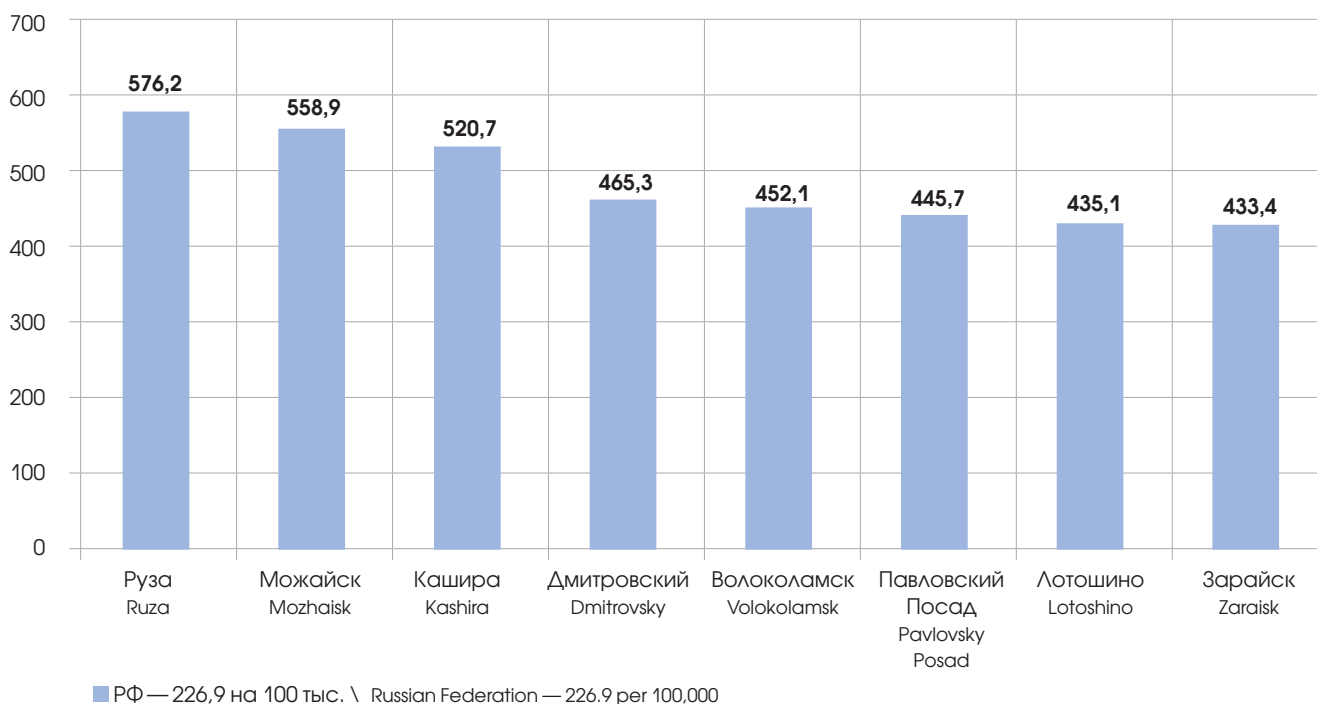
гих странах. Наиболее неблагополучным районом мира считается Юго-Восточная Азия. В Российской Федерации бешенство среди животных регистрируется в большинстве субъектов страны, но распространено неравномерно. Наиболее активные эпизоотии характерны для центральных и юго-западных регионов европейской части России, южных районов Урала, Сибири и Дальнего Востока [7]. В РФ сохраняются эпизоотологические и эпидемиологические риски по данному заболеванию. Резервуаром лиссавируса бешенства являются собаки и дикие хищные млекопитающие, в Российской Федерации — главным образом представители семейства псовых (лисица, енотовидная собака, волк, песец, корсак). Резервуаром других лиссавирусов служат рукокрылые (летучие мыши). Кошки, различные сельскохозяйственные и дикие животные других отрядов также вовлекаются в циркуляцию лиссавирусов, но не обеспечивают непрерывность эпизоотического процесса. Различают природные и антропоургические (городские) очаги бешенства. Очаги природного типа в настоящее время в Российской Федерации имеют основное эпидемиологическое значение. Максимальное число случаев бешенства среди животных выявлено на территориях Центрального и Приволжского федеральных округов. Ежегодно в Российской Федерации по поводу укусов животных обращается около 400 тысяч человек, из них приблизительно 250–300 тысяч нуждаются в проведении специфического антирабического лечения. Случаи гидрофобии у людей в РФ выявляются ежегодно. В 2021 году зарегистрировано 6 летальных случаев только среди взрослых. Заболевание у людей выявлено в Волгоградской, Калужской, Ярославской, Ростовской областях, Приморском и Ставропольском краях. За 2022 год зарегистрировано 2 случая гидрофобии (бешенства). В 2021 году по поводу укусов, ослюнений, оцарапываний животными в медицинские учреждения обратилось 333 428 человек — 227,66 на 100 тыс. населения (в 2020 году — 337 955), из них по поводу случаев с дикими животными — 10 332 человека. По-прежнему остается высоким пока-

Максимальное число случаев бешенства среди животных выявлено на территориях Центрального и Приволжского федеральных округов. Ежегодно в Российской Федерации по поводу укусов животных обращается около 400 тысяч человек, из них приблизительно 250–300 тысяч нуждаются в проведении специфического антирабического лечения



Рисунок 1. Обращаемость населения Московской области за медицинской помощью при укусах животными в 2022 году (на 100 тыс. населения)

Figure 1. The appeal of the population of the Moscow region for medical care for animal bites in 2022 (per 100 thousand population)



затель обращений, связанных с укусами собак: в 2021 году от них пострадали 228 562 человека (155,47 на 100 тыс. населения), что составило 68,4%. По поводу укусов, ослюнения и оцарапывания животными за истекший период 2022 года в медицинские организации обратилось более 330 тыс. человек (225,93 на 100 тыс. населения), т.е. почти столько же, сколько в 2021 году [7]. Из них укусы собаками в 2022 году наблюдались в 227 тыс. случаев (155,35 на 100 тыс. населения) и составили 68,8%, что сопоставимо с показателем 2021 года. Таким образом, ситуация в Российской Федерации по поводу укусов, ослюнений, оцарапываний животными сохраняется стабильно тревожной, без тенденции к снижению.

В 2021 году на территории Московской области было зарегистрировано 20 случаев бешенства животных в 11 городских округах. Выявлен 1 случай чрезвычайной ситуации, сопровождавшийся массовыми укусами и контактами с подозрительным на бешенство животным (свыше пяти пострадавших или контактных). В антирабическом лечении нуждались 8 человек (в 2020 году — 3 чрезвычайные ситуации, нуждались в получении антирабического лечения 22 человека). Наибольшее количество случаев бешенства животных зарегистрировано в городских округах Клин и Луховицы (по 4 случая соответственно). На территориях городских округов ветеринарными специалистами вакцинированы 649 075 домашних и сельскохозяйственных животных, разложено более 1,6 млн доз оральной вакцины в открытой природе, в том числе с использованием сил малой авиации. В очагах бешенства вынужденно вакцинировано 562 животных различных видов. За период 2011–2021 годов на территории Московской области от гидрофобии погибло 2 человека: в Подольском (2011 г.) и До-

модедовском (завозной случай, 2012 г.) городских округах. Источником заражения в Подольском городском округе явилась неизвестная кошка, в Домодедовском — неизвестная собака из Республики Таджикистан. За 2021 год в медицинские организации Московской области по поводу укусов обратилось 19 005 человек, в том числе 4 009 детей. Показатель обращаемости составил 248,8 на 100 тыс. населения (по РФ — 226,9 на 100 тыс.). В 2022 году он вырос — 252,1 на 100 тыс. населения (19 458 человек). Это превышает показатель по РФ в 2022 году (225,9 на 100 тыс.) [7]. От собак в 2022 году пострадало более 12 тысяч человек. Наибольшая обращаемость, превосходящая средний показатель по Московской области более чем в 2 раза, зарегистрирована в таких городских округах, как Руза — 576,2 на 100 тыс., Можайск — 558,9 на 100 тыс.; Кашира — 520,7 на 100 тыс. (рис. 1).

Клинические проявления бешенства

Продолжительность инкубационного периода у человека составляет от нескольких дней до нескольких лет (обычно 2–3 месяца, редко — более одного года). После этого наступает продромальный период, который может длиться от двух до десяти дней. На данном этапе появляются лихорадка, недомогание и головная боль, жжение и болезненность в месте укуса, т.е. симптомы абсолютно неспецифичны. Как только вирус бешенства распространится в центральную нервную систему, происходит развитие воспаления головного и спинного мозга. Инфекция у человека проявляется в форме острого энцефаломиелита, приводящего к смерти в течение 10 календарных дней после появления клинических симптомов болезни.

Различают две основные клинические формы бешенства — типичную (с характерными симптомами водобоязни и возбуждения) и паралитическую. В клинической практике отмечаются трудности диагностики заболевания, обусловленные недооценкой данных эпидемиологического анамнеза и симптомов продромального периода, вариабельностью клинических форм («буйное» бешенство и паралитическая форма), сложностью лабораторной прижизненной верификации заболевания [8, 9]. При паралитической форме болезни диагностика по клиническим данным затруднена, поэтому в случае смерти человека от острого энцефаломиелита неустановленной этиологии в пределах 10–15 календарных дней от начала болезни проводится исследование секционного материала на бешенство (при наличии условий). Она развивается у трети пациентов. При этом возникают слабость и онемение, парезы и параличи в месте укуса или царапины; постепенно наступает кома. У детей бешенство имеет свои особенности. Это более короткий инкубационный период, отсутствие у некоторых больных приступов гидрофобии и резкого возбуждения, проявление заболевания в виде депрессии, сонливости, параличей, коллапса, развитие летального исхода через сутки после начала болезни [10]. Специфическое лечение больных бешенством не разработано, симптоматическая терапия проводится в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Как поставить диагноз

Диагноз бешенства устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Разработаны критерии его постановки. Это прежде всего — клинический, характеризующийся острым прогрессирующим энцефаломиелитом, приводящим к смерти в течение

Продолжительность инкубационного периода у человека составляет от нескольких дней до нескольких лет (обычно 2–3 месяца, редко — более одного года). После этого наступает продромальный период, который может длиться от двух до десяти дней. На данном этапе появляются лихорадка, недомогание и головная боль, жжение и болезненность в месте укуса, то есть симптомы абсолютно неспецифичны

Инфекция у человека проявляется в форме острого энцефаломиелита, приводящего к смерти в течение 10 календарных дней после появления клинических симптомов болезни



10 календарных дней (около 80% случаев) после появления клинических симптомов болезни; наличием в типичных случаях патогномичных симптомов водобоязни, светобоязни на фоне выраженной неврологической симптоматики. Эпидемиологический критерий: наличие в анамнезе укуса (ослушения) диким или домашним млекопитающим, преимущественно из отрядов хищных и рукокрылых. Лабораторные критерии: выделение вируса, обнаружение вирусных антигенов или РНК в головном мозге посмертно; прижизненное обнаружение вирусных антигенов или РНК в биоптатах кожи волосистой части головы, отпечатках роговицы или слюне, слезной жидкости, моче; выявление вирусспецифических антител в спинномозговой жидкости, нарастание титра антител в сыворотке крови в динамике у невакцинированных пациентов.

Случаями, подозрительными на заболевание бешенством, считаются:

- 1) случай заболевания с характерной клинической картиной (приступы водобоязни, светобоязни) на фоне неврологических нарушений у лиц, обратившихся за медицинской помощью;
- 2) случай острого энцефаломиелита без симптомов водобоязни и светобоязни, с летальным исходом или комой, наступившими в течение около 10 календарных дней после появления клинических симптомов болезни при наличии в анамнезе контакта с животными.

Подтвержденными случаями бешенства у человека являются:

- 1) любой подозрительный случай после лабораторного подтверждения диагноза;
- 2) случай с летальным исходом на фоне типичной клинической картины, даже при отсутствии в анамнезе контакта с животными (по клиническим признакам).

Клинический случай

Демонстрируем клинический случай бешенства у ребенка, ведение которого вызвало диагностические сложности, обусловленные недооценкой эпизода контакта ребенка с животным, страдающим бешенством.

Больная И., 9 лет, поступила в детское инфекционное отделение 11.09.2011 медицинского учреждения Московской области в 18:00. Диагноз при поступлении: «ОРВИ».

Жалобы: повышение температуры до 38,5 °С, боль в горле, нарушение глотания, опухолевидное

образование на передней поверхности шеи, преходящие эпизоды беспокойства и затрудненного дыхания, усиливающиеся при выходе на улицу.

Анамнез заболевания: у ребенка с 08.09.2011 появилась пятнистая сыпь и зуд в области ягодиц, расчесанное дерматологом как стрептодермия. На фоне угасания сыпи 10.09.2011 у девочки повысилась температура до 38,0 °С. 11.09.2011 с 17:00 резкое ухудшение состояния: появились вздрагивания, напоминающие судороги, которые купировались реланиумом при вызове бригады скорой медицинской помощи. Ребенок госпитализирован в 18:00 в детское инфекционное отделение.

Объективный осмотр в приемном отделении: состояние тяжелое. Жалобы на затруднение дыхания, периодически глубокие вдохи. Ребенок был в сознании, говорил невнятно, заикался. Кожа бледная, на ягодицах геморрагическая сыпь. Отеков не было. На передней поверхности шеи с обеих сторон — опухолевидное образование, трактуемое как увеличение щитовидной железы. Температура — 37,7 °С. Дыхание через нос свободное. В зеве умеренная гиперемия, миндалины не увеличены. В легких — дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД — 28 в минуту. Тоны сердца звучные, аритмичные, ЧСС — 120–140 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Мочепускание нормальное. Менингеальных знаков нет, но при прикосновении к ребенку отмечается вздрагивание.

Эпидемиологический анамнез: факт укуса ребенка животными, насекомыми, возможность отравления родители отрицали.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови от 11.09.2011: эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, Hb — 144 г/л, лейкоциты — $12,1 \times 10^9$ /л. От 13.09.2011: эритроциты — $4,08 \times 10^{12}$, Hb — 130 г/л, тромбоциты — 178×10^9 /л, лейкоциты — $19,0 \times 10^9$ /л, пал. — 7%, сегм. — 71%, лимфоциты — 18%, моноциты — 4%, СОЭ — 11 мм/час. Биохимическое исследование крови от 12.09.2011: общий билирубин — 12,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 60,7 U/l, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 219 U/l, мочевины — 16,78 ммоль/л. От 13.09.2011: общий билирубин — 42,0 мкмоль/л, АлАТ — 184,0 U/l, АсАТ — 801 U/l, мочевины — 16,78 ммоль/л, глюкоза — 4,53 ммоль/л. Ионограмма от 12.09.2011: гипокалиемия — 3,3 ммоль/л, гипернатриемия — 144 ммоль/л. От 13.09.2011: гипокалиемия — 3,0 ммоль/л, гипернатриемия — 152 ммоль/л.

Анализ мочи от 12.09.2011: уд. вес. — 1 015, белка нет, сахар — 0,4%, ацетона нет, лейкоцитов, эритроцитов нет.

ЭКГ от 12.09.2011: выраженная синусовая тахикардия до 165–210 уд/мин, периоды пароксизмальной синусовой тахикардии, вертикальное направление электрической оси сердца. Признаки нарушения кровоснабжения в миокарде левого желудочка. ЭКГ от 13.09.2011: выраженная синусовая аритмия (ЧСС — 65–150 уд/мин), период пароксизмальной предсердной тахикардии с ЧСС 176 уд/мин. Признаки перегрузки на оба желудочка. Признаки нарушения состояния миокарда.

Предварительный клинический диагноз: «ОРВИ, тяжелое течение».

При динамичном наблюдении за ребенком в 19:00 состояние оценивалось как среднетяжелое, в со-

знании, активная, температура до 37,8 °С, менингеальных знаков нет, ЧД до 24 в минуту, ЧСС — 120 ударов в минуту. В 19:40 состояние ребенка резко ухудшилось, появились синюшность губ, частые приступы задержки дыхания. Переведена на реанимационное отделение с диагнозом «ОРВИ, тяжелое течение». В 19:50 состояние больной с положительной динамикой, сознание ясное, активная, жалобы на боль в горле, затруднение при вдохе и выдохе. Температура — 37,6 °С, бледность кожных покровов, сухость слизистых, умеренная отечность шеи в области щитовидной железы. АД — 110/75 мм рт. ст., ЧСС — 110 уд/мин., ЧД — 24 в минуту. В связи с изменениями в шейной области ребенок консультирован в 11:00 оториноларингологом, клиника трактовалась как течение ОРВИ, увеличение щитовидной железы. Проводилась антибактериальная, инфузионная, гормональная, противосудорожная терапия, ингаляции с беродуалом.

В 24:00 11.09.2011 отмечалось ухудшение состояния ребенка — на фоне ясного сознания появились вялость, затруднение дыхания. В период наблюдения 12.09.2011 до 08:00 сохранялось тяжелое состояние, пациентка была в сознании, заговаривалась, психомоторное возбуждение по типу бредовых, галлюцинаторных реакций, температура — 38 °С. Возобновились жалобы на боли в горле, затрудненное дыхание (по типу бронхоспазма), голос звонкий. Гемодинамика не была нарушена, дыхание проводилось.

В 08:00 12.09.2011 резкое ухудшение состояния, отмечено спутанность сознания. Вялость сменялась психомоторным возбуждением, речь была несвязанной, галлюцинации, боль в горле по типу бронхоспазма, многократная рвота с зеленью при попытке питья, гиперкинезы. Менингеальных знаков, явной очаговой симптоматики не наблюдалось. Зрачки широкие, симметричные. Выгибалась по типу опистотонуса. Геморрагический синдром в виде появления экхимозов на коже. Дыхание проводилось с частотой до 24 в минуту, ЧСС — 170 уд/мин. На левой голени в нижней трети замечены мелкие точечные шрамы в количестве 5 штук. Клиническая картина позволяла предположить энцефалит. Проводилась дифференциальная диагностика с бешенством, нейроинфекцией другой этиологии, острым эндогенным отравлением, аллергической реакцией по типу анафилаксии. С диагностической целью была осуществлена люмбальная пункция.

Исследование ликвора: бесцветный, прозрачный. Реакция Панди — отрицательная, белок — 165 мг/л, цитоз — 1 клетка в 1 мм³, сахар — 8,04 ммоль/л, хлориды — 125 ммоль/л. Бактериологический посев ликвора и исследование ликвора методом латекс-агглютинации на менингококковую, пневмококковую, гемофильную инфекции от 12.09.2011 показали отрицательный результат.

12.09.2011 в 20:00 при повторном расспросе мамы ребенка она вспомнила, что в июле 2011 года девочку во дворе дома укусила кошка, которая вела себя агрессивно, бросалась на других людей. Этому событию родители не придали значения, за медицинской помощью не обращались. 13.09.2011 из территориального отдела Роспотребнадзора по запросу сообщили, что на территории, где проживал ребенок, в июле 2011 года был карантин по бешенству. Родители о данной ситуации не знали.

13.09.2011 в 10:00 был созван консилиум с участием специалистов областного уровня: рабиолога, инфекциониста, невропатолога. Заключение: на основании эпидемиологических сведений (эпидемиологический очаг по бешенству по месту жительства ребенка), анамнеза заболевания, клинических и лабораторных данных (наличие входных ворот инфекции в виде шрамов на нижней трети левой голени после укуса кошки с манифестацией энцефалита, показатели ликвора, прогрессирующее ухудшение состояния ребенка — рвота при разговоре, шуме воды, слюноотделение с пеной, широкие зрачки при сохраненном сознании) выставлен диагноз «бешенство, терминальная стадия».

13.09.2011 состояние ребенка крайне тяжелое, с отчетливой манифестацией гиперестезии, аэрофобии, гидрофобии. Периодически — гиперкинезы верхних и нижних конечностей. В сознании. Менингеальных знаков нет. Выраженный экзофтальм. Проявления ДВС-синдрома в виде экхимозов на коже, рвоты кофейной гущей. Дыхание самостоятельное, проводится во все отделы. Выраженная тахикардия: ЧСС — 170 уд/мин, с глухостью сердечных тонов. Несмотря на проводимую терапию, состояние девочки прогрессивно ухудшалось из-за полиорганной недостаточности (сердечно-легочной с развитием отека легких, нарушения кровообращения (НК) II степени, отека мозга и ДВС-синдрома). В 06:30 14.09. 2011 констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз: «основной диагноз: бешенство, энцефалит. Осложнение: сердечно-легочная недостаточность, НК II степени. Отек легких. Отек мозга. ДВС-синдром».

В результате исследования секционного материала от 16.09.2011 с использованием биологического (биопроба) и молекулярно-биологического (ОТ-ПЦР) методов, проведенных в Центре специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний, был выделен возбудитель, специфические фрагменты РНК которого соответствуют РНК вирусов бешенства.

Выводы

Таким образом, эпидемиологические данные, регистрация летальных случаев заболевания свидетельствуют об актуальности проблемы бешенства в Российской Федерации и в Московской области на сегодняшний день.

Определяющими факторами неблагоприятного исхода заболевания остаются низкая информированность населения, поздняя обращаемость за антирабической помощью, сложность постановки диагноза вследствие отсутствия диагностических тестов до наступления ярких клинических симптомов бешенства, течение болезни в атипичной форме [11].

Известно, что бешенство относится к числу медленных вирусных инфекций, патогенетической основой которых является накопление возбудителя в различных органах и тканях зараженного организма задолго до первых клинических проявлений, а также длительное (иногда многолетнее) размножение вирусов [12]. Факторы, обуславливающие развитие медленно протекающих инфекций, окончательно не выяснены. Считают, что эти заболевания могут возникать в результате нарушения им-

В среднем от момента заражения до развития заболевания проходит 15–45 суток. Наиболее короткий инкубационный период наблюдается при укусах лица и головы, наиболее длительный — при укусах нижних конечностей и туловища, что имело место в представленном наблюдении



мунологической реактивности, сопровождающейся слабой продукцией антител и выработкой антител, не способных нейтрализовать вирус. В среднем от момента заражения до развития заболевания проходит 15–45 суток. Наиболее короткий инкубационный период наблюдается при укусах лица и головы, наиболее длительный — при укусах нижних конечностей и туловища, что имело место в представленном наблюдении.

Клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза бешенства в первый день госпитализации, обусловленную отсутствием эпидемиологических данных, наличие ведущего клинического симптома в виде нарушения дыхания в результате спазма глоточной мускулатуры, которое ошибочно диагностировали как увеличение щитовидной железы, преобладанием в клинике изменений психического статуса без патогномоничных для бешенства гидро-, аэро-, акустикобобии и слюноотделения. Диагноз бешенства был поставлен только на вторые сутки наблюдения при появлении и прогрессировании вышеуказанных симптомов. Изменения на ЭКГ свидетельствовали о кардиореспираторной недостаточности. Известно, что гистологически на фоне выраженного полнокровия внутренних органов в легких определяются множественные интраальвеолярные кровоизлияния и мелкие инфаркты, скопления отечной жидкости в части альвеол, а в сердце — очаги контрактурных сокращений и фрагментации кардиомиоцитов, что связано с организацией периваскулярных инфильтратов при распространении вируса после репликации в нейронах мозга в обратном направлении по вегетативным нервным волокнам: в слюнные железы, слезные железы, роговицу, почки, легкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники и др. Нельзя отрицать также роль гематогенного и лимфогенного пути распространения вируса в организме.

Для снижения потенциальной угрозы распространения бешенства сохраняется актуальность проведения профилактических мероприятий, санитарно-просветительной работы среди населения и обучение медицинского персонала по ранней диагностике данного заболевания.

Литература/References

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 06.05.2010 «Об утверждении СП 3.1.7.2627–10» (вместе с СП 3.1.7.2627–10 «Профилактика бешенства среди людей. Санитарно-эпидемиологические правила»). Зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 19.07.2010, № 17891. [Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 06.05.2010 «On approval of SP 3.1.7.2627–10» (together with SP 3.1.7.2627–10 «Rabies prevention among humans. Sanitary and epidemiological rules»). Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on July 19, 2010, № . 17891. (In Russ.)].
2. Detailed country (ies) diseases incidence. WAHIS/OIE. URL: http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseasesinformation/statusdetail.
3. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 6 (22): 295–305. [Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Topical issues. Epidemiology and Infectious Diseases. 2017; 6 (22): 295–305. (In Russ.)].
4. Отчеты Управления ветнадзора по эпизоотической ситуации в РФ. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору: эпизоотическая ситуация. Сайт: <http://www.fsvps.gov.ru/iac/rf/reports.html> [Электронный ресурс]. 2011 [Reports of the Department of Veterinary Supervision on the Epizootic Situation in the Russian Federation. Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance: epizootic situation. Website: <http://www.fsvps.gov.ru/iac/rf/reports.html> [Electronic resource]. 2011. (In Russ.)].
5. Zhou X., Zhu W., Zeng J. et al. Probable transmission rabies in organ transplant, China, 2015. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22 (8): 1348–1352.
6. Vora N.M., Basavaraju S.V., Feldman K.A. et al. Transplant rabies transmission investigation team. Transmission of the raccoon rabies virus variant during solid organ transplantation. JAMA. 2013; 310 (4): 398–407.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.)].
8. Nemachudha T., Ugolini G., Vacharapluesadi S. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. Lancet Neurol. 2013; 12 (5): 498–513.
9. Фазылов В.Х., Муртазина Г.Х., Урманчеева Ю.Р. и соавт. Диагностика бешенства (клинический случай). Практическая медицина. 2014; 7: 121–123. [Fazylov V.Kh., Urmanceeva Yu.R., et al. Diagnosis of rabies (clinical case). Practical medicine. 2014; 7:121–3. (In Russ.)].
10. Германенко И.Б., Лисицкая Т.И., Реут С.У. и соавт. Случай бешенства у ребенка: клиническая манифестация, трудности диагностики, патоморфологическая картина. Медицинский журнал. 2012; 1 (39): 135–139. [Germanenko I.B., Lisitskaya T.I., Reut S.U. et al. A case of rabies in a child: clinical manifestation, diagnostic difficulties, pathomorphological picture. Medical Journal. 2012; 1 (39): 135–9. (In Russ.)].
11. Головчак Г.С., Сухорукова А.Б., Марковский В.Д. и соавт. Эпидемиологические, диагностические, клинико-морфологические аспекты бешенства у человека. Annals of Mechnikov Institute. 2014; 2: 92–99. [Golovchak G.S., Sukhorukova A.B., Markovsky V.D. et al. Epidemiological, diagnostic, clinical and morphological aspects of rabies in humans. Annals of Mechnikov Institute. 2014; 2: 92–99. (In Russ.)].
12. Зуев В.А. Медленные инфекции человека и животных. Вопросы вирусологии. 2014; 5 (59): 5–12. [Zuev V.A. Slow infections of humans and animals. Questions of virology. 2014; 5 (59): 5–12. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.Б. Репина, Л.В. Феклисова: подготовка обзора литературы, сбор материала, обработка и представления данных для статистического анализа, редактирование статьи; Л.Ф. Скляр: подготовка обзора литературы, сбор материала, редактирование статьи; А.Ю. Ушакова, Н.П. Соловьева: сбор материала, редактирование статьи; Н.В. Россосанская: обработка и представления данных для статистического анализа.

Authors contributions. I.B. Repina: preparing a literature review, collecting material, processing and presenting data for statistical analysis, editing the article; L.V. Feklisova, L.F. Sklyar: preparing a literature review, collecting material, editing the article; A. Yu. Ushakova, N.P. Soloveva: collecting material, editing the article; N.V. Rossoshanskaya: processing and presentation of data for statistical analysis.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.05.2023.

Принята к публикации: 19.06.2023.

Article received: 15.05.2023.

Accepted for publication: 19.06.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Репина Ирина Борисовна, к.м.н., доцент курса детских инфекционных болезней ФУВ*.

Феклисова Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ФУВ*.

Скляр Лидия Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФУВ*.

Ушакова Анна Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФУВ*.

Россосанская Надежда Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФУВ*.

Соловьева Наталья Петровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФУВ*.

* ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Телефон: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.

AUTHORS INFORMATION

Repina Irina Borisovna, Phd, Associate Professor of the Course of Pediatric Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

Feklisova Lyudmila Vladimirovna, MD, Phd, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

Sklyar Lydia Fedorovna, MD, Phd, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

Ushakova Anna Yurievna, Phd, Assistant of the Department of Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

Rossoshanskaya Nadezhda Vasilyevna, Phd, Assistant of the Department of Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

Soloveva Natalia Petrovna, Phd, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Doctors Improvement Faculty*

* State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky». Address: 129110, Moscow, 61/2 Shchepkina St., bld. 1. Phone: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Место проведения

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)



16–18
НОЯБРЯ 2023



Подробнее на сайте www.medievent.ru

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»



VI БАЛТИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

8-10

СЕНТЯБРЯ
Калининград | 2023

ОРГАНИЗАТОРЫ



КАЛИНИНГРАДСКИЙ
ИНСТИТУТ КРАСОТЫ

Сессия по пластической хирургии

Эстетическая
хирургия лица

Сессия по косметологии

Практические навыки
в косметологии

НАУЧНЫЕ
ПАРТНЁРЫ



ИНСТИТУТ
пластической хирургии
и косметологии

- ✓ Выставка инновационного оборудования и медицинских изделий от партнёров
- ✓ Показательные операции в прямом эфире
- ✓ Экскурсия по Янтарному краю
- ✓ Праздничный гала-ужин