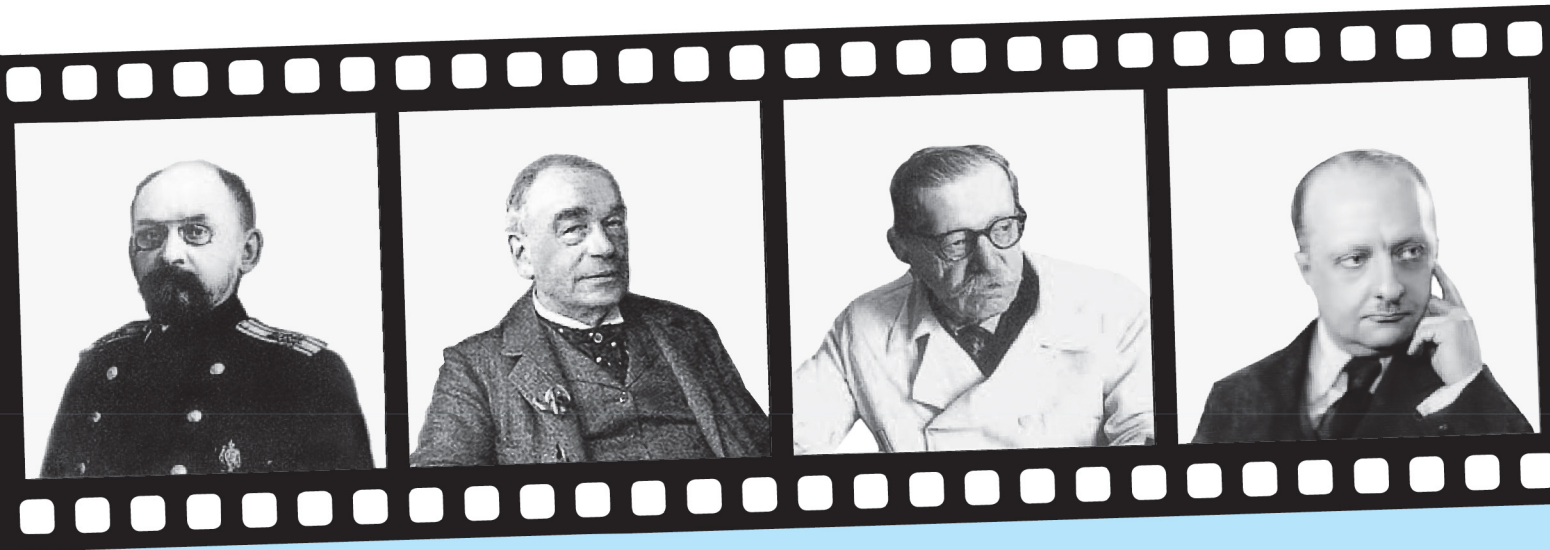


Children's medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

Версия online:
<http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>



В номере:

- К вопросу о медицинской реабилитации: современный уровень и перспективы развития
- Кетогенная диета — немедикаментозный способ лечения эпилепсии
- Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций
- Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях
- Легкие как мишень для витамина D и фосфатониров
- Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике
- Анализ структуры случаев экстренной госпитализации у детей с травматическими повреждениями
- Анализ пищевого поведения и физической активности первокурсников медицинского университета
- Медико-социальные и психологические особенности больных туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией
- Медицинский суверенитет и пути его достижения на примере малоинвазивной гастростомии
- Клинический случай инфекции нижних дыхательных путей, вызванной *Elizabethkingia meningoseptica*, у ребенка с церебральным параличом
- Пациент с синдромом Костелло
- Листериоз. Врожденный неонатальный сепсис
- Рабдомиолиз как следствие чрезмерной физической нагрузки у детей и подростков

Children's medicine of the North-West

2023, Volume 11, N 4

Scientific and practical journal

Редакционная коллегия

Главный редактор

Д. м. н., профессор **Дмитрий Олегович Иванов**

Заместитель главного редактора

Д. м. н., профессор **В.П. Новикова**

Арсентьев В.Г., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Багатурия Г.О., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Баиндурашвили А.Г., д. м. н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Бойцова Е.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гавшук М.В., к. м. н., доц. (Санкт-Петербург)
Гончар Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гречаный С.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Грицинская В.Л., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гурова М.М., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Колбин А.С., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Косенкова Т.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Коханенко Н.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кручина Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кузьмина Д.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Лобзин Ю.В., д. м. н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Немилова Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Петренко Ю.В., к. м. н. (Санкт-Петербург)
Рошаль Л.М., д. м. н., проф. (Москва)
Скрипченко Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Соколов Н.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Фищев С.Б., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Хавкин А.И., д. м. н., проф. (Москва)

Editorial Board

Head Editor

Ivanov Dmitry Olegovich, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Novikova V.P., MD, PhD, Prof.

Arsent'ev V.G., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Bagaturija G.O., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Baindurashvili A.G., MD, PhD, Prof., RAS academician (Saint-Petersburg)
Boytsova E.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gavshuk M.V., PhD (Saint-Petersburg)
Gonchar N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Grechaniy S.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gritsinskaya V.L., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gurova M.M., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kolbin A.S., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kosenkova T.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kokhanenko N.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kruchina T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kuzmina D.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Lobzin Yu.V., MD, PhD, Prof., RAS academician (Saint-Petersburg)
Nemilova T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Petrenko Yu.V., PhD (Saint-Petersburg)
Roshal' L.M., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Skripchenko N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Sokolovich N.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Fishchev S.B., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Khavkin A.I., MD, PhD, Prof. (Moscow)

Рецензируемый научно-практический журнал
Children's medicine of the North-West
(Детская медицина Северо-Запада)

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2221-2582

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 428-р от 11.12.2023).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР),
Пи № ФС77-80534 от 1 марта 2021 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
lt2007@inbox.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 17. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 17. Circulation 100.
Distributed for free. The original layout is made Saint
Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 170. Дата выхода 29.12.2023.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Order 170. Release date 29.12.2023.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Children's medicine of the North-West» обязательна.

Редакционный совет

Антонова Л.К., д. м. н., проф. (Тверь)
Алымбаев Э.Ш., д. м. н., проф. (Кыргызстан)
Бавыкина И.А., д. м. н., доц. (Воронеж)
Балыкова Л.А., д. м. н., проф. (Саранск)
Белоусова Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Болотова Н.В., д. м. н., проф. (Саратов)
Бородулина Т.В., д. м. н., доц. (Екатеринбург)
Галактионова М.Ю., д. м. н., доц. (Красноярск)
Гумеров А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Звягин А.А., д. м. н., доц. (Воронеж)
Зрячкин Н.И., д. м. н., проф. (Саратов)
Каган А.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Каганова Т.И., д. м. н., проф. (Самара)
Камалова А.А., д. м. н., проф. (Казань)
Камилова А.Т., д. м. н., проф. (Узбекистан)
Карцева Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Кильдиярова Р.Р., д. м. н., проф. (Москва)
Легонькова Т.И., д. м. н., проф. (Смоленск)
Лобанов Ю.Ф., д. м. н., проф. (Барнаул)
Макарова В.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Малышкина А.И., д. м. н., проф. (Иваново)
Малявская С.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Маринич В.В., к. м. н., доц. (Республика Беларусь)
Мельникова И.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Миронов П.И., д. м. н., проф. (Уфа)
Мозжухина Л.И., д. м. н., проф. (Ярославль)
Мурашко М.А., д. м. н., проф. (Москва)
Налетов А.В., д. м. н., доц. (Донецк)
Нижевич А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Овсянников Д.Ю., д. м. н., проф. (Москва)
Павловская Е.В., д. м. н. (Москва)
Панченко А.С., д. м. н., доц. (Чита)
Печкуров Д.В., д. м. н., проф. (Самара)
Строкова Т.В., д. м. н., проф. (Москва)
Йерней Долиншек (Словения)

Editorial Board

Antonova L.K., MD, PhD, Prof. (Tver)
Alimbaev E.Sh., MD, PhD, Prof. (Kyrgyzstan)
Bavykina I.A., MD, PhD (Voronezh)
Balykova L.A., MD, PhD, Prof. (Saransk)
Belousova T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Bolotova N.V., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Borodulina T.V., MD, PhD (Yekaterinburg)
Galaktionova M.Yu., MD, PhD (Krasnoyarsk)
Gumerov A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Zvyagin A.A., MD, PhD (Voronezh)
Zryachkin N.I., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Kagan A.V., MD, PhD, Prof. (St. Petersburg)
Kaganova T.I., MD, PhD, Prof. (Samara)
Kamalova A.A., MD, PhD, Prof. (Kazan)
Kamilova A.T., MD, PhD, Prof. (Uzbekistan)
Kartseva T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Kildiyarova R.R., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Legonkova T.I., MD, PhD, Prof. (Smolensk)
Lobanov Yu.F., MD, PhD, Prof. (Barnaul)
Makarova V.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Malyshkina A.I., MD, PhD, Prof. (Ivanovo)
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Marinich V.V., PhD (Republic of Belarus)
Melnikova I.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Mironov P.I., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Mozzhukhina L.I., MD, PhD, Prof. (Yaroslavl)
Murashko M.A., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Naletov A.V., MD, PhD (Donetsk)
Nizhevich A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Pavlovskaya E.V., MD, PhD (Moscow)
Panchenko A.S., MD, PhD (Chita)
Pechkurov D.V., MD, PhD, Prof. (Samara)
Strokova T.V., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Yyerney Dolinshek (Sloveniya)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Передовая статья

- 5 К вопросу о медицинской реабилитации: современный уровень и перспективы развития
Г.А. Суслова, О.В. Булина

Обзоры

- 15 Кетогенная диета — немедикаментозный способ лечения эпилепсии
Н.М. Богданова, К.А. Кравцова
- 25 Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций (обзор)
Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко, А.К. Коперсак
- 39 Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях
Е.М. Марцева, Н.В. Евдокимова, Н.Э. Прокопьева
- 47 Легкие как мишень для витамина D и фосфатов
Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко, Т.И. Никольская, А.З. Печиборщ
- 57 Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике (обзор литературы)
А.Ю. Трапезникова, А.Г. Васильева

Оригинальные статьи

- 65 Анализ структуры случаев экстренной госпитализации у детей с травматическими повреждениями
А.В. Емельянова, С.В. Баирова
- 72 Анализ пищевого поведения и физической активности первокурсников медицинского университета
О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова, И.А. Лисица, Е.Л. Струков, А.А. Фокин
- 78 Медико-социальные и психологические особенности больных туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией
О.Н. Браженко, К.А. Солодилина, А.И. Лощакова, Д.Ю. Чухнова, Т.Б. Потепун, А.В. Николау, Г.В. Григорьева
- 83 Медицинский суверенитет и пути его достижения на примере малоинвазивной гастростомии
М.В. Гавшук

Editorial

- 5 On the issue of medical rehabilitation: current level and development prospects
G.A. Suslova, O.V. Bulina

Reviews

- 15 Ketogenic diet is a non-drug method of treating epilepsy
N.M. Bogdanova, K.A. Kravtsova
- 25 Colonization resistance and intestinal microbiota as factors of counteraction to the development of intestinal infections (review)
N.V. Gonchar, N.V. Skripchenko, A.K. Kopersak
- 39 The role of homocystein in the pathogenesis of arterial hypertension in obesity and comorbid diseases
E.M. Martseva, N.V. Evdokimova, N.E. Prokopyeva
- 47 Lungs as a target for vitamin D and phosphatines
N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko, T.I. Nikolskaya, A.Z. Pechiborshch
- 57 Features of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein in pediatric practice (literature review)
A.Yu. Trapeznikova, A.G. Vasilyeva

Original papers

- 65 Analysis of the structure of cases of emergency hospitalization in children with traumatic injuries
A.V. Emelyanova, S.V. Bairova
- 72 Analysis of eating behavior and physical activity of first-year medical university students
O.V. Lisovsky, A.N. Zavyalova, I.A. Lisitsa, E.L. Strukov, A.A. Fokin
- 78 Medical, social and psychological features of patients with pulmonary tuberculosis and in its combination with HIV infection
O.N. Brazhenko, K.A. Solodilina, A.I. Loshchakova, D.Yu. Chukhnova, T.B. Potepun, A.V. Nikolau, G.V. Grigorieva
- 83 Medical sovereignty and ways to achieve it on the example of minimally invasive gastrostomy
M.V. Gavshchuk

Заметки из практики

- 88 Клинический случай инфекции нижних дыхательных путей, вызванной *Elizabethkingia meningoseptica*, у ребенка с церебральным параличом
Е.В. Лошкова, А.В. Лямин, Г.Н. Янкина, Т.С. Люлька
- 99 Пациент с синдромом Костелло: обзор литературы и клинический случай
А.Н. Завьялова, И.А. Лисица,
О.В. Лисовский, А.И. Осипов
- 110 Листериоз. Врожденный неонатальный сепсис. Клинический случай
Д.Г. Пеньков, Е.С. Ульяничева, А.С. Древницкая
- 115 Рабдомиолиз как следствие чрезмерной физической нагрузки у детей и подростков
Ф.П. Романюк, Н.В. Гончар, О.В. Козловская,
Ю.А. Моисеевкова, Д.С. Михальченко

Персоналии

- 126 Руслан Абдуллаевич Насыров
(к 70-летию со дня рождения)
О.Л. Красногорская, Е.П. Федотова, Н.А. Сидорова,
Е.Ю. Калинина, З.В. Давыдова, Н.М. Аничков
- 129 К юбилею Евгении Викторовны Бойцовой
Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней
с курсом общего ухода за детьми

Информация

- 131 Правила для авторов

Practical notes

- 88 A clinical case of lower respiratory tract infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica* in a child with cerebral palsy
E.V. Loshkova, A.V. Lyamin, G.N. Yankina, T.S. Lyulka
- 99 Patient with Costello syndrome: literature review and clinical case
A.N. Zavyalova, I.A. Lisitsa,
O.V. Lisovsky, A.I. Osipov
- 110 Listeriosis. Congenital neonatal sepsis. Clinical case
D.G. Penkov, E.S. Ulyanicheva, A.S. Drevnitskaya
- 115 Rhabdomyolysis as a consequence of excessive physical activity in children and adolescents
F.P. Romanyuk, N.V. Gonchar, O.V. Kozlovskaya,
Yu.A. Moiseenkova, D.S. Mihalchenko

Personalities

- 126 Ruslan Abdullaevich Nasyrov
(on the occasion of the 70th birthday)
O.L. Krasnogorskaya, E.P. Fedotova, N.A. Sidorova,
E.Yu. Kalinina, Z.V. Davydova, N.M. Anichkov
- 129 To the anniversary of Evgenia Viktorovna Boytsova
The staff of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care

Information

- 131 Rules for authors

УДК 616.082+614.2+616-036.82+331.582.2+615.825
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.40.55.001

К ВОПРОСУ О МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ УРОВЕНЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

© Галина Анатольевна Суслова, Оксана Владимировна Булина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Оксана Владимировна Булина — к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. E-mail: oksanabulina@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2997-7777 SPIN: 7960-2040

Для цитирования: Суслова Г.А., Булина О.В. К вопросу о медицинской реабилитации: современный уровень и перспективы развития // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.55.001>

Поступила: 12.09.2023

Одобрена: 23.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Забота о здоровье населения как наивысшей ценности в Российской Федерации диктует необходимость поиска наиболее совершенных мероприятий для пациентов различного возраста по профилактике инвалидизации и снижению числа тяжелых функциональных нарушений, формирующихся в течение и результате болезни, приводящих к появлению ограничений возможностей, как в физическом и психологическом плане, так и в социальном аспекте, включая образовательный процесс у детей и трудовую деятельность у взрослых пациентов, что значительно снижает уровень и качество жизни. Глобальная медико-социальная проблема заключается во всесторонней помощи таким категориям пациентов, что входит в компетенции медицинской реабилитации, основными задачами которой является максимальное улучшение функционального состояния больных с целью наиболее полного восстановления или компенсации пострадавших в результате патологического процесса функций, а также наиболее полноценное возвращение в привычную социальную, в том числе бытовую, образовательную и профессиональную среду. Медицинская реабилитация сегодня — актуальное современное и успешно развивающееся направление отечественной медицины, которое базируется на научно-практических знаниях и умениях таких уверенно зарекомендовавших себя медицинских дисциплин, входящих в состав реабилитации, как лечебная физическая культура и спортивная медицина, физиотерапия, рефлексотерапия, мануальная терапия. Врачи данных специальностей под руководством и координацией врача по медицинской реабилитации или врача по физической и реабилитационной медицине, совместно с узким профильным специалистом, а при необходимости — с подключением специалистов по клинической психологии, коррекционной педагогике, социальных работников и других, входят в состав междисциплинарных бригад, призванных оказывать максимально раннюю, индивидуальную, комплексную, систематичную и пролонгированную во времени необходимую помощь детскому и взрослому населению нашей страны на всех этапах медицинской реабилитации. Благодаря эффективным и индивидуальным программам медицинской реабилитации возможно более успешное решение таких серьезных задач, как снижение уровня инвалидизации, процента людей с ограниченными возможностями здоровья, сокращение сроков нетрудоспособности, повышение качества и уровня жизни, что в конечном итоге будет отвечать важнейшим задачам отечественного здравоохранения: сохранение, укрепление здоровья граждан Российской Федерации и профилактика неблагоприятных исходов заболеваний.

Ключевые слова: медицинская реабилитация; реабилитационный потенциал; реабилитационный диагноз; реабилитационный прогноз; этапы медицинской реабилитации.

ON THE ISSUE OF MEDICAL REHABILITATION: CURRENT LEVEL AND DEVELOPMENT PROSPECTS

© Galina A. Suslova, Oksana V. Bulina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Oksana V. Bulina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Rehabilitation, Faculty of Retraining and Further Education. E-mail: oksanabulina@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-2997-7777 SPIN: 7960-2040

For citation: Suslova GA, Bulina OV. On the issue of medical rehabilitation: current level and development prospects. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):5-14. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.55.001>

Received: 12.09.2023

Revised: 23.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. The concern for the health of the population as the highest value in the Russian Federation dictates the necessity to seek the most advanced measures for patients of various ages to prevent disability and reduce the number of severe functional impairments that form during and as a result of illness, leading to limitations in physical and psychological aspects, as well as in the social aspect, including the educational process for children and the employment of adult patients, significantly reducing the level and quality of life. The global medical-social problem lies in providing comprehensive assistance to such categories of patients, which falls within the competence of medical rehabilitation. Its main tasks include maximizing the improvement of the functional state of patients to achieve the most complete recovery or compensation for the functions affected by the pathological process and enabling the fullest return to the usual social environment, including domestic, educational, and professional settings. Medical rehabilitation today is a relevant, modern, and successfully developing direction of domestic medicine, based on the scientific and practical knowledge and skills of such confidently established medical disciplines included in the rehabilitation process as therapeutic physical culture and sports medicine, physiotherapy, reflexology, and manual therapy. Physicians specializing in these disciplines, under the guidance and coordination of a physician specializing in medical rehabilitation or physical and rehabilitation medicine, together with a narrow-profile specialist and, if necessary, involving specialists in clinical psychology, corrective pedagogy, social workers, and others, form interdisciplinary teams aimed at providing maximally early, individual, comprehensive, systematic, and prolonged in time necessary assistance to the children and adult population of our country at all stages of medical rehabilitation. Thanks to effective and individual rehabilitation programs, it is possible to more successfully solve such serious tasks as reducing the level of disability, the percentage of people with disabilities, reducing the duration of incapacity for work, and improving the quality and level of life, which ultimately meets the most important objectives of domestic healthcare: preserving and strengthening the health of the citizens of the Russian Federation and preventing adverse outcomes of diseases.

Key words: *medical rehabilitation; rehabilitation potential; rehabilitation diagnosis; rehabilitation prognosis; stages of medical rehabilitation.*

Под определением «реабилитация», *rehabilis* (от лат. *re* — возобновление, *habilitas* — способность, пригодность), согласно переводу с латинского, понимается восстановление способностей, пригодности к чему-либо или свойств, что отражает наличие как биологической, так и социальной компоненты данного понятия [1–4].

Всемирная организация здравоохранения трактует понятие реабилитации следующим образом: «Реабилитация представляет совокупность мероприятий — медицинскую реабилитацию, психологическую реабилитацию, педагогическую реабилитацию, социальную реабилитацию и юридическую реабилитацию, призванных обеспечить лицам с нарушениями функций максимальную приспособленность к условиям жизни в обществе» [1, 2].

Медицинская реабилитация — сравнительно молодое направление в медицине, появилось в период Первой мировой войны и активно развивалось со второй половины XX столетия. Первоначально медицинская реабилитация считалась составной частью лечебного процесса, однако в настоящее время медицинскую реабилитацию следует рассматривать как центральную составляющую комплексного реабилитационного процесса [1, 5].

«Реабилитация 2030: призыв к действию» — таков глобальный стратегический план, принятый Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году [3, 6].

Функциональные обязанности специалиста по медицинской реабилитации (он же врач физической и реабилитационной медицины) представлены в Приказе Министерства труда и социальной защиты РФ от 03.09.2018 г. № 572н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медицинской реабилитации» [7, 8].

Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых» и от 23.10.2019 г. № 878н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации детей» являются нормативно-правовыми документами, регламентирующими организацию медицинской реабилитации для детского населения в Российской Федерации, в соответствии с которыми медицинская реабилитация осуществляется в следующих условиях: амбулаторно, в дневном стационаре или стационарно, в зависимости от состояния ребенка и возможностей выполнения поставленных реабилитационных целей [9, 10].

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.05.2023 г. № 206н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» были введены следующие специальности: инструктор-методист по лечебной физкультуре (немедицинское образование); медицинский психолог, клинический психолог (немедицинское образование); специалист по физической реабилитации (кинезиоспециалист, немедицинское образование) [11].

На практике широко используются разнообразные лечебные методики медицинской реабилитации, включающие терапевтические и хирургические стратегии, а также альтернативные немедикаментозные технологии и инновации [1, 3, 12–14].

Наиболее совершенные технологии разработаны с участием микропроцессорных информационных устройств управления цифровыми «облачными» данными, они представляют собой, в частности, биоуправляемую и роботизированную медицинскую технику [3].

Закономерности влияния на организм человека многочисленных средств реабилитации, прежде всего физических факторов и упражнений, действие которых обосновано с научно-практической точки зрения, находятся в истоках медицинской реабилитации и призваны к нормализации саногенеза [3, 15–19].

Этапность и дифференцированный подход реабилитационных программ в случае обратимых функциональных нарушений должны обеспечивать восстановление здоровья населения и поддержание его на достойном уровне. При формировании необратимых морфологических изменений в организме акцент должен переноситься на достижение и поддержание компенсации нарушенных функций. Кроме того, важным является проведение вторичной профилактики возникновения заболеваний и рецидивов, развития возможных осложнений [1].

Реабилитацию следует рассматривать как процесс восстановления, возвращения к первоначальному состоянию физического, личностного и социального статусов при патологических состояниях, диагностируемых у пациентов в разных возрастных периодах, после периода раннего детства. Напротив, абилитация предполагает комплекс мероприятий, проводимых в случае врожденных или приобретенных в раннем детстве нарушений, с целью формирования и дальнейшего развития физических, личностных и социальных показателей. Методики, используемые в абилитации, отличаются от реабилитационных методик, — это педагогические и психологические развивающие методики [2, 20].

При отсутствии значимых ограничений показана стратегия лечения, влияющая на этиопато-

генез болезни; объединение усилий лечебных и реабилитационных тактик обусловлено наличием инвалидности или риском ее формирования. Принципиально новый раздел — физическая и реабилитационная медицина — призвана изучать влияние на организм физических методов и средств, имеющихся в арсенале медицинской реабилитации, для решения проблем пациентов со стойкими ограничениями [3].

Под реабилитацией понимается восстановление здоровья, функций и работоспособности людей, пострадавших от заболеваний, травм, подвергшихся воздействиям факторов разнообразной природы: физических, химических и социальных [2].

Результатом реабилитации является достижение максимально возможной при конкретном заболевании физической, психической, профессиональной, социальной полноценности и экономической независимости, что возможно при предоставлении необходимой и своевременной медико-социальной помощи [1].

Реабилитация сегодня — серьезная актуальная проблема отечественного здравоохранения, которая имеет разноплановую векторную направленность и включает, наряду с обязательной медицинской составляющей, участие в большей или меньшей степени психологической, трудовой, социальной и экономической сфер [1, 21, 22].

В важнейшие цели реабилитации входит восстановление психологического статуса, нормализация личностных характеристик, а также как можно более раннее и полноценное возвращение больных к трудовым и бытовым навыкам, успешная интеграция их в социум [2, 23–25].

Согласно поставленным целям, выдвигаются важнейшие задачи реабилитации, к которым относятся полноценное восстановление функционального состояния различных органов и систем организма, при необходимости — формирование компенсаторных приспособлений к условиям повседневной жизнедеятельности; нормализация бытовых навыков; проведение мер вторичной профилактики в направлении предупреждения возникновения отклонений от нормы в здоровье людей [2].

К ведущим принципам медицинской реабилитации принято относить следующие позиции: по показаниям как можно более раннее начало, комплексный подход, обоснованность реабилитационных мероприятий, разработка индивидуальной реабилитационной программы, соблюдение этапности, непрерывности и преемственности в ходе реабилитационного процесса, работа мультидисциплинарной команды, пролонгация во времени до достижения уверенной положительной динамики, доступность реабилитационных мероприятий [2].

Важной является социальная направленность реабилитационных программ, обязательное применение на практике контроля адекватности проводимых пациентам нагрузок и оценки эффективности применяемых методов реабилитации [1].

Необходимость в медицинской реабилитации обоснована в случаях реальной возможности устранения или уменьшения последствий болезни. В зависимости от выраженности функциональных нарушений организм отвечает одним из вариантов: реституцией, регенерацией или компенсацией [3].

Таким образом, медицинская реабилитация не должна рассматриваться в качестве направления по долечиванию больных, в которых не представляется рассчитывать на высокие эффекты. Только максимально раннее включение в лечебный процесс, начиная от реанимации, необходимых и возможных реабилитационных методик будет способствовать наилучшему исходу заболевания, а также вторичной профилактике инвалидности [1, 2].

Важно отметить, что для реабилитационных мероприятий нет общих противопоказаний, существуют только противопоказания для конкретных методов. Проведение постуральной коррекции при очень тяжелом состоянии пациента показано, и является началом процесса реабилитации [1].

Базисом основных принципов медицинской реабилитации являются: положения Международной классификации функционирования, выбор наиболее эффективного минимума реабилитационных мероприятий, соответствие необходимым критериям эффективности работы на каждом этапе медицинской реабилитации, формирование информационной инфраструктуры среди реабилитационных учреждений, наличие для профильных пациентов единой системы управления маршрутизацией [2, 26].

Следует особенно отметить Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, провозглашенную Всемирной организацией здравоохранения в 2002 году, которая, благодаря валидизированным категориям здоровья и ассоциированным с ним признакам, помогает установить реабилитационный профиль, проводить мониторинг и объективно оценивать эффективность реабилитационных мероприятий [3, 27–29].

По современным научным представлениям выделяют следующие направления реабилитации, систематизированные Э.И. Аухадеевым [2]:

- ноореабилитация — восстановление интеллектуальных возможностей пациента;
- психореабилитация — нормализация составляющих психического здоровья пациента, в частности эмоциональной, волевой и других сфер;
- сенсорреабилитация — восстановление как органов чувств, так и возможности восприятия разнообразных ощущений;

- логореабилитация — восстановление произносительной речи и содружественных внутренних функций языка;
- кинезореабилитация — восстановление двигательной функции разного уровня сложности при разнообразной патологии;
- вегетореабилитация — нормализация функционального состояния внутренних органов, восстановление вегетативных процессов;
- эргореабилитация — восстановление процессов жизнедеятельности, трудовой активности;
- экореабилитация — восстановление адаптационных способностей как к природной, так и социальной среде;
- лудореабилитация — предполагает стимулирование креативных возможностей индивида;
- эгореабилитация — нормализация личностных особенностей конкретного индивида.

При оказании помощи по медицинской реабилитации существенным является стабильность клинического состояния пациента вне зависимости от сроков заболевания; при этом риск возможных осложнений не должен превышать реабилитационный потенциал; также должны отсутствовать противопоказания к назначению отдельных методов с учетом реабилитационного диагноза [1].

Для успешной реализации реабилитационных мероприятий ключевым моментом является определение реабилитационного потенциала.

С этой целью подлежат внимательному изучению как клинические проявления, так и функциональные нарушения, характерные черты соматического и психологического статусов, являющиеся необходимым фундаментом для восстановления пострадавших функций и служащие решающим моментом для перспективы восстановления или способности компенсации возникших ограничений.

Под реабилитационным потенциалом принято понимать объективную перспективу функционального восстановления пациента за предполагаемый срок оказания реабилитационной помощи, принимая во внимание клиническую картину болезни у конкретного пациента, наличие индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей при условии стабильного психосоматического состояния на фоне высокой мотивации на реабилитационную программу [1].

Таким образом, реабилитационный потенциал — это совокупность биологических и психологических особенностей пациента, а также социально-средовые аспекты, обуславливающие возможную степень реализации его потенциальных возможностей.

Различают высокий, средний и низкий уровни реабилитационного потенциала. В частности, высокий реабилитационный потенциал характеризует

ся длительностью болезни не более трех месяцев при отсутствии сведений за прогрессивный патологический процесс, встречается у детей, лиц молодого или среднего возраста с хорошей мотивацией пациента или родителей ребенка к реабилитации, у лиц старшего возраста с сохраненным когнитивным статусом и, как правило, адекватным психоэмоциональным фоном или незначительными его изменениями [1].

Только высокий реабилитационный потенциал предполагает полное восстановление или высокий уровень функционального восстановления организма в результате выбранного реабилитационного протокола.

Умеренно выраженный уровень реабилитационного потенциала характеризуется длительностью болезни не более года при отсутствии сведений за прогрессивный патологический процесс, в данном случае под наблюдением находятся пациенты с умеренными изменениями весо-ростовых параметров, с адекватным когнитивным статусом и, как правило, умеренными отклонениями психоэмоционального фона, поддающимися небольшой фармакологической коррекции [1].

У пациентов с давностью заболевания свыше 1-2 лет, прогрессивным течением, существенными отклонениями весо-ростовых параметров (у лиц среднего и старшего возраста), выраженными нарушениями здорового образа жизни — алкоголизм или наркомания (у лиц среднего и старшего возраста), тяжелыми когнитивными и эмоциональными нарушениями, требующими серьезной коррекции, как правило, выявляют низкий уровень реабилитационного потенциала.

В случае умеренного реабилитационного потенциала возможно только частичное, а при низком реабилитационном потенциале — незначительное, вплоть до отсутствия, восстановление нарушенных функций организма в результате реабилитационного процесса [1].

Для решения реабилитационных задач определяются показатели физического развития и физической выносливости, выявляются степень развития и устойчивости психоэмоциональной сферы, уровень социальной адаптации, в том числе способность к привычным бытовым и трудовым навыкам и умениям [23–25].

Под реабилитационным диагнозом понимается диагноз, в котором отражена оценка возникших функциональных последствий болезни. Он состоит из описания повреждения и последующих нарушений как бытового, так и профессионального плана, с указанием на ограничения активности и участия в личной жизни и социуме, с акцентом на факторы окружающей среды, способные облегчить или утяжелить основные функции жизнедеятельности пациента [1].

Необходимым является внимательное обследование больного с целью установления его реабилитационного диагноза для последующего формирования индивидуальной реабилитационной программы. Данное обследование состоит из сбора анамнестических сведений, жалоб, а также необходимого комплекса лабораторных и инструментальных исследований с обязательным выяснением влияния физических нарушений на функциональное состояние организма, степень сохранности бытовых и профессиональных навыков [1].

Центральную роль в медицинской реабилитации играет мультидисциплинарный подход с участием и тесным взаимодействием специалистов как медицинского, так и психологического, и педагогического, и социального, и профессионального плана с целью оказания всех необходимых видов помощи и коррекции возникших последствий заболевания, для постепенного возвращения к нормальному образу жизни при условии максимального функционального восстановления или компенсации нарушенных функций при отсутствии должного уровня реабилитационного потенциала [1, 2, 18].

Индивидуально формируемая мультидисциплинарная команда состоит из: специалиста по медицинской реабилитации или физической и реабилитационной медицине, профильного специалиста (лечащего врача), врача по лечебной физкультуре и спортивной медицине, врача-физиотерапевта, медицинского психолога; в случае необходимости — врача-рефлексотерапевта, врача — мануального терапевта; медицинских сестер, как профильных по медицинской реабилитации, так и по уходу; по показаниям — специалистов по лабораторной и инструментальной диагностике, адаптивной физической культуре, а также по коррекционной педагогике (логопедии, сурдопедагогике, тифлопедагогике, олигофренопедагогике), клинической психологии, включая нейропсихологов, специалистов по социальной работе, профессиональной ориентации и трудотерапии, прошедших повышение квалификации по методам реабилитации пациентов соответствующего профиля [1, 2, 18].

В задачи мультидисциплинарной команды входит разработка индивидуальной реабилитационной программы конкретного пациента с последующим выполнением комплекса реабилитационных мероприятий и обязательным контролем адекватности нагрузок и их эффективности [1].

Специалисты мультидисциплинарной команды оказывают помощь пациентам как единое целое, при этом очень важно четкое знание каждым из них своих функциональных обязанностей и плотное сотрудничество всех специалистов между собой [1, 2, 18].

Вариантами работы мультидисциплинарной команды могут быть совместные обходы пациентов,

врачебные комиссии и консилиумы, разъяснительные беседы с близкими и персоналом по уходу. Специалисты мультидисциплинарной команды оценивают уровень реабилитационного потенциала, намечают реабилитационные цели и план реабилитационных мероприятий, в котором могут участвовать пациент и родственники, налаживают связь с амбулаторно-поликлинической службой для дальнейшей помощи [2].

Мультидисциплинарная команда определяет наиболее вероятную перспективу развития компенсаторно-приспособительных возможностей в каждом клиническом случае.

В течение реабилитационного процесса проводится анализ функционального ответа различных органов и систем на предъявляемую разноплановую нагрузку. Важным является строгое дозирование физической нагрузки, адекватный выбор средств лечебно-восстановительной тренировки: предпочтение следует отдавать дробным нагрузкам постепенного плана, необходимому соотношению активности и покоя, обязательному учету индивидуальных особенностей пациента [30].

Эффективность отдельных реабилитационных мероприятий, как и программы медицинской реабилитации в целом, оцениваются объективно в динамике для своевременных коррекционных стратегий, при необходимости.

Таким образом, результат реабилитации во многом зависит от слаженного профессионального участия каждого члена мультидисциплинарной команды на всех этапах медицинской реабилитации, однако характер и интенсивность работы специалистов отличаются по мере развития патологического процесса у пациента [1, 2, 18].

Реабилитационная цель представляет собой реально планируемый результат реабилитационной программы, который определяется на совещании мультидисциплинарной команды при возможном участии самого пациента.

Цель реабилитации будет находиться в прямой корреляционной зависимости от степени исходных анатомических, функциональных нарушений и социальных отклонений: в одних случаях можно добиться полного восстановления пострадавших функций с полноценным возвращением в социальную среду, в других речь будет идти только о возможной компенсации нарушенных функций для максимальной адаптации в бытовой и профессиональной сферах, повышения уровня и качества жизни [1, 2, 18].

Проведение медицинской реабилитации обособлено в рамках трех этапов, что зависит от степени тяжести имеющихся нарушений.

В реанимационном отделении и отделении интенсивной терапии медицинских учреждений ока-

зывается помощь на первом этапе медицинской реабилитации пациентам в острый период болезни, при наличии достаточного реабилитационного потенциала и отсутствии противопоказаний к планируемым методам реабилитационных мероприятий. Помощь по медицинской реабилитации на данном этапе проводится по профилю выявленной патологии в соответствии с существующими клиническими протоколами.

В стационарах отделений реабилитации и реабилитационных центров осуществляется помощь в рамках второго этапа медицинской реабилитации для пациентов, находящихся в раннем восстановительном периоде болезни, позднем реабилитационном периоде, в периоде остаточных явлений и при хроническом течении заболевания вне обострения во время текущей госпитализации. У данных пациентов также должно быть подтверждено объективно наличие реабилитационного потенциала, необходимого для решения планируемых реабилитационных задач [1].

Амбулаторно-поликлиническая помощь, а также помощь выездными бригадами на дому рассматривается как третий этап медицинской реабилитации для пациентов, находящихся в раннем или позднем резидуальных периодах, а также в период остаточных явлений болезни и при хроническом течении патологического процесса вне обострения. В данном случае для получения эффективного результата реабилитационных мероприятий тоже необходим достаточный уровень реабилитационного потенциала. В отделениях и кабинетах реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, логопеда (сурдопедагога, тифлопедагога и других специалистов по профилю) оказывается необходимый объем квалифицированной, в том числе высокотехнологичной помощи с включением современных стратегий и инноваций в области медицинской реабилитации.

В особенно тяжелых случаях, когда пациенты по своим функциональным возможностям не могут обойтись без посторонней помощи, при отсутствии необходимого уровня реабилитационного потенциала для значимого улучшения своего состояния, медицинская помощь оказывается в организациях по уходу и состоит в поддержании достигнутого или имеющегося функционального состояния с максимально возможным приспособлением окружающей среды под уровень индивидуальных функциональных возможностей [1].

Успешный результат реабилитационных мероприятий характеризуется стабилизацией физической, психологической и социальной сторон здоровья и жизни пациентов, максимально полноценной интеграцией их в привычный социум [2].

Однако по определенным медицинским показаниям пациенты могут продолжить реабилитационный процесс в санаторно-курортных условиях, в зависимости от профиля имеющейся патологии [31, 32]. В данном случае курортные лечебные факторы в комплексе с рекомендуемым режимом, включающим диетотерапию, показанную интенсивность двигательной нагрузки, способствуют улучшению психофизического состояния, а в наиболее курательных случаях — нормализации имеющихся ранее активностей, в том числе восстановлению в профессиональной сфере, что положительно сказывается на общем эмоциональном настрое на выздоровление или максимально возможную компенсацию пострадавших функций, улучшение качества жизни [1, 2, 18].

В санаторно-курортном лечении заложена профилактическая направленность, что будет справедливо как для предотвращения дальнейшего развития впервые возникшего заболевания и укрепления организма, так и с противорецидивной целью, а также для снижения степени прогрессирования ранее диагностируемого патологического процесса [2, 15–17, 33].

Таким образом, перед медицинской реабилитацией в настоящее время ставятся серьезные и актуальные задачи ввиду повышения числа лиц с хроническими заболеваниями и инвалидностью среди пациентов разного возраста.

На восстановление и максимальную компенсацию нарушенных функций реабилитанта в настоящее время направлены все современные технологии, стратегии и инновации, включающиеся в комплекс реабилитационных мероприятий.

Опираясь на принципы медицинской реабилитации, специалисты мультидисциплинарной команды, профессионально подготовленные в рамках своих компетенций, под руководством врача по медицинской реабилитации или врача по физической и реабилитационной медицине формируют индивидуальные реабилитационные программы с обязательным контролем их эффективности и безопасности.

Векторные направленности реабилитации на нормализацию физического, психологического, социального, образовательного и профессионального аспектов совместно с мотивирующими тренингами для пациентов и их родственников о необходимости и важности реабилитационного процесса будут способствовать достижению наиболее удовлетворительных восстановительных результатов и оптимистичному постреабилитационному прогнозу для жизни и здоровья людей нашей страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение ис-

следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев А.А., Соболевская Ю.А., Рудакова С.М. и др. Медицинская реабилитация. Учебное пособие. Под ред. С.С. Алексанина. Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.; 2014.
2. Медицинская реабилитация. Учебник. Под ред. В.А. Епифанова, А.Н. Разумова, А.В. Епифанова. 3-е изд., перераб. и доп. М.; 2023.
3. Пономаренко Г.Н. Восстановительная медицина: фундаментальные основы и перспективы развития. Физическая и реабилитационная медицина. 2022; 4(1): 8–20.
4. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. Под ред. Г.Н. Пономаренко. М.; 2016.
5. Нечаев В.С., Магомедова З.А. Медицинская реабилитация: история вопроса и дефиниции. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25(4): 221–5. DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-4221-225.
6. Пономаренко Г.Н. Восстановительная медицина: фундаментальные основы и перспективы развития. Физическая и реабилитационная медицина. 2022; 4(1): 8–20. DOI: 10.26211/2658-4522-2022-4-1-8-20.
7. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 03.09.2018 № 572н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медицинской реабилитации». [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201809200018>.
8. Марцияш А.А., Колмыкова Е.В., Батурина Н.П. и др. Физическая и реабилитационная медицина — новая специальность в номенклатуре спе-

- циальностей. История, цели, задачи. Медицина в Кузбассе. 2020; 19(2): 28–33. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10014.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2019 № 878н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации детей». [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912240050>.
 10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослым». [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036>.
 11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.05.2023 №206н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием». [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306010041>.
 12. Епифанов В.А., Юшук Н.Д., Епифанов А.В. Медико-социальная реабилитация после инфекционных заболеваний. М.; 2020.
 13. Епифанов В.А., Корчажкина Н.Б. Медицинская реабилитация при заболеваниях и повреждениях органов мочевого выделения. М.; 2019.
 14. Медицинская реабилитация: физиологические и молекулярно-генетические основы эффективности. Под ред. д-ра мед. наук проф. С.Г. Щербака. СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». СПб.; 2022.
 15. Физиотерпия и курортология. Под ред. В.М. Боголюбова. Книга I. М.; 2020.
 16. Физиотерпия и курортология. Под ред. В.М. Боголюбова. Книга II. М.; 2020.
 17. Физиотерпия и курортология. Под ред. В.М. Боголюбова. Книга III. М.; 2020.
 18. Хан М.А., Разумов А.Н., Погонченкова И.В. и др. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2022.
 19. Хан М.А., Кривцова Л.А., Демченко В.И. Физиотерапия в педиатрии. М.; 2014.
 20. Пузин С.Н., Меметов С.С., Шургая М.А. и др. Аспекты реабилитации и абилитации инвалидов на современном этапе. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2016; 19(1): 4–7. DOI: 10.18821/1560-9537-2016-19-1-4-7.
 21. Медицинская реабилитация. Под ред. А.В. Епифанова, Е.Е. Ачкасова, В.А. Епифанова. М.; 2015.
 22. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. Consilium Medicum. 2016; 18(2.1): 9–13.
 23. Булекбаева А.С., Кусаинова К.К., Жакенова А.С., Хамадиева А.Ф. Эрготерапия как одно из направлений в реабилитации детей с ограниченными возможностями. Вестник АГИУВ. 2014; 1: 19–23.
 24. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Эрготерапия. Роль восстановления активности и участия в реабилитации пациентов. Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 90–3.
 25. Малышева С.Н., Лобач-Хомутова М.П. Применение элементов эрготерапии для развития детей с ограниченными возможностями. Инновационная наука. 2020; 1: 149–51.
 26. Аухадеев Э.И. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, — новый этап в развитии реабилитологии. Казан. мед. журн. 2007; 88(1): 5–9.
 27. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья — инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013; 90(2): 57–62.
 28. Пономаренко Г.Н., Шошмин А.В., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 93(6): 12–20.
 29. Пономаренко Г.Н., Шошмин А.В., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Планирование и оценка эффективности реабилитации больных остеоартрозом: использование базового набора Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94(1): 4–9.
 30. Физическая реабилитация. В 2 т. Т. 1: учеб. для студ. учреждений высш. мед. проф. образования. Под ред. С.Н. Попова. М.; 2013.
 31. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Журавлев А.И., Сокуров А.В. и др. Санаторно-курортное лечение инвалидов в Российской Федерации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 98(6): 5–15. DOI: 10.17116/kurort2021980615.
 32. Владимиров О.Н., Афонина К.П., Пономаренко Г.Н., Шошмин А.В. Организация системы комплексной реабилитации в Российской Федерации на основе изучения потребностей инвалидов. Медицина в Кузбассе. 2018; 17(4): 20–7.
 33. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Хан М.А. Основные направления развития детской курортологии и санаторно-курортного лечения детей в

Российской Федерации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2016; 3: 7–11.

REFERENCES

1. Korolev A.A., Sobolevskaya Yu.A., Rudakova S.M. i dr. Meditsinskaya reabilitatsiya. [Medical rehabilitation]. Uchebnoye posobiye. Pod red. S.S. Aleksanina. Vseros. tsentr ekstren. i radiats. meditsiny im. A.M. Nikiforova MCHS Rossii. Sankt-Peterburg; 2014. (In Russian).
2. Meditsinskaya reabilitatsiya. [Medical rehabilitation]. Uchebnik. Pod red. V.A. Yepifanova, A.N. Razumova, A.V. Yepifanova. 3-ye izd., pererab. i dop. Moskva; 2023. (In Russian).
3. Ponomarenko G.N. Vosstanovitel'naya meditsina: fundamental'nyye osnovy i perspektivy razvitiya. [Regenerative medicine: fundamental principles and development prospects]. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina. 2022; 4(1): 8–20. (In Russian).
4. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina. [Physical and rehabilitation medicine]. Natsional'noye rukovodstvo. Pod red. G.N. Ponomarenko. Moskva; 2016. (In Russian).
5. Nechayev V.S., Magomedova Z.A. Meditsinskaya reabilitatsiya: istoriya voprosa i definitsii. [Medical rehabilitation: history of the issue and definitions]. Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2017; 25(4): 221–5. DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-4221-225. (In Russian).
6. Ponomarenko G.N. Vosstanovitel'naya meditsina: fundamental'nyye osnovy i perspektivy razvitiya. [Regenerative medicine: fundamental principles and development prospects]. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina. 2022; 4(1): 8–20. DOI: 10.26211/2658-4522-2022-4-1-8-20. (In Russian).
7. Prikaz Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF ot 03.09.2018 №572n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Spetsialist po meditsinskoy reabilitatsii». [On approval of the professional standard "Medical Rehabilitation Specialist"]. [Elektronnyy resurs]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201809200018>. (In Russian).
8. Martsiyash A.A., Kolmykova Ye.V., Baturina N.P. i dr. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina — novaya spetsial'nost' v nomenklature spetsial'nostey. Istoriya, tseli, zadachi. [Physical and rehabilitation medicine is a new specialty in the range of specialties. History, goals, objectives]. Meditsina v Kuzbasse. 2020; 19(2): 28–33. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10014. (In Russian).
9. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 23.10.2019 №878n «Ob utverzhdenii poryadka organizatsii meditsinskoy reabilitatsii detyey». [On approval of the procedure for organizing medical rehabilitation of children]. [Elektronnyy resurs]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912240050>. (In Russian).
10. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 31.07.2020 № 788n «Ob utverzhdenii poryadka organizatsii meditsinskoy reabilitatsii vzroslym». [On approval of the procedure for organizing medical rehabilitation for adults]. [Elektronnyy resurs]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036>. (In Russian).
11. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 02.05.2023 № 206n «Ob utverzhdenii kvalifikatsionnykh trebovaniy k meditsinskim i farmatsevticheskim rabotnikam s vysshim obrazovaniyem». [On approval of qualification requirements for medical and pharmaceutical workers with higher education]. [Elektronnyy resurs]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306010041>. (In Russian).
12. Yepifanov V.A., Yushchuk N.D., Yepifanov A.V. Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya posle infektsionnykh zabolevaniy. [Medical and social rehabilitation after infectious diseases]. Moskva; 2020. (In Russian).
13. Yepifanov V.A., Korchazhkina N.B. Meditsinskaya reabilitatsiya pri zabolevaniyakh i povrezhdeniyakh organov mochevydeleniya. [Medical rehabilitation for diseases and injuries of the urinary organs]. Moskva; 2019. (In Russian).
14. Meditsinskaya reabilitatsiya: fiziologicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye osnovy effektivnosti. [Medical rehabilitation: physiological and molecular genetic basis of effectiveness]. Pod red. d-ra med. nauk prof. S.G. Shcherbaka. SPb GBUZ «Gorodskaya bol'nitsa № 40». Sankt-Peterburg; 2022. (In Russian).
15. Fizioterpiya i kurortologiya. [Physiotherapy and balneology]. Pod red. V.M. Bogolyubova. Kniga I. Moskva; 2020. (In Russian).
16. Fizioterpiya i kurortologiya. [Physiotherapy and balneology]. Pod red. V.M. Bogolyubova. Kniga II. Moskva; 2020. (In Russian).
17. Fizioterpiya i kurortologiya. [Physiotherapy and balneology]. Pod red. V.M. Bogolyubova. Kniga III. Moskva; 2020. (In Russian).
18. Khan M.A., Razumov A.N., Pogonchenkova I.V. i dr. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina v pediatrii. [Physical and rehabilitation medicine in pediatrics]. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva; 2022. (In Russian).
19. Khan M.A., Krivtsova L.A., Demchenko V.I. Fizioterapiya v pediatrii. [Physiotherapy in pediatrics]. Moskva; 2014. (In Russian).
20. Puzin S.N., Memetov S.S., Shurgaya M.A. i dr. Aspekty reabilitatsii i abilitatsii invalidov na sovremennom etape. [Aspects of rehabilitation and habilitation of disabled people at the present stage]. Mediko-so-

- tsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya. 2016; 19(1): 4–7. DOI: 10.18821/1560-9537-2016-19-1-4-7. (In Russian).
21. Meditsinskaya reabilitatsiya. [Medical rehabilitation]. Pod red. A.V. Yepifanova, Ye.Ye. Achkasova, V.A. Yepifanova. Moskva; 2015. (In Russian).
22. Ivanova G.Ye. Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy razvitiya. Consilium Medicum. [Medical rehabilitation in Russia. Development prospects]. Consilium Medicum. 2016; 18(2.1): 9–13. (In Russian).
23. Bulekbayeva A.S., Kusainova K.K., Zhakenova A.S., Khamadiyeva A.F. Ergoterapiya kak odno iz napravleniy v reabilitatsii detey s ogranichennymi vozmozhnostyami. [Occupational therapy as one of the areas in the rehabilitation of children with disabilities]. Vestnik AGIUV. 2014; 1: 19–23. (In Russian).
24. Mal'tseva M.N., Shmonin A.A., Mel'nikova Ye.V., Ivanova G.Ye. Ergoterapiya. Rol' vosstanovleniya aktivnosti i uchastiya v reabilitatsii patsiyentov. [Occupational therapy. The role of activity restoration and participation in patient rehabilitation]. Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 90–3. (In Russian).
25. Malysheva S.N., Lobach-Khomutova M.P. Primeneniye elementov ergoterapii dlya razvitiya detey s ogranichennymi vozmozhnostyami. [Application of elements of occupational therapy for the development of children with disabilities]. Innovatsionnaya nauka. 2020; 1: 149–51. (In Russian).
26. Aukhadayev E.I. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya, rekomendovannaya VOZ, — novyy etap v razvitiy reabilitologii. [The International Classification of Functioning, Disability and Health, recommended by WHO, is a new stage in the development of rehabilitation science]. Kazan. med.zhurn. 2007; 88(1): 5–9. (In Russian).
27. Ponomarenko G.N. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya — instrument nauchnoy otsenki effektivnosti meditsinskoy reabilitatsii. [The International Classification of Functioning, Disability and Health is a tool for scientific assessment of the effectiveness of medical rehabilitation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2013; 90(2): 57–62. (In Russian).
28. Ponomarenko G.N., Shoshmin A.V., Besstrashnova Ya.K., Cherkashina I.V. Primeneniye Mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya dlya otsenki effektivnosti reabilitatsii: metodologiya, praktika, rezul'taty. [Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health to assess the effectiveness of rehabilitation: methodology, practice, results]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2016; 93(6): 12–20. (In Russian).
29. Ponomarenko G.N., Shoshmin A.V., Besstrashnova Ya.K., Cherkashina I.V. Planirovaniye i otsenka effektivnosti reabilitatsii bol'nykh osteoartrozom: ispol'zovaniye bazovogo nabora Mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya. [Planning and evaluating the effectiveness of rehabilitation of patients with osteoarthritis: using the core set of the International Classification of Functioning, Disability and Health]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2017; 94(1): 4–9. (In Russian).
30. Fizicheskaya reabilitatsiya. [Physical rehabilitation]. V 2 t. T.1: ucheb. dlya stud. uchrezhdeniy vyssh. med. prof. obrazovaniya. Pod red. S.N. Popova. Moskva; 2013. (In Russian).
31. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Zhuravlev A.I., Sokurov A.V. i dr. Sanatarno-kurortnoye lecheniye invalidov v Rossiyskoy Federatsii. [Sanatorium-resort treatment of disabled people in the Russian Federation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2021; 98(6): 5–15. DOI: 10.17116/kurort2021980615. (In Russian).
32. Vladimirova O.N., Afonina K.P., Ponomarenko G.N., Shoshmin A.V. Organizatsiya sistemy kompleksnoy reabilitatsii v Rossiyskoy Federatsii na osnove izucheniya potrebnostey invalidov. [Organization of a system of comprehensive rehabilitation in the Russian Federation based on studying the needs of people with disabilities]. Meditsina v Kuzbasse. 2018; 17(4): 20–7. (In Russian).
33. Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Khan M.A. Osnovnyye napravleniya razvitiya detskoy kurortologii i sanatarno-kurortnogo lecheniya detey v Rossiyskoy Federatsii. [The main directions of development of children's balneology and sanatorium-resort treatment of children in the Russian Federation]. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2016; 3: 7–11. (In Russian).

УДК 616.853-053-07-08+613.24+615.874+616-037

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.29.19.002

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА — НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

© Наталья Михайловна Богданова, Кира Александровна Кравцова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

Для цитирования: Богданова Н.М., Кравцова К.А. Кетогенная диета — немедикаментозный способ лечения эпилепсии // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 15–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.29.19.002>**Поступила: 07.09.2023****Одобрена: 18.10.2023****Принята к печати: 11.12.2023**

Резюме. В статье представлены данные о возможностях применения кетогенной диеты у пациентов с эпилепсией. Актуальность темы обусловлена тем, что медикаментозное лечение данного недуга приводит к купированию приступов менее чем в 70% случаев, в связи с чем существует необходимость использования альтернативных методов терапии. Проанализированы экспериментальные и клинические данные о результатах применения кетогенной диеты, а также рассмотрены механизмы, лежащие в основе ее клинических эффектов.

Ключевые слова: эпилепсия; кетогенная диета; кетоновые тела; нейромедиаторы; пароксизмы; микробиота.

KETOGENIC DIET IS A NON-DRUG METHOD OF TREATING EPILEPSY

© Natalia M. Bogdanova, Kira A. Kravtsova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

For citation: Bogdanova NM, Kravtsova KA. Ketogenic diet is a non-drug method of treating epilepsy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):15-24. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.29.19.002>**Received: 07.09.2023****Revised: 18.10.2023****Accepted: 11.12.2023**

Abstract. The article presents data on the possibilities of using a ketogenic diet in patients with epilepsy. The relevance of the topic is due to the fact that drug treatment of this disease leads to seizure relief in less than 70% of cases, and therefore there is a need to use alternative therapies. Experimental and clinical data on the results of treatment with the ketogenic diet were analyzed, and the mechanisms underlying its clinical effects were considered.

Key words: epilepsy; ketogenic diet; ketone bodies; neurotransmitters; paroxysms; microbiota.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — хроническое, полиэтиологичное заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми (или рефлекторными) приступами нарушений двигательных, вегетативных, сенсорных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов. Это определение дано главным регламентирующим действием врача-эпилептолога органом — Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International

League Against Epilepsy — ILAE), созданным более 100 лет назад. Представленная формулировка заболевания сохраняет свою актуальность и в настоящее время, хотя и с незначительными дополнениями [1, 2]. Дебют заболевания наблюдается преимущественно в детском возрасте (около 75% всех случаев) [3]. Механизмы развития пароксизмов довольно сложны, а этиологические факторы многогранны. Хотя до сих пор у 40–60% пациентов причина эпилепсии остается неизвестной [1, 4, 5].

Основными клиническими проявлениями эпилепсии у детей служат эпилептические припадки, протекающие в виде тонико-клонических судорог, абсансов, миоклоний с потерей сознания или на фоне сохраненного сознания. Нередко эпилептические пароксизмы протекают атипично, стерто. Инструментальная и лабораторная диагностика данного недуга включает проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), рентгенографии черепа, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга, биохимического анализа крови и спинномозговой жидкости.

Классическое лечение эпилепсии у детей предполагает соблюдение охранительного режима, прием антиконвульсантов, психотерапию, при необходимости — нейрохирургическое вмешательство. Несмотря на проводимую терапию, более чем у 30% пациентов с эпилепсией судороги не поддаются купированию, а имеют прогрессирующий характер, то есть отмечается так называемая рефрактерная эпилепсия [6]. Даже добавление альтернативных методов лечения, таких как нейростимуляция и хирургическое вмешательство, не всегда обеспечивают положительный эффект.

Доказано, что неконтролируемая эпилепсия оказывает негативное влияние на качество жизни как самих пациентов, так и их родных и близких, а это диктует необходимость в разработке новых более перспективных направлений лечения.

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Взаимосвязь между центральной нервной системой (ЦНС) и кетогенной диетой (КД) известна более века. Первая КД разработана доктором Russell Morse Wilder в 1921 году в Клинике Мэйо [7, 8].

КД может успешно применяться для компенсации течения группы тяжелых неврологических заболеваний [9, 10] и рекомендована детям в качестве альтернативного способа лечения любой формы эпилепсии при неэффективности традиционно применяемых противосудорожных препаратов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 1) [11].

По определению, традиционная КД — низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков, направленная на замену глюкозы кетонами (КТ) [7–10, 12]. Так называемая *модель VLCKD* — КД с очень низким содержанием углеводов.

Для постоянной умственной работы мозгу нужна глюкоза как самый быстрый и надежный путь получения энергии. Находясь в кровотоке, глюкоза преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

с помощью белков-переносчиков и обеспечивает нейроны топливом.

При истощении запасов глюкозы в митохондриях клеток печени в результате β -окисления из жирных кислот образуются КТ (ацетоуксусная, β -гидроксибутират (β -НВ), ацетон), которые, благодаря специальным монокарбоксилатным транспортерам, попадают из печени в кровь, затем проходят через ГЭБ и обеспечивают энергией клетки головного мозга. Хотя известно, что мозг не может существовать исключительно за счет КТ [12–14].

Таким образом, при дефиците глюкозы КТ (в основном β -гидроксибутират) становятся энергетическим субстратом для производства аденозинтрифосфата (АТФ) — универсальных энергетических молекул — в клетках всего организма, включая мозг. Такой метаболический сдвиг вызывает множество нейробиохимических, нейропластических и гормональных преобразований, в результате снижается возбудимость нейронов, а соответственно, и частота судорог.

Положительный терапевтический эффект КД для купирования судорог подтверждают многие клинические исследования.

Во-первых, при синдроме дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (GLUT-1 — основной переносчик, который забирает глюкозу с люминальной мембраны капилляров ГЭБ) — VLCKD является основным и единственным методом лечения.

Синдром дефицита GLUT-1 — генетическая метаболическая энцефалопатия с различными фокальными и мультифокальными типами приступов (классический эпилептический вариант, встречается у 90% пациентов). Мутации в гене *SLC2A1*, кодирующем синтез GLUT-1, нарушают транспорт глюкозы в мозг. Перевод пациента с данной патологией на КД обеспечивает нейроны «топливом» благодаря тому, что КТ проходят через ГЭБ используя другие транспортные белки (MCT-1).

Работами зарубежных и отечественных ученых доказано, что раннее начало и пожизненное соблюдение VLCKD гарантирует детям с синдромом дефицита GLUT-1 нормальный уровень психомоторного, речевого, двигательного, когнитивного развития и отсутствие эпилептических пароксизмов [15, 16].

Во-вторых, результаты двух метаанализов подтвердили позитивный терапевтический эффект КД при эпилепсии.

Первый, включающий 7 исследований с участием 427 детей и подростков, больных эпилепсией, продемонстрировал достоверное снижение частоты приступов в среднем до 85% через 3 месяца соблюдения VLCKD [17].

Второй метаанализ, представивший результаты 12 исследований (270 пациентов) использования различных вариантов КД при лекарственно-устойчивой эпилепсии, показал ее совокупную действен-

ность у 42% пациентов [18]. Аналогичные данные получены при анализе единичных работ за период с 1946 по 2019 гг.: 13 исследований с привлечением 932 участников, из которых 711 — дети от 4 месяцев до 18 лет [19–22]. Авторы обратили внимание, что VLCKD наиболее эффективна у пациентов с генерализованной формой эпилепсии [23].

В-третьих, опыт московских неврологов, диетологов-нутрициологов применения VLCKD как в сочетании с противосудорожной терапией, так и с другими немедикаментозными методами при лечении рефрактерной эпилепсии у детей от 1 года до 18 лет, свидетельствует о сокращении количества приступов более чем на 50% у 50–85% детей. Отмечено, что комплексный подход, предполагающий дифференцированный выбор того или иного способа лечения, позволяет добиться значительных положительных результатов [24–26].

Однако последние экспериментальные работы обличают устоявшуюся с 1921 года КД в большом количестве побочных эффектов. Так, ученые Калифорнийского университета в исследовании *in vivo* получили данные о негативном влиянии такой VLCKD на когнитивные способности мышей в условиях гипоксии [27].

В настоящее время для лечения рефрактерной эпилепсии как у детей, так и у взрослых предложено использовать модифицированную кетодиету Аткинса, при которой организм получает около 45% энергии с помощью замещенных среднецепочечных остатков жирных кислот триглицеридов (СЦТ), а не за счет метаболизма длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК), как при классическом варианте КД. Для соблюдения суточного баланса энергии в рационе несколько увеличивают углеводный компонент, преимущественно за счет сахаров с низким гликемическим индексом, поскольку показано, что стабильные уровни глюкозы связаны с контролем приступов [28].

Кроме диеты Аткинса возможно назначение модифицированной средиземноморской кетогенной диеты (ММКД) с различным соотношением жиров, белков и углеводов. ММКД включает оливковое масло как основной источник полифенолов и мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), обладающих антиоксидантным профилем [29, 30].

Такие «относительно» щадящие диеты доступны для соблюдения и более физиологичны как для мозговой деятельности, так и для кишечника, несмотря на то что дискуссии об их эффективности в терапевтическом плане продолжаются [31].

Большое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное V. Sondhi и соавт. (2020) с участием детей ($n=158$), сравнило продуктивность классической КД, КД Аткинса и ММКД в предотвращении судорог у пациентов. Исследователи установили: в то время как все диетические

вмешательства показали улучшение по сравнению с контрольной группой, традиционная КД оказалась наиболее результативна в уменьшении эпизодов и тяжести судорог [32].

В наши дни большинство кетогенных диет представляют собой индивидуализированные модифицированные КД, сбалансированные между кетогенным эффектом и вкусовыми качествами.

По мере изучения практичности модифицированных КД ученые стремятся определить молекулярные механизмы антиконвульсантного действия и идентифицировать, зависит ли оперативность лечения от длины углеродного скелета [31].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Основное патогенетическое действие КД, направленное на подавление возбудимости в клетках мозга, окончательно не изучено, но рассматривается ряд гипотез о непосредственном влиянии кетонив, которые [31, 33]:

- снижают продукцию АТФ от окисления глюкозы и открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, а также усиливают ГАМК-опосредованное торможение;
- изменяют проницаемость мембран митохондрий, уменьшающих выраженность митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и клеточной гибели;
- ингибируют аденозинкиназы с последующим увеличением уровня аденозина и активацией аденозиновых рецепторов A1.

Кроме этого, в серии научных работ обнаружено, что кетоны воздействуют на обмен аминокислот в нейронах, а соответственно, и на метаболизм нейромедиаторов. Отмечено, что при соблюдении модифицированной КД Аткинса в тканях головного мозга снижается концентрация глутамата и повышается уровень γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [31, 34].

Эксперименты *in vitro* с культурами нейрональных клеток, оценивающие эффекты всех аминокислот, продемонстрировали, что КТ резко снижают концентрацию трех аминокислот: лейцина, аргинина и глутамина, в результате чего происходит ингибирование mTOR, зависимого от DEPDC5 сигнального пути, и уменьшение противосудорожной активности нейрональных клеток [21].

Внутриклеточный сигнальный пептид mTOR — один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, участвует во многих неврологических расстройствах. Чрезмерная индукция данной молекулы усиливает восприимчивость нейронов к судорогам. Передача сигналов белком DEPDC5 действует как тормоз на пути mTOR. У многих людей с эпилепсией обнаружены мутации в гене *DEPDC5*, которые связаны

с фокальной эпилепсией, инфантильными спазмами и даже с синдромом внезапной детской смерти [35].

В исследованиях на животных установлено, что высокие концентрации ацетона и β -НВ побуждают рецепторы ГАМК и глицина, а насыщенность клеток мозга β -гидроксибутиратом имеет обратную зависимость с тяжестью припадка [36–38]. Накопление ацетоацетата ингибирует потенциалзависимые кальциевые каналы в пирамидальных клетках гиппокампа, тем самым сдерживая возбудимость нейронов. Вдобавок, кетоны могут конкурировать с хлором на везикулярном транспорте глутамата, угнетая глутаматергическую передачу, а соответственно, и судорожную активность [38].

Таким образом, увеличенное содержание кетонов и, прежде всего, β -НВ — основной антиконвульсанный механизм КД у людей с эпилепсией, особенно, когда она не поддается медикаментозному лечению [39].

Существует мнение, что на энергетический профиль клеток мозга оказывают влияние не только кетоны, но и сами жирные кислоты. Попадая в клетки мозга, они подвергаются β -окислению непосредственно в астроцитах, тем самым наращивая выработку КТ прямо в глиальных клетках.

Отмечено, что чем меньше длина цепи жирных кислот, тем легче она проникает в матрикс митохондрий, где связывается макроэргической связью с коферментом А и обеспечивает синтез КТ и АТФ [31, 34].

На моделях животных динамично исследуют противосудорожный эффект декановой (каприновая — $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$) и октановой (каприловая — $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$) жирных кислот (ЖК). Основной пищевой источник этих ЖК — кокосовое масло.

Антиконвульсанный эффект декановой ЖК предопределен ее способностью в микромолярных концентрациях селективно блокировать AMPA-рецепторы (ионотропный рецептор глутамата, который передает быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы) [38] и индуцировать γ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR γ), что приводит к усилению митохондриальной функции, увеличивает активность митохондриального комплекса I и стимулирует биогенез митохондрий в нейронах [18, 34].

Противосудорожная активность октановой ЖК связана с неспецифическим действием на аденозиновые рецепторы. При этом ее дериваты (5-метилоктановая кислота) демонстрируют AMPA-зависимый контроль над приступами как *in vitro*, так и *in vivo* [31].

Ряд экспериментальных и клинических работ обнаружили, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) также способны обеспечить противосудорожную защиту, особенно докозагексаеновая кислота (DHA, 22:6n-3), производная от

α -линоленовой ПНЖК (класс омега-3) [40]. ПНЖК могут стимулировать рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs — группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции), которые регулируют противовоспалительные, антиоксидантные и митохондриальные гены, что приводит к увеличению запасов энергии, стабилизации синаптической функции и ограничению повышенной возбудимости [41].

DHA регулирует активность нейронов через взаимодействие с ионными каналами и высвобождение нейротрансмиттеров [42]. Обследование детей (случай–контроль) выявило более низкое соотношение омега-3/омега-6 в сыворотке крови больных эпилепсией, по сравнению со здоровыми [43]. Изучение *in vitro* и *in vivo* показало, что диета, богатая DHA, полезна для контроля над эпилепсией, но клинические данные оказались несколько противоречивы [40]. Метаанализ семи клинических исследований, проведенных в 2021 году, подтвердил, что добавка в рацион омега-3 значительно сокращает частоту приступов и более эффективна у взрослых, чем у детей [44].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль кишечной микробиоты в противосудорожном действии кетогенной диеты [45, 46]. Представленная гипотеза имеет несколько научно-клинических объяснений.

Во-первых, ни у кого не вызывает сомнений, что пища — основной фактор, определяющий кишечный микробиом. Соответственно, преобразование рациона в виде соблюдения классической КД с очень низким содержанием углеводов (VLCKD), преимущественно сложных, вносит значительные изменения в α - и β -разнообразие кишечных микробов, как на уровне бактериальных типов, так и на уровне видов и родов микроорганизмов и, следовательно, участвует в лечении эпилепсии [33, 46].

В исследовании, выполненном под руководством G. Xie (2017), показано, что дети, страдающие эпилепсией, имеют дисбаланс кишечной микробиоты до начала VLCKD. Соблюдение диеты индуцирует рост бактерий вида *Bacterioidetes* и значительно сокращает количество патогенных протеобактерий (*Escherichia*, *Salmonella* и *Vibrio*), которые при базовом анализе находятся в высоком титре. Авторы отметили связь *Bacteroides* spp. с перевариванием и метаболизмом питательных веществ с высоким содержанием жиров и регуляцией секреции IL-6 и IL-17 дендритными клетками, что связано с последствиями судорог у пациентов с эпилепсией. Исследователи предположили, что VLCKD может уменьшить эти симптомы, развивая изменения в разнообразии микробиоты [47].

Во-вторых, общее преобразование микроорганизмов в толстой кишке способствует улучшению взаимосвязи между видами *Firmicutes* и *Bacteroides* за счет относительного повышения бактерий вида *Bacteroides*, которые оказывают более благоприятное воздействие на организм хозяина и ЦНС в том числе. Важно отметить выявленный двухэтапный эффект VLCKD: вначале диеты происходит резкое снижение бактериального богатства и разнообразия, но через 12 недель концентрация бактерий постепенно возвращается к базовому уровню, значительно превосходя его к 23–24-й неделе строгого выполнения предписанного рациона [48].

И в-третьих, кишечные микроорганизмы выделяют ряд химических веществ: цитокины, нейроактивные молекулы (нейротрансмиттеры, нейропептиды), хемокины, эндокринные мессенджеры и микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), аминокислоты с разветвленной цепью и пептидогликаны, которые непосредственно способствуют коммуникации между кишечником и мозгом, оказывая влияние на различные нейроэндокринные, нейроиммунные и метаболические процессы. Например, отмечено, что ГАМК — главный тормозящий нейротрансмиттер ЦНС млекопитающих, в том числе и человека, продуцируется штаммами *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а точнее *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium Bhamidosobacterium*. При повреждении гиппокампа или эпилептическом статусе ГАМК, синтезируемая микробиотой, может привести к дисбалансу между системами ГАМК и глутамата, вызывая судороги. В кишечнике также вырабатывается 90% серотонина благодаря таким микроорганизмам, как *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Escherichia* spp. [49]. Связывание серотонина с 5-HT-рецепторами на микроглии белого или серого вещества мозга активирует высвобождение экзосом, несущих цитокины, обеспечивая механизм индуцированной кишечником модуляции нейровоспаления [50]. Другим микробным метаболитом, влияющим на активность микроглии, считается триптофан — предшественник серотонина [51]. Бактериальные метаболиты, полученные из пищевого триптофана, могут контролировать воспаление ЦНС посредством механизма, опосредованного ариловыми углеводородными рецепторами (Ahr), воздействующими на активацию микроглии и программу транскрипции астроцитов [51].

Различные нейротрансмиттеры, продуцируемые микробиотой, могут проходить через слизистую оболочку кишечника, но редко через ГЭБ, за исключением ГАМК. Однако они способны оказывать потенциальное влияние на передачу сигнала по оси микробиота–кишечник–мозг (MGB или BGM), регулируя афферентную активность кишечного блуждающего нерва и воспалительные реак-

ции. Причем имеет место двунаправленная передача биохимических сигналов [52–55]. Однако точный механизм, стоящий за этими явлениями, все еще нуждается в изучении.

Экспериментальные исследования, изучавшие взаимосвязь VLCKD с противоэпилептическими эффектами у мышей, отметили существенные изменения в структуре кишечных таксономических единиц за 4 дня диеты. Два вида бактерий, *Akkermansia* и *Parabacteriodes*, весомо нарастали у мышей, получавших кетогенную диету. Последующая колонизация этими микроорганизмами гнотобиотов обеспечивала им антиконвульсантную защиту, которую связали со снижением субпопуляции кетогенных (лейцин) и глутамилированных (глутамин) (GG) аминокислот как в кишечнике, так и в кровотоке, а также ингибированием продукции микросомального фермента — γ -глутамилтранспептидазы (ГТП) микробиомом кишечника [56]. Предполагается, что аминокислоты GG обладают транспортными свойствами через ГЭБ, отличными от неглутамилированных форм. Эта особенность глутамилированных аминокислот увеличивает отношения ГАМК к глутамату в мозге мышей. Высказано предположение, что связанное с VLCKD ограничение микробиоты и аминокислот GG играет ключевую роль в противоэпилептическом эффекте.

Отмечено, что КД вызывает диверсификацию микробиоты кишечника, а именно уменьшение количества провоспалительных микробов, таких как *Desulfovibrio* и *Turicibacter*, а также увеличение количества полезных бактерий *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus*, способна генерировать КЦЖК, которые могут модулировать нейромедиаторы, такие как глутамат, глутамин, ГАМК и нейротрофические факторы [57].

Некоторые КЦЖК (пропионат и бутират) обладают противосудорожным действием, поскольку обеспечивают созревание микроглии головного мозга, уменьшают проницаемость ГЭБ. Бутират улучшает митохондриальную дисфункцию и защищает ткань мозга от окислительного стресса и апоптоза посредством пути Keap/Nrf2/HO-1, тем самым повышая судорожный порог и снижая интенсивность судорог [58]. Кроме этого, пропионат и бутират влияют на клеточную сигнальную систему посредством модификации внутриклеточных уровней калия [59], которые, в свою очередь, регулируют уровни экспрессии триптофан-5-гидроксилазы 1, участвующей в синтезе серотонина, и тирозингидроксилазы. Последний фермент необходим в биосинтезе дофамина, адреналина и норадреналина [60]. Установлено, что КЦЖК способны косвенно воздействовать на ось MGB, индуцируя высвобождение некоторых кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и лептин, через энтеро-

эндокринные клетки. Эти кишечные гормоны могут взаимодействовать с блуждающим нервом и даже рецепторами головного мозга [61–64].

Несмотря на растущее число фактических данных, все еще остается ряд вопросов о механизмах, с помощью которых КД может защитить пациентов с эпилепсией от припадков. Например, как модуляция бактериальных видов влияет на изменения мембранного потенциала нейронов гиппокампа? Является ли модуляция уровней ГАМК/глутамата основным путем? Как изменения в видах бактерий могут модулировать уровни ГАМК/глутамата [33]?

В связи с этим специализированные и ограниченные диеты, принятые для лечения некоторых заболеваний, необходимо изучить на предмет их влияния на микробиоту человека (например, контроль FODMAP при синдроме раздраженного кишечника и кетогенная диета при рефрактерной эпилепсии). Эти закономерности, уменьшая или исключая определенный тип пищи, могут положительно или отрицательно повлиять на состав микробиоты и связанный с этим эффект на физиологию хозяина. Это относится к кетогенной диете с очень низким содержанием углеводов (VLCKD), подходу к питанию, который набирает популярность не только для лечения неврологических расстройств, но и для быстрой потери массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время около 25–30% пациентов с диагнозом «эпилепсия» не поддаются лечению противоэpileптическими препаратами (ПЭП). Неконтролируемые судороги могут привести к когнитивным нарушениям, таким как нарушение памяти и обучения, а также к постоянной дисфункции мозга разной степени выраженности вплоть до его гибели. Побочные эффекты ПЭП могут ограничивать их использование у некоторых пациентов. Такие люди нуждаются в улучшенных альтернативных методах лечения, одним из которых считается кетогенная диета.

Для людей с рефрактерной эпилепсией, не имеющих возможности перенести нейрохирургическое вмешательство, кетогенная диета остается главным и единственным способом терапии. Однако существует необходимость в проведении дальнейших исследований для подтверждения данного положения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследований и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб.; 2012.
2. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра. Практика педиатра. 2015; 1: 54–63.
3. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В. и др. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией. Педиатр. 2017; 2.
4. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 357–75.
5. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019; 44: 741–6.
6. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018; 667: 40–6.
7. Wheless J.W. History of the ketogenic diet *Epilepsia.* 2008; 49(8): 3–5.
8. Meira I. D'Andrea, Romão T.T., Pires do Prado H.J. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 5.
9. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5086.
10. Dyńska D., Kowalcze K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5003.
11. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗ РФ. 2022.
12. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018; 3(2): 175–92.
13. Барановский А.Ю. Диетология: руководство. СПб.: Питер; 2012.

14. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1.
15. Ramm-Pettersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131(8): 828–31.
16. Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В. и др. Опыт применения кетогенной диеты у пациентов с синдромом дефицита транспортера глюкозы 1 типа (клиническое наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(5-2): 53–60.
17. van der Louw E., van den Hurk D., Neal E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 798–809.
18. Ye F., Li X.J., Jiang W.L. et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015; 11(1): 26–31.
19. Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 500–6.
21. Lambrechts DAJE., de Kinderen RJA., Vles JSH. et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(2): 231–9.
22. Zare M., Okhovat A.A., Esmailzadeh A. et al. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16: 72–7.
23. Liu H., Yang Y., Wang Y. et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018; 3(1): 9–17.
24. Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В. и др. Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8(1): 37–42.
25. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8(1): 22–8.
26. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширяев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6(1): 34–42.
27. Olson C.A., Iñiguez A.J., Yang G.E. et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(9): 1378–92.
28. Verrotti A., Iapadre G., Di Francesco L. et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2645.
29. Mahapatra S., Nagpal R., Marya C.M. et al. Gut Mycobiome and Its Interaction With Diet, Gut Bacteria and Alzheimer's Disease Markers in Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102950.
30. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and Tolerability of Olive Oil-Based Ketogenic Diet in Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Single Center Experience From Turkey. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23: 143–51.
31. Тюльганова Д.А., Насаев Ш.Ш., Чугреев И.А. и др. Механизмы действия кетогенной диеты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(10-2): 72–5.
32. Sondhi V., Agarwala A., Pandey R.M. et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 944–51.
33. Ding M., Lang Y., Shu H. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021; 12: 742449.
34. Rogawski M.A., Löscher W., Rho J.M. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(5).
35. Иванникова Е.В., Алташина М.В., Трошина Е.А. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(1): 49–72.
36. Yuskaitis C.J., Modasia J.B., Schrötter S. et al. DEPDC5-dependent mTORC1 signaling mechanisms are critical for the anti-seizure effects of acute fasting. *Cell Rep*. 2022; 40: 111278.
37. Greene A.E., Todorova M.T., McGowan R., Seyfried T.N. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001; 42: 1371–8.
38. Mantis J.G., Centeno N.A., Todorova M.T. et al. Management of multifactorial idiopathic epilepsy in EL mice with caloric restriction and the ketogenic diet: Role of glucose and ketone bodies. *Nutr. Metab*. 2004; 1: 11.
39. Landgrave-Gómez J., Mercado-Gómez O.F., Vázquez-García M. et al. Anticonvulsant Effect of Time-Restricted Feeding in a Pilocarpine-Induced Seizure Model: Metabolic and Epigenetic Implications. *Front. Cell Neurosci*. 2016; 10: 7.
40. Taha A.Y., Burnham W.M., Auvin S. Polyunsaturated Fatty Acids and Epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 1348–58.
41. Bough K.J., Rho J.M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48: 43–58.

42. Zimmer L., Delpal S., Guilloteau D. et al. Chronic N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency Alters Dopamine Vesicle Density in the Rat Frontal Cortex. *Neurosci Lett.* 2000; 284: 25–8.
43. Bahagat K.A., Elhady M., Aziz A.A. et al. Omega-6/Omega-3 Ratio and Cognition in Children With Epilepsy. *Pediatr (Engl Ed).* 2019; 91: 88–95.
44. Sohoul M.H., Razmpoosh E., Zarrati M., Jaberzadeh S. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Seizure Frequency in Individuals With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Neurosci.* 2021; 30: 1–10.
45. Rho J.M., Shao L.R., Stafstrom C.E. 2-Deoxyglucose and Beta-Hydroxybutyrate: Metabolic Agents for Seizure Control. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 172.
46. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M. et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 2018; 173(7): 1728–41.
47. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z. et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 6164–71.
48. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5576.
49. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 2020; 11: 604179.
50. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20: 14–21.
51. Glebov K., Löchner M., Jabs R. et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia.* 2015; 63: 626–34.
52. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C. et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature.* 2018; 557: 724–8.
53. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice *J Physiol.* 2004; 558(Pt 1): 263–75.
54. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan CSM. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4): 1877–2013.
55. Chen Y., Xu J., Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders *Nutrients.* 2021; 13(6): 2099.
56. Cowan CSM., Hoban A.E., Ventura-Silva A.P. et al. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays.* 2018; 40(1).
57. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food.* 2014; 17: 1261–72.
58. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-arisoğlu M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 1–11.
59. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021; 168: 25–35.
60. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2016; 2235: 1–12.
61. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. Enteric Bacterial Metabolites Propionic and Butyric Acid Modulate Gene Expression, Including CREB-Dependent Catecholaminergic Neurotransmission, in PC12 Cells — Possible Relevance to Autism Spectrum Disorders. *PLoS One.* 2014; 9: e103740.
62. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61: 364–71.
63. Everard A., Lazarevic V., Gaia N. et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014; 8: 2116–30.
64. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 99–106.

REFERENCES

1. Erofeev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii. [Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions]. Sankt-Peterburg; 2012. (In Russian).
2. Voronkova K.V. Epilepsii v praktike pediatri. [Epilepsy in the practice of a pediatrician]. Praktika pediatri. 2015; 1: 54–63. (In Russian).
3. Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V. i dr. Rezul'taty otsenki kachestva lecheniya i zhizni detey s epilepsiey. [Results of evaluation of the quality of treatment and life of children with epilepsy]. *Pediatr.* 2017; 2. (In Russian).
4. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 357–75.
5. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019; 44: 741–6.
6. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018; 667: 40–6.
7. Wheless J.W. History of the ketogenic diet *Epilepsia.* 2008; 49(8): 3–5.
8. Meira I. D'Andrea, Romão T.T., Pires do Prado H.J. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 5.

9. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5086.
10. Dyrńska D., Kowalcze K., Pazińska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5003.
11. Klinicheskie rekomendatsii. Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey. [Epilepsy and epileptic status in adults and children]. MZ RF. 2022. (In Russian).
12. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2): 175–92.
13. Baranovskiy A.Yu. Dietologiya. [Dietetics]. Rukovodstvo. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2012. (In Russian).
14. Pediatriya. [Pediatrics]. Nats. ruk-vo. Pod red. A.A. Baranova. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2009; 1. (in Russian)
15. Ramm-Petersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131(8): 828–31.
16. Luk'yanova E.G., Ayvazyan S.O., Osipova K.V. i dr. Opyt primeneniya ketogennoy diety u patsientov s sindromom defitsita transportera glyukozy 1 tipa (klinicheskoe nablyudenie). [Experience with the ketogenic diet in patients with type 1 glucose transporter deficiency syndrome (clinical observation)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115(5-2): 53–60. (In Russian).
17. van der Louw E., van den Hurk D., Neal E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 798–809.
18. Ye F., Li X.J., Jiang W.L. et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015; 11(1): 26–31.
19. Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 500–6.
21. Lambrechts DAJE., de Kinderen RJA., Vles JSH. et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(2): 231–9.
22. Zare M., Okhovat A.A., Esmailzadeh A. et al. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16: 72–7.
23. Liu H., Yang Y., Wang Y. et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018; 3(1): 9–17.
24. Luk'yanova E.G., Fyvezan S.O., Osipova K.V. et al. Kognitivnye i motornye funktsii u detey s farmakorezistentnymi formami epilepsii, nakhodyashchikhsya na ketogennoy diete. [Cognitive and motor functions in children with drug-resistant forms of epilepsy on a ketogenic diet]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(1): 37–42. (In Russian).
25. Ayvazyan S.O., Shiryayev Yu.S. Sovremennyye metody lecheniya patsientov s farmakorezistentnoy epilepsiey, dostupnye v RF. [Modern methods of treatment of patients with drug-resistant epilepsy available in the Russian Federation]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(1): 22–8. (In Russian).
26. Ayvazyan S.O., Luk'yanova E.G., Shiryayev Yu.S. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya farmakorezistentnoy epilepsii u detey. [Modern options for the treatment of drug-resistant epilepsy in children]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 6(1): 34–42. (In Russian).
27. Olson C.A., Iñiguez A.J., Yang G.E. et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(9): 1378–92.
28. Verrotti A., Iapadre G., Di Francesco L. et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2645.
29. Mahapatra S., Nagpal R., Marya C.M. et al. Gut Mycobiome and Its Interaction With Diet, Gut Bacteria and Alzheimer's Disease Markers in Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102950.
30. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and Tolerability of Olive Oil-Based Ketogenic Diet in Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Single Center Experience From Turkey. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23: 143–51.
31. Tyul'ganova D.A., Nasaev Sh.Sh., Chugreev I.A. i dr. Mekhanizmy deystviya ketogennoy diety. [Mechanisms of action of the ketogenic diet]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2018; 118(10-2): 72–5. (In Russian).
32. Sondhi V., Agarwala A., Pandey R.M. et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 944–51.
33. Ding M., Lang Y., Shu H. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021; 12: 742449.
34. Rogawski M.A., Löscher W., Rho J.M. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(5).
35. Ivannikova E.V., Altashina M.V., Troshina E.A. Ketogen-naya dieta: istoriya vozniknoveniya, mekhanizm dey-

- stviya, pokazaniya. [Ketogenic diet: history of occurrence, mechanism of action, indications]. *Problemy Endokrinologii*. 2022; 68(1): 49–72. (In Russian).
36. Yuskaitis C.J., Modasia J.B., Schrötter S. et al. DEPDC5-dependent mTORC1 signaling mechanisms are critical for the anti-seizure effects of acute fasting. *Cell Rep*. 2022; 40: 111278.
37. Greene A.E., Todorova M.T., McGowan R., Seyfried T.N. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001; 42: 1371–8.
38. Mantis J.G., Centeno N.A., Todorova M.T. et al. Management of multifactorial idiopathic epilepsy in EL mice with caloric restriction and the ketogenic diet: Role of glucose and ketone bodies. *Nutr. Metab*. 2004; 1: 11.
39. Landgrave-Gómez J., Mercado-Gómez O.F., Vázquez-García M. et al. Anticonvulsant Effect of Time-Restricted Feeding in a Pilocarpine-Induced Seizure Model: Metabolic and Epigenetic Implications. *Front. Cell Neurosci*. 2016; 10: 7.
40. Taha A.Y., Burnham W.M., Auvin S. Polyunsaturated Fatty Acids and Epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 1348–58.
41. Bough K.J., Rho J.M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48: 43–58.
42. Zimmer L., Delpal S., Guilloteau D. et al. Chronic N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency Alters Dopamine Vesicle Density in the Rat Frontal Cortex. *Neurosci Lett*. 2000; 284: 25–8.
43. Bahagat K.A., Elhady M., Aziz A.A. et al. Omega-6/ Omega-3 Ratio and Cognition in Children With Epilepsy. *Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 91: 88–95.
44. Sohoul M.H., Razmpoosh E., Zarrati M., Jaberzadeh S. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Seizure Frequency in Individuals With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Neurosci*. 2021; 30: 1–10.
45. Rho J.M., Shao L.R., Stafstrom C.E. 2-Deoxyglucose and Beta-Hydroxybutyrate: Metabolic Agents for Seizure Control. *Front. Cell Neurosci*. 2019; 13: 172.
46. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M. et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018; 173(7): 1728–41.
47. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z. et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23: 6164–71.
48. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5576.
49. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020; 11: 604179.
50. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20: 14–21.
51. Glebov K., Löchner M., Jabs R. et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia*. 2015; 63: 626–34.
52. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C. et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. 2018; 557: 724–8.
53. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice *J Physiol*. 2004; 558(Pt 1): 263–75.
54. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan CSM. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4): 1877–2013.
55. Chen Y., Xu J., Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders *Nutrients*. 2021; 13(6): 2099.
56. Cowan CSM., Hoban AE., Ventura-Silva AP. et al. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays*. 2018; 40(1).
57. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014; 17: 1261–72.
58. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-arisoyle M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014; 5: 1–11.
59. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull*. 2021; 168: 25–35.
60. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2016; 2235: 1–12.
61. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. Enteric Bacterial Metabolites Propionic and Butyric Acid Modulate Gene Expression, Including CREB-Dependent Catecholaminergic Neurotransmission, in PC12 Cells — Possible Relevance to Autism Spectrum Disorders. *PloS One*. 2014; 9: e103740.
62. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61: 364–71.
63. Everard A., Lazarevic V., Gaia N. et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J*. 2014; 8: 2116–30.
64. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr Opin. Pharmacol*. 2019; 48: 99–106.

УДК 616.34-022-036.11-008.87-053.3+579.253.4+616.9

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР)

© Наталья Васильевна Гончар^{1,2}, Наталья Викторовна Скрипченко^{1,3},
Алена Константиновна Коперсак¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н, профессор, и.о. руководителя отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России; ведущий научный сотрудник. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

Для цитирования: Гончар Н.В., Скрипченко Н.В., Коперсак А.К. Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций (обзор) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 25–38. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.34.003>

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 09.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости детей острыми кишечными инфекциями в раннем детском возрасте в последние годы сохраняется значение бактериальных возбудителей условно-патогенной природы. Вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий у детей, не имеющих признаков иммунодефицита, остаются нерешенными. Существует множество уровней защиты организма человека от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами и косвенных механизмов, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки индигенными представителями микробиоты. Бактериоцины комменсальных бактерий могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта. Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных диарей при определенных условиях, которые создаются при изменении свойств среды. Микробиота кишечника в зависимости от своего состояния активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании диарейных заболеваний. В настоящее время среди условно-патогенных возбудителей кишечных инфекций внебольничного происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции; условно-патогенные энтеробактерии; ранний детский возраст; колонизационная резистентность кишечника; микробиота; *Klebsiella pneumoniae*.

COLONIZATION RESISTANCE AND INTESTINAL MICROBIOTA AS FACTORS OF COUNTERACTION TO THE DEVELOPMENT OF INTESTINAL INFECTIONS (REVIEW)

© Natalia V. Gonchar^{1,2}, Natalia V. Skripchenko^{1,3}, Alena K. Kopersak¹

¹ Children's Scientific-Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalia V. Gonchar — Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Head of the Research Department of Intestinal Infections of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

For citation: Gonchar NV, Skripchenko NV, Kopersak AK. Colonization resistance and intestinal microbiota as factors of counteraction to the development of intestinal infections (review). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):25-38. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.34.003>

Received: 04.09.2023

Revised: 09.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. With the continuing trend of an increase in the incidence of acute intestinal infections in children in early childhood in recent years, the importance of bacterial pathogens of a conditionally pathogenic nature has remained. The issues of etiological and epidemiological significance of conditionally pathogenic enterobacteria in children without signs of immunodeficiency remain unresolved. There are many levels of protection of the human body from pathogens, which are realized through direct mechanisms of interaction between microbes, and indirect mechanisms mediated by stimulation of the immune system of the mucous membrane by indigenous representatives of the microbiota. Bacteriocins of commensal bacteria can inhibit pathogenic and opportunistic microorganisms, participating in the formation of the structure of the microbiota of the gastrointestinal tract. Colonization resistance of intestinal mucous membranes and colonization activity of microbes are directly opposite, but interrelated processes. Conditionally pathogenic enterobacteria acquire pathogenicity properties and become dangerous pathogens of infectious diarrhea under certain conditions that are created when the properties of the environment change. The intestinal microbiota, depending on its condition, is actively involved in the prevention, but sometimes also in provoking diarrheal diseases. Currently, *Klebsiella pneumoniae* plays a leading role among the opportunistic pathogens of intestinal infections of community-acquired origin in children of the first three years of life.

Key words: *acute intestinal infections; opportunistic enterobacteria; early childhood; colonization resistance of the intestine; microbiota; Klebsiella pneumoniae.*

ВВЕДЕНИЕ

При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости населения Российской Федерации острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в последние 10–20 лет [1, 2], высокой эпидемической значимости вирусных диарей у детей [3, 4], отчетливом снижении заболеваемости детей шигеллезом сохраняется значение ОКИ условно-патогенной этиологии [5]. Высокая доля ОКИ, ассоциированных с условно-патогенными представителями микробиоты (доля ОКИ установленной бактериальной этиологии без уточнения патогена в сумме ОКИ), отмечается в Астраханской области (81,2%), Республике Крым (62,7%), Волгоградской области (59,4%), Республике Тыва (53,3%) (среднее значение по стране — 12,8%), что может свидетельствовать о недостаточном уровне внедрения современных методов лабораторной этиологической диагностики [1, 6].

Микробиота у лиц со сниженной иммунологической реактивностью находится в состоянии дисбиоза, при котором возможна замена биопленок индигенных микробов на полимикробные биопленки условно-патогенных микроорганизмов, защищающих их от воздействия врожденного иммунитета. В результате формируется локальный инфекционный процесс, который при определенных условиях может перейти в генерализованную форму путем интестинальной транслокации микроорганизмов и их токсинов в лимфатическое и кровеносное русла [7, 8].

В настоящее время вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий при ОКИ у пациентов детского

возраста, не имеющих признаков иммунодефицита, все еще остаются нерешенными.

МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ УСТОЙЧИВОСТЬ К КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

Интегративную функцию кишечника по защите организма от патогенов и их транслокации в другие биотопы связывают с колонизационной резистентностью, ассоциированной с микробно-тканевым комплексом — эволюционно сложившимся полифункциональным объединением, состоящим из микробиоты пристеночной зоны слизистой оболочки и подлежащих тканевых структур [9].

«Устойчивость к колонизации» связана со стабильной и разнообразной микробиотой в тандеме с отсутствием воспаления и включает специфические взаимодействия между иммунной системой слизистых оболочек и комменсальными микробами [10]. Во все периоды жизни эффективность колонизационной резистентности определяется оптимальным количественным и качественным составом микробиоты [11].

Формирование кишечной микробиоты начинается во внутриутробном периоде; в онтогенезе представляет собой длительный мультифакторный процесс, нарушение которого чревато развитием различных патологических состояний [12]. Становление микробиоты продолжается до 7-летнего возраста ребенка, состав контролируется специфическими (иммунными) и неспецифическими механизмами [13]. Микробиота кишечника, являясь

наиболее автономным и стабильным микробным сообществом, доминирует в количественном и функциональном отношении по сравнению с таковой в других биотопах и поддерживает необходимый уровень иммунологической реактивности организма. Максимальное количество бактериальных клеток (около 10^{14}) обитает в толстой кишке, что в десятки раз превышает общее количество клеток организма человека. Всего в пищеварительном тракте обитает от 400 до 1500 видов микробов, а общий геном бактерий насчитывает около 3 млн генов, в 150 раз превышая размер генома макроорганизма [13, 14]. Функциональная направленность и плотность индигенной микробиоты неравнозначна в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта [15]. В проксимальных отделах толстой кишки обитают микробы, прикрепленные к кишечному химусу, в поперечно-ободочном отделе — планктонные бактерии, в дистальных отделах — бактерии, связанные со слизистой оболочкой [16]. Основными метаболитами микробиома кишечника, действующими на локальном уровне и на периферии, служат образующиеся при ферментации пищевых волокон короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), вызывая иммунные, эндокринные и нейронные реакции благодаря многочисленным рецепторам SCFAs [17–19].

Устойчивость к колонизации бактериальными патогенами является одной из наиболее очевидных функций микробиоты кишечника человека [20]. Нарушения в составе микробиоты снижают колонизационную резистентность и повышают восприимчивость организма к кишечной инфекции. Тонкие механизмы, обеспечивающие устойчивость к колонизации слизистой оболочки кишечника даже достаточно известными и распространенными патогенами, остаются малоизученными. На экспериментальной модели коли-инфекции у поросят, обусловленной энтеротоксигенными штаммами (ETEC), методами метагеномики и секвенирования 16S рРНК было показано, что в микробиоте фекалий у особей с развившейся диареей, по сравнению с особями, резистентными к данной инфекции, соотношение *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) было достоверно ниже (рис. 1). В тощей кишке при диарее у поросят выявлялся повышенный процент *Lactococcus* (принадлежащих к *Firmicutes*), а в фекалиях — пониженный процент *Prevotella* (принадлежащих к *Bacteroides*) и повышенный процент *Escherichia-Shigella*. Однако определить роль *Lactococcus* и *Prevotella* в патогенезе диареи, вызванной ETEC, пока не удается [21].

Имеются доказательства прямого и непрямого ингибирования некоторых кишечных патогенов системами хозяина [22]. В качестве факторов прямого ингибирования колонизации кишечника

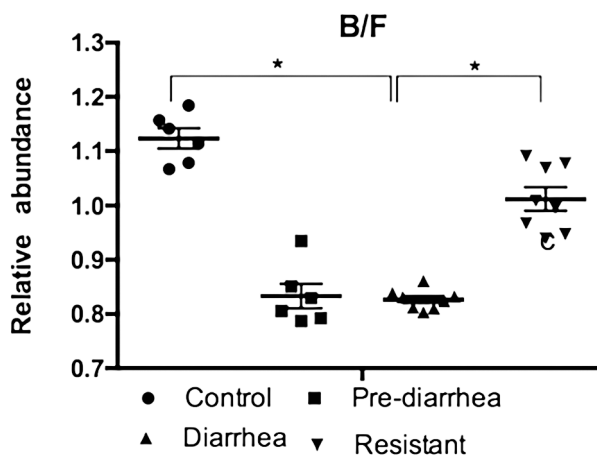


Рис. 1. Анализ относительной численности *Bacteroidetes* (B) и *Firmicutes* (F) в кале методом ПЦР в режиме реального времени у контрольной группы поросят (Control), поросят с пред-диареей (Pre-diarrhea), развившейся диареей (Diarrhea) и резистентных к диарее поросят (Resistant) (* — $p < 0,05$, односторонний ANOVA) [21]

Fig. 1. Analysis of the relative abundance of *Bacteroidetes* (B) and *Firmicutes* (F) in feces using real-time PCR in the control group of piglets (Control), piglets with pre-diarrhea (Pre-diarrhea), those who developed diarrhea (Diarrhea) and those resistant to diarrhea piglets (Resistant) (* — $p < 0.05$, one-way ANOVA) [21]

рассматривают вторичные желчные кислоты (дезоксихолевую, литохолевую, урсодезоксихолевую, аллоохолевую), короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, пропионовую, масляную) и бактериоцины, выработка которых зависит от состояния микробиоты, а также слизистый и эпителиальный барьеры кишечника и конкуренцию микробиоты за питательные субстраты с патогенами. Короткоцепочечные жирные кислоты осуществляют функцию коммуникации между микробиотой и эпителием кишечника, а также между разными представителями микробиоты [23].

Непрямое ингибирование колонизации кишечника патогенами осуществляет система врожденного иммунитета, выполняющая роль защиты от инфекционных агентов и поддержание тканевого гомеостаза. Комменсальная микробиота кишечника и ее компоненты через образраспознающие рецепторы поддерживают систему врожденного иммунитета в состоянии физиологического тонуса за счет баланса синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и антимикробных веществ [24]. Так, комменсальная микробиота кишечника индуцирует дифференцировку CD4-T-клеток в Th17, способствующих устойчивости к колонизации патогенов путем высвобождения цитокина IL-22. Ингибирование колонизации возбудителей осуществляется под влиянием антимикробных пептидов, sIgA и других тканевых факторов воспаления слизистой оболочки (рис. 2) [22].

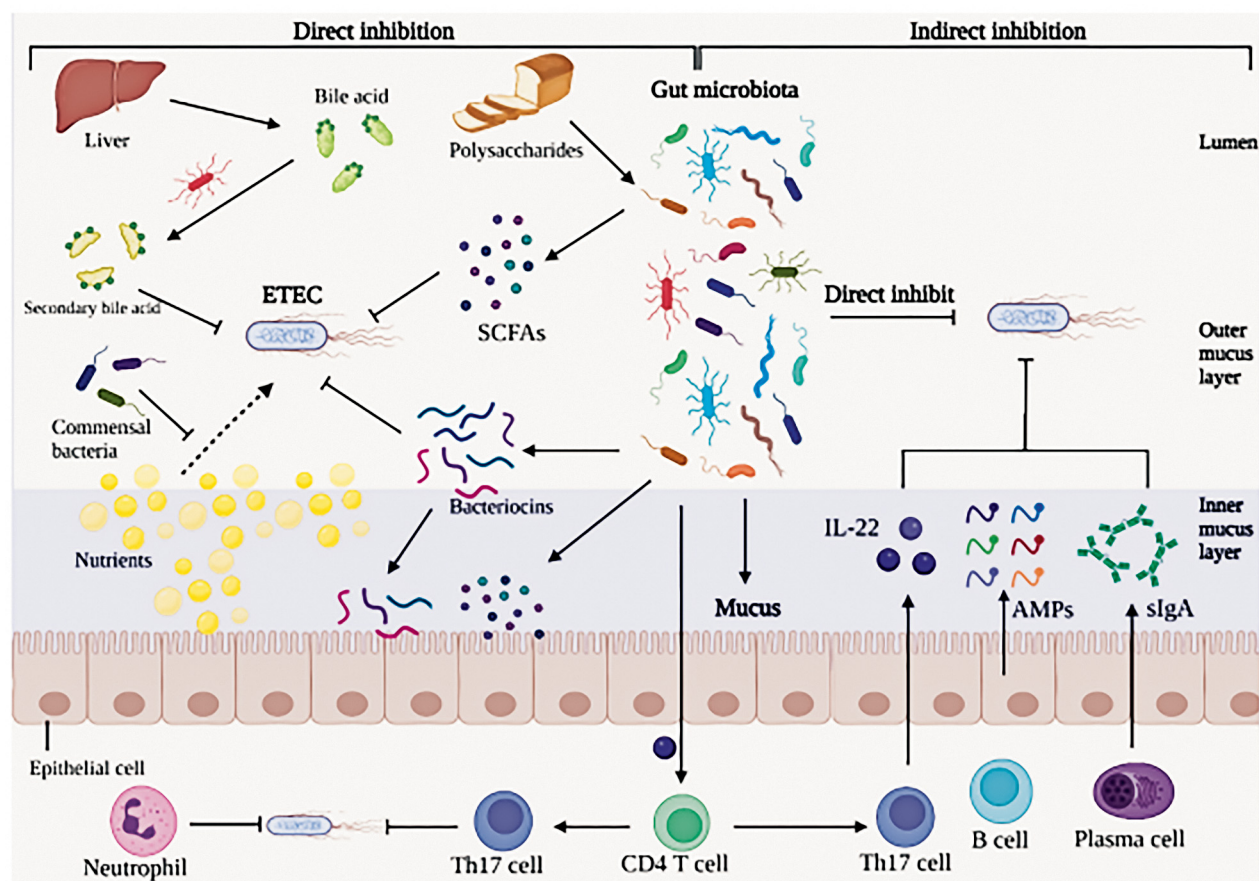


Рис. 2. Механизмы прямого и непрямого ингибирования колонизации кишечника возбудителем ETEC-инфекции, опосредованного микробиотой кишечника [22]

Fig. 2. Mechanisms of direct and indirect inhibition of intestinal colonization by the causative agent of ETEC infection, mediated by intestinal microbiota [22]

Установлена взаимосвязь изменений микробиоты и реакций иммунной системы при нормальном и пониженном состоянии колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника. Иначе говоря, существует множество уровней защиты хозяина от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами, а также косвенных механизмов, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки представителями комменсальной микробиоты, поддерживающей состояние здоровья [10].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИОЦИНОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Многочисленные исследования показали, что бактериоцины комменсальной микробиоты могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других экологических ниш организма (рис. 3) [25, 26].

Доказаны ингибирующие эффекты различных бактериоцинов в отношении патогенов, ответственных за внутрибольничные кишечные инфекции [27]. Бактериоцины могут быть использованы в качестве факторов подавления роста *Enterobacteriaceae* с множественной устойчивостью к антибиотикам, в том числе к *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. и др. [28]. Микроцин J25, грамотрицательный бактериоцин, проявляет высокую ингибирующую активность в отношении отличающихся полирезистентностью к антимикробным препаратам сальмонелл и кишечной палочки [29]. Точки приложения большинства бактериоцинов находятся в дистальных отделах тонкой кишки и в толстой кишке [30]. Описано всасывание бактериоцинов через гастроинтестинальный эпителий и эндотелий сосудов в кровоток [31]. Введение бактериоцинов мышам приводило к увеличению количества макрофагов/моноцитов крови, продукции антител за счет модуляции активности антиген-презентирующих клеток [32].

Антимикробные молекулы, вырабатываемые комменсальной микробиотой, — бактериоцины и SCFAs, укрепляют барьерную функцию эпителия,

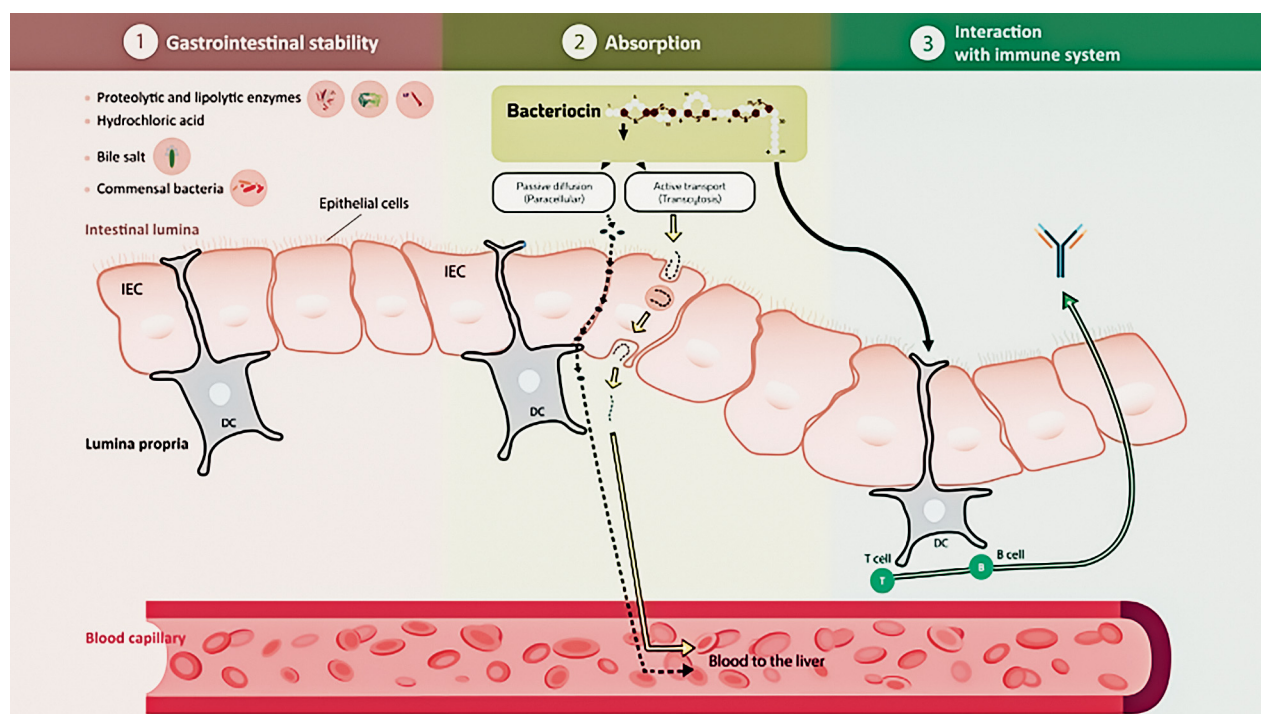


Рис. 3. Взаимодействие бактериоцинов с ЖКТ и иммунной системой: 1 — стабильность состояния ЖКТ, включая активность ферментов, изменения pH, комменсальные бактерии; 2 — пути всасывания бактериоцинов эпителиальными клетками; 3 — взаимодействие бактериоцинов с иммунной системой [25]

Fig. 3. Interaction of bacteriocins with the gastrointestinal tract and the immune system: 1 — stability of the gastrointestinal tract, including enzyme activity, pH changes, commensal bacteria; 2 — pathways for absorption of bacteriocins by epithelial cells; 3 — interaction of bacteriocins with the immune system [25]

проникая во внутренний слой слизи, покрывающей эпителий, обеспечивая колонизационную резистентность [22, 33]. В ответ на воздействия инфекционных агентов происходят динамические изменения слизистого барьера кишечника. Скорость секреции муцинов регулируется врожденным и адаптивным иммунитетом. Инфицирование слизистой оболочки кишечника патогенами сопровождается гиперпродукцией слизи, антимикробных молекул и специфических иммуноглобулинов, на скорость их выработки влияют факторы воспаления и микробиота [34].

Тем не менее для детализации влияний микробных бактериоцинов на состав и баланс микробиоты кишечника необходимы более углубленные исследования, сочетающие метагеномный и метаболомный подходы [25].

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), выделяемые бактериальными представителями микробиоты кишечника, оптимизируют свойства

его среды. При воспалительных заболеваниях кишечника содержание SCFAs обычно снижается, что сопровождается ростом условно-патогенной адгезивно-инвазивной *E. coli* (AIEC). И поэтому препараты SCFAs иногда назначаются для терапии воспалительных заболеваний кишечника [35]. В то же время результаты ряда исследований показали, что SCFAs могут усиливать вирулентность энтеробактерий. Оказалось, что пропионат и бутират повышают экспрессию генов вирулентности AIEC, при этом укрепляя эпителиальный барьер и уменьшая выраженность воспаления. Данные исследований показывают, что повышение колонизационной активности условно-патогенного возбудителя ОКИ, а именно AIEC, за счет усиления вирулентных свойств ведет к преодолению колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника [23].

Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных процессов при определенных условиях, которые нередко создаются при изменении среды их обитания. Метаболиты, образующиеся при переваривании клетчатки, могут приводить к появлению патогенных свойств у симбиотических представителей бактериоидов, несущих гены гликозилгидролаз, расщепляющих крахмал и активирующихся в присутствии пищевых

волокон. По этой причине *B. thetaiotaomicron* так же, как *B. fragilis*, на фоне повышения резистентности к антимикробным пептидам и белкам способны усиливать адгезивные свойства, формировать биопленку и вызывать опасные оппортунистические инфекции [36].

Комменсальные *E. coli* подвергаются воздействию широкого спектра противомикробных веществ, что потенцирует увеличение генов антибиотикорезистентности. Изменения генетических характеристик *E. coli* переводят ее в категорию условно-патогенных возбудителей инфекций мочевыводящих путей, неонатального менингита и бактериемии у иммунокомпетентных субъектов. Инфицирование пищевых продуктов *E. coli*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью и высокой активностью колонизации, представляет

опасность для потребителей ввиду весьма возможного развития инфекционной диареи [37, 38].

Итак, если ранее считалось, что при кишечных инфекциях микробиота служит барьером для патогенов, сегодня понимание устойчивости к ним, опосредованной микробиотой, значительно эволюционировало. Теперь ясно, что микробиота в зависимости от своего состояния не только активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании инфекционных заболеваний [39].

KLEBSIELLA PNEUMONIAE КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Повседневная практика показывает, что среди условно-патогенных возбудителей ОКИ внеболь-

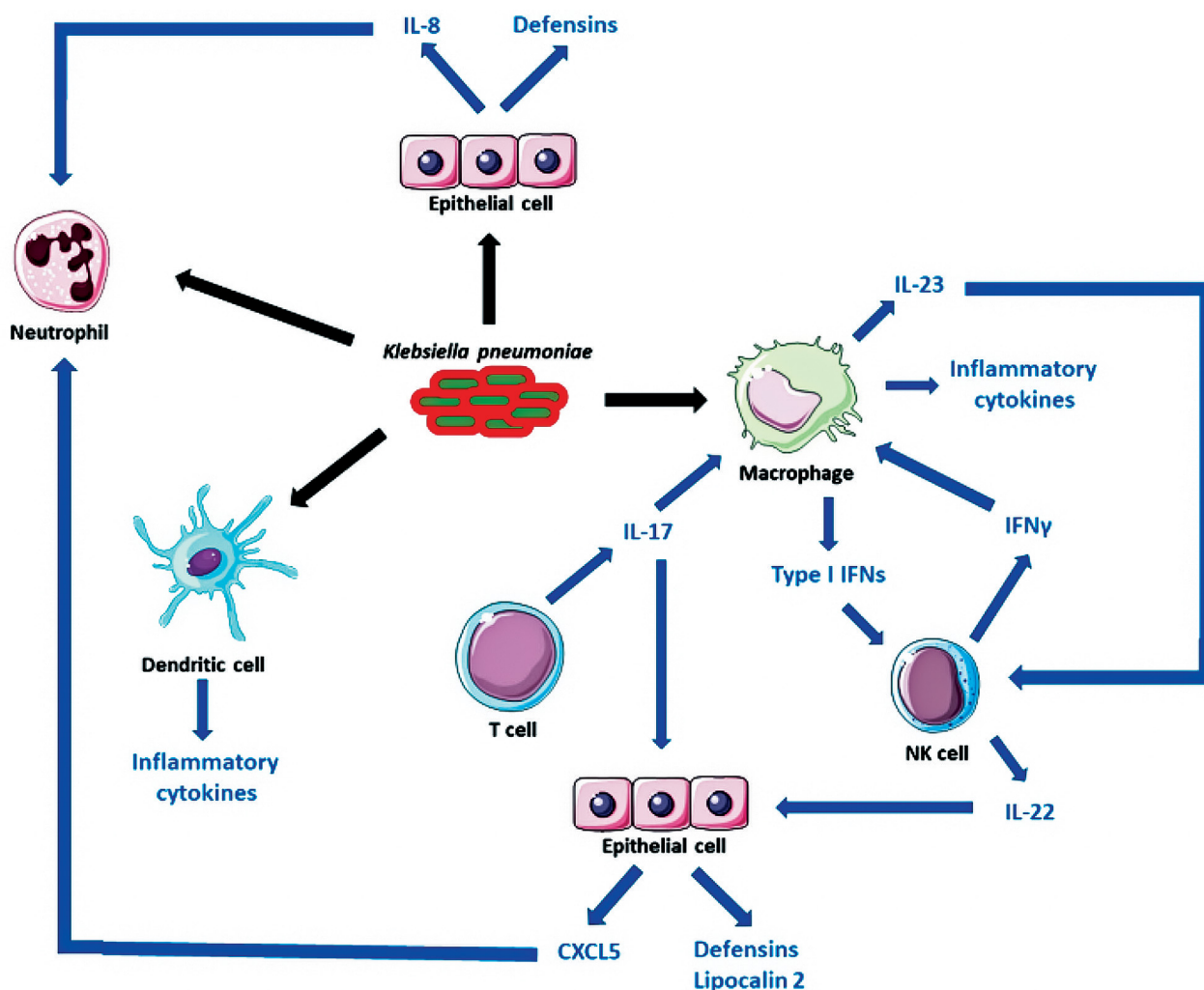


Рис. 4. Механизмы врожденного иммунитета к инфекциям, вызванным *K. pneumoniae*. Взаимодействия *K. pneumoniae* с нейтрофилами, макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками отмечены черными стрелками; взаимодействия с субпопуляциями Т-клеток, NK-клеток, участвующими в бактериальном клиренсе, отмечены синими стрелками [47]

Fig. 4. Mechanisms of innate immunity to infections caused by *K. pneumoniae*. Interactions of *K. pneumoniae* with neutrophils, macrophages, dendritic and epithelial cells are indicated by black arrows; interactions with subpopulations of T cells and NK cells involved in bacterial clearance are indicated by blue arrows [47]

нического происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [40–42]. Традиционно клебсиеллы считаются оппортунистами, поскольку они вызывают инфекционные поражения различной локализации у новорожденных, иммунокомпроментированных лиц и госпитализированных пациентов [43, 44]. В то же время микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у здоровых детей раннего возраста [13]. Исход колонизации кишечника детей клебсиеллами зависит от наличия у них факторов патогенности (капсула, липополисахарид, сидерофоры, фимбрии 1-го и 3-го типов и пр.), уровня обсемененности слизистой оболочки, колонизационной резистентности, активности иммунитета (рис. 4) [45–47].

Манифестация ОКИ, обусловленных *K. pneumoniae*, есть клиническое выражение недостаточной эффективности механизмов защиты хозяина против патогенов [48]. Диагноз внебольничной ОКИ, вызванной *K. pneumoniae*, устанавливают с учетом обнаружения возбудителя в кале в высокой концентрации (не менее 5 lg КОЕ/г). И все-таки современный уровень изучения биологических свойств микроорганизмов свидетельствует, что количественный показатель не всегда определяет способность изолята вызывать заболевание, развитие которого в наибольшей степени связано с реализацией патогенного потенциала возбудителя, обеспечивающего его участие в инфекционном процессе [49]. Косвенным подтверждением связи выраженности вирулентных свойств *K. pneumoniae* с интенсивностью размножения служит выявление нарастания резистентности к ампициллину/сульбактаму и к гентамицину при повышении концентрации возбудителя в пробах фекалий у детей с ОКИ [50]. Внебольничные случаи кишечного клебсиеллеза у детей разного возраста предполагают возможность контактно-бытового и пищевого путей инфицирования [51, 52]. Следует, однако, отметить, что в сравнительном аспекте клинико-эпидемиологическая характеристика клебсиеллезной инфекции внебольничного и внутрибольничного происхождения у детей изучена недостаточно [53].

УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЕ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСАМИ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

В научной литературе у детей раннего возраста описаны сочетания клебсиеллезной инфекции с различными условно-патогенными представителями семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе коинфекции *K. pneumoniae* с респираторными вирусами [54]. В настоящее время на фоне повсеместного увеличения сочетанных инфекций встает вопрос об ОКИ, обусловленных сочетанием условно-па-

тогенных возбудителей с кишечными вирусами у детей [55]. Результаты изучения особенностей клинико-лабораторных признаков ОКИ, ассоциированных с *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста показывают, что характер и выраженность этих признаков в большей степени определяет сочетание *K. pneumoniae* с другими условно-патогенными энтеробактериями, чем сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами, тем самым подтверждая значение тяжести фонового дисбиоза кишечника, участвующего в снижении неспецифической резистентности организма. Выявление различий между моно- и сочетанными инфекциями, ассоциированными с условно-патогенными агентами, может способствовать детализации понимания патогенеза диарейных заболеваний.

Исследования последних лет установили, что особенности микробиома кишечника наряду с генотипом хозяина и напряженностью местного иммунитета служат взаимозависимыми ключевыми факторами развития инфекционной диареи. В эксперименте *in vitro* было продемонстрировано, что прикрепление вирусных патогенов к эпителиальным клеткам кишечника хозяина отрицательно коррелировало с обилием определенных групп бактерий, таких как *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* spp., и титрами sIgA к норо- и ротавирусам. Авторы констатировали, что существует связь между генетикой хозяина, кишечной микробиотой и восприимчивостью к кишечным инфекциям у людей [56]. В другом экспериментальном исследовании был доказан профилактический эффект применения олигосахаридов женского молока у крыс при ротавирусной диарее, обусловленный устранением дисбактериоза кишечника, а также иммуномодулирующим эффектом олигосахаридов в виде увеличения экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR-рецепторов), что подтверждает активное взаимодействие кишечных вирусов с микробиотой и иммунной системой [57].

Сигнатура патогензависимого дисбактериоза кишечника на основе анализа микробиома с помощью 16S рРНК секвенирования была определена у 80 пациентов с вирусным гастроэнтеритом в Гане. Обнаружен ряд патогенов, тесно связанный с вирусной диареей (*Escherichia-Shigella*, *Klebsiella* и *Campylobacter*). В нескольких случаях наблюдалась коинфекция этими патогенами и кишечными вирусами [58].

Многие виды бактерий микробиоты кишечника, принадлежащих к *Bacillus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* и *Klebsiella* spp., секретируют энхансиноподобные белки, специфически повреждающие мембраносвязанные муцины эпителия кишечника, приводя к нарушению целостности эпителиального барьера и развитию вирусной инфекции.

Расшифровка молекулярных механизмов, регулирующих взаимодействие микробиоты, бактериальных и вирусных патогенов, в будущем станет основой разработки перспективных стратегий борьбы с диарейными инфекциями [59].

Отечественными авторами в экспериментальных исследованиях эффективности использования метапребиотика, подавляющего патогены и стимулирующего развитие индигенных микробов, продуцирующих антимикробные экзометаболиты, на конвекционных белых мышах удалось доказать ведущую роль колонизационной резистентности и нормобиоты пищеварительного тракта в обеспечении защищенности чувствительного организма от возбудителей кишечных инфекций и в создании избирательного микрoэкологического преимущества, противостоящего инфекционным агентам, в результате бионесовместимости по типу «хозяин против патогена» [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости детей ОКИ в раннем детском возрасте в последние годы сохраняется значение бактериальных возбудителей условно-патогенной природы. Вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий у детей, не имеющих признаков иммунодефицита, остаются нерешенными. Существует множество уровней защиты организма человека от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами и косвенных, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки индигенными представителями микробиоты. Бактериоцины комменсальных бактерий могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта. Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных диарей при определенных условиях, которые создаются при изменении свойств среды. Микробиота кишечника в зависимости от своего состояния активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании диарейных заболеваний. Микробиом кишечника обеспечивает резистентность слизистой оболочки к колонизации патогенов благодаря реализации следующих основных функций: прямого ингибирования возбудителей путем выработки антимикробных соединений; поддержания слизистого барьера, выстилающего кишечный эпителий; регуляции местного и общего иммунного от-

вета; эффективного использования комменсалами экзогенных и эндогенных питательных веществ хозяина. Целостный взгляд, включающий иммунологические и микробиологические аспекты экосистемы кишечника, отражает процессы, способствующие поддержанию гомеостаза кишечника и устойчивости его к колонизации патогенами. В настоящее время среди условно-патогенных возбудителей кишечных инфекций внебольничного происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19(4): 14–9.
3. Карпович Г.С., Васюнин А.В., Краснова Е.И., Дегтярев А.И. Эпидемиологические и лабораторные особенности кишечных инфекций вирусной этиологии у детей первого года жизни в Новосибирске. Сибирский медицинский вестник. 2020; 2: 35–40.
4. Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С. и др. Этиология и клинические проявления острых

- кишечных инфекций у детей, по данным стационара за 2016–2018 гг. Детские инфекции. 2019; 18(2): 54–7.
5. Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2018; 16(4): 79–85.
 6. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И. и др. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1: 90–104.
 7. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий. Фарматека. 2016; 11(324): 21–33.
 8. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiol.* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74.
 9. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушения баланса микрофлоры и ее коллекция. Эффективная фармакотерапия. 2013; 41: 16–20.
 10. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonization resistance. *Immunology.* 2013; 38(1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
 11. Lammers K.M., Brigidi P., Gionchetti B.V.P. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2003; 38(2): 165–72. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00144-5.
 12. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 2005; 308(5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
 13. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр* 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
 14. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
 15. Dieterich W., Schink M., Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4): 116. DOI: 10.3390/medsci6040116.
 16. Pereira F.C., Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol.* 2017; 19(4): 1366–78. DOI: 10.1111/1462-2920.13659.
 17. Liou C.W., Yao T.H., Wu W.L. Intracerebroventricular Delivery of Gut-Derived Microbial Metabolites in Freely Moving Mice. *J. Vis. Exp.* 2022; 184: e63972. DOI: 10.3791/63972.
 18. Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016; 165: 1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
 19. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro. 2003; 69(4): 1920–7. DOI: 10.1128/AEM.69.4.1920-1927.2003.
 20. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
 21. Bin P., Tang Z., Liu S. Intestinal microbiota mediates Enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in piglets. *BMC Vet Res.* 2018; 14(385). DOI: 10.1186/s12917-018-1704-9.
 22. Zhang Y., Tan P., Zhao Y., Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2055943. DOI: 10.1080/19490976.2022.2055943.
 23. Pace F., Rudolph S.E., Chen Y. et al. The Short-Chain Fatty Acids Propionate and Butyrate Augment Adherent-Invasive *Escherichia coli* Virulence but Repress Inflammation in a Human Intestinal Enteroid Model of Infection. 2021; 9(2): e0136921. DOI: 10.1128/Spectrum.01369-21.
 24. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Фиалкина С.В. Комменсальная микрофлора и эндогенные индукторы патофизиологических реакций врожденного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии.* 2015; 1: 81–5.
 25. Soltani S., Hammami R., Cotter P.D. et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol. Rev.* 2021; 45: 1–24. DOI: 10.1093/femsre/fuaa039.
 26. Donia S.M., Cimermanic P., Schulze C.J. et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell.* 2014; 158(6): 1402–14. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
 27. Hanchi H., Hammami R., Gingras H. et al. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol.* 2017; 12: 205–12. DOI: 10.2217/fmb-2016-0113.
 28. Kumarasamy K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010; 10(9): 597–602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
 29. Yu H., Li N., Zeng X. et al. A comprehensive antimicrobial activity evaluation of the recombinant microcin J25 against the foodborne pathogens *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 by using a matrix

- of conditions. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01954.
30. Gomaa A.I., Martinent C., Hammami R. et al. Dual coating of liposomes as encapsulating matrix of antimicrobial peptides: development and characterization. *Front Chem.* 2017; 5: 103. DOI: 10.3389/fchem.2017.00103.
31. Dreyer L., Smith C., Deane S.M. et al. Migration of bacteriocins across gastrointestinal epithelial and vascular endothelial cells, as determined using in vitro simulations. *Sci Rep* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-47843-9.
32. McCaughey L.C., Ritchie N.D., Douce G.R. et al. Efficacy of species-specific protein antibiotics in a murine model of acute *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Sci Rep.* 2016; 6: 30201. DOI: 10.1038/srep30201.
33. Osakowicz C., Fletcher L., Caswell J.L., Li J. Protective and Anti-Inflammatory Effects of Protegrin-1 on *Citrobacter rodentium* Intestinal Infection in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9494. DOI: 10.3390/ijms22179494.
34. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 265e78. DOI: 10.1038/nrmicro2538.
35. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29(2): 12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
36. De Sá Almeida J.S., de Oliveira Marre A.T., Teixeira F.L. et al. Lactoferrin and lactoferricin B reduce adhesion and biofilm formation in the intestinal symbionts *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Anaerobe.* 2020; 64: 102232. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102232.
37. Caruso G., Giammanco A., Cardamone C. et al. Extra-Intestinal Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains Isolated from Meat. *Biomed Res Int.* 2018: 8714975. DOI: 10.1155/2018/8714975.
38. Johnson J.R., Russo T.A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: «The other bad E coli». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002; 139(3): 155–62.
39. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–36. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
40. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. *Вестник науки и образования.* 2020; 18-2 (96): 81–5.
41. Li B., Zhang J., Chen Y. et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): e1946366.
42. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018; 67: 534–71.
43. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А. и др. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. *Российский вестник перинатальной патологии и педиатрии.* 2018; 63(5): 139–46.
44. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021; 67(3): fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057.
45. Королева И.В., Гончар Н.В., Березина Л.В., Суворов А.Н. Микробиологический и молекулярно-генетический анализ факторов патогенности *K. pneumoniae*, вызывающих острые кишечные инфекции у детей грудного возраста. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2008; 1(21): 107–13.
46. De Sales R., Leaden L., Migliorini L.B., Severino P. A Comprehensive Genomic Analysis of the Emergent *Klebsiella pneumoniae* ST16 Lineage: Virulence, Antimicrobial Resistance and a Comparison with the Clinically Relevant ST11 Strain. *Pathogens.* 2022; 11(12): 394. DOI: 10.3390/pathogens11121394.
47. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* Infection Biology: Living to Counteract Host Defences. *FEMS Microbiology Review.* 2019; 43(2): 123–44. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
48. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 64. DOI: 10.12703/P6-64. eCollection 2014.
49. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Духанина А.В., Чemezova Н.Н. Фенотипические маркеры патогенности у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей при острых кишечных инфекциях. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2012; 113(6): 93–5.
50. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от детей разного возраста с кишечными инфекциями. *Детские инфекции.* 2023; 22(1): 27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31.
51. Qiu Y., Lin D., Xu Y. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community–Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 2647–56.

52. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7): 1736–46. DOI: 10.1093/jac/dkaa107.
53. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В. и др. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 158–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163.
54. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. *Лечащий Врач.* 2021; 4(24): 37–41. DOI: 10.51793/OS.2021.62.72.007.
55. Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы. *Инфекционные болезни.* 2017; 15(1): 29–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-29-34.
56. Rodríguez-Díaz J., García-Mantrana I., Vila-Vicent S. et al. Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. *Sci Rep.* 2017; 7: 45559. DOI: 10.1038/srep45559.
57. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K. et al. Oligosaccharides Modulate Rotavirus-Associated Dysbiosis and TLR Gene Expression in Neonatal Rats. *Cells.* 2019; 8: 876. DOI: 10.3390/cells8080876.
58. Mizutani T., Aboagye S.Y., Ishizaka A. et al. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13945. DOI: 10.1038/s41598-021-93345-y.
59. Wu P., Sun P., Nie K. et al. A Gut Commensal Bacterium Promotes Mosquito Permissiveness to Arboviruses. *Cell Host & Microbe.* 2019; 25(1): 101–12. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.004.
60. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Колодкин А.М. и др. Роль колонизационной резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника в развитии инфекций бактериальной природы желудочно-кишечного тракта. *Инфекционные болезни.* 2019; 17(3): 55–68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68.
2. Sergevnin V.I. *Sovremennyye tendentsii v mnogoletney dinamike zabolevayemosti ostrymi kishechnymi infektsiyami bakterial'noy i virusnoy etiologii.* [Current trends in the long-term dynamics of the incidence of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2020; 19(4): 14–9. (In Russian).
3. Karpovich G.S., Vasyunin A.V., Krasnova Ye.I., Degtyarev A.I. *Epidemiologicheskiye i laboratornyye osobennosti kishechnykh infektsiy virusnoy etiologii u detey pervogo goda zhizni v Novosibirske.* [Epidemiological and laboratory features of intestinal infections of viral etiology in children of the first year of life in Novosibirsk]. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik.* 2020; 2: 35–40. (In Russian).
4. Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyayev K.S. i dr. *Etiologiya i klinicheskiye proyavleniya ostryykh kishechnykh infektsiy u detey, po dannym statsionara za 2016–2018 gg.* [Etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to hospital data for 2016–2018]. *Detskiye infektsii.* 2019; 18(2): 54–7. (In Russian).
5. Murzabayeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. *Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri ostryykh kishechnykh infektsiyakh, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami.* [Clinical and immunological parallels in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria]. *Infektsionnyye bolezni.* 2018; 16(4): 79–85. (In Russian).
6. Gonchar N.V., Yermolenko K.D., Klimova O.I. i dr. *Bakterial'nyye kishechnyye infektsii s sindromom gemokolita u detey: etiologiya, laboratornaya diagnostika.* [Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnostics]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy.* 2019; 1: 90–104. (In Russian).
7. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. *Otsenka mikrobioty i probioticheskikh shtammov s pozitsiy novykh nauchnykh tekhnologiy.* [Assessment of microbiota and probiotic strains from the perspective of new scientific technologies]. *Farmateka.* 2016; 11(324): 21–33. (In Russian).
8. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation.* *Future Microbiol.* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74.
9. Minushkin O.N., Yelizavetina G.A., Ardatskaya M.D. *Narusheniya balansa mikroflory i yeye kolleksiya.* [Disturbances in the balance of microflora and its collection]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 41: 16–20. (In Russian).

REFERENCES

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the

10. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013; 38(1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
11. Lammers K.M., Brigidi P., Gionchetti B.V.P. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003; 38(2): 165–72. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00144-5.
12. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005; 308(5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
13. Nikolayeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaykhiyeva G.S. Formirovaniye kishechnoy mikrobioty rebenka i faktory, vliyayushchiye na etot protsess. [Formation of the child's intestinal microbiota and factors influencing this process]. *Ros. vestn. perinatol. i pediatri*. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18. (In Russian).
14. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
15. Dieterich W., Schink M., Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(4): 116. DOI: 10.3390/medsci6040116.
16. Pereira F.C., Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol*. 2017; 19(4): 1366–78. DOI: 10.1111/1462-2920.13659.
17. Liou C.W., Yao T.H., Wu W.L. Intracerebroventricular Delivery of Gut-Derived Microbial Metabolites in Freely Moving Mice. *J. Vis. Exp*. 2022; 184: e63972. DOI: 10.3791/63972.
18. Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016; 165: 1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
19. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro. 2003; 69(4): 1920–7. DOI: 10.1128/AEM.69.4.1920-1927.2003.
20. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell*. 2015; 163(6): 1326–32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
21. Bin P., Tang Z., Liu S. Intestinal microbiota mediates Enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in piglets. *BMC Vet Res*. 2018; 14(385). DOI: 10.1186/s12917-018-1704-9.
22. Zhang Y., Tan P., Zhao Y., Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022; 14(1): 2055943. DOI: 10.1080/19490976.2022.2055943.
23. Pace F., Rudolph S.E., Chen Y. et al. The Short-Chain Fatty Acids Propionate and Butyrate Augment Adherent-Invasive *Escherichia coli* Virulence but Repress Inflammation in a Human Intestinal Enteroid Model of Infection. 2021; 9(2): e0136921. DOI: 10.1128/Spectrum.01369-21.
24. Bondarenko V.M., Likhoded V.G., Fialkina S.V. Kommensal'naya mikroflora i endogennyye induktory patofiziologicheskikh reaktsiy vrozhdennogo immuniteta. [Commensal microflora and endogenous inducers of pathophysiological reactions of innate immunity]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2015; 1: 81–5. (In Russian).
25. Soltani S., Hammami R., Cotter P.D. et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol. Rev*. 2021; 45: 1–24. DOI: 10.1093/femsre/fuaa039.
26. Donia S.M., Cimermanic P., Schulze C.J. et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*. 2014; 158(6): 1402–14. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
27. Hanchi H., Hammami R., Gingras H. et al. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol*. 2017; 12: 205–12. DOI: 10.2217/fmb-2016-0113.
28. Kumarasamy K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010; 10(9): 597–602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
29. Yu H., Li N., Zeng X. et al. A comprehensive antimicrobial activity evaluation of the recombinant microcin J25 against the foodborne pathogens *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 by using a matrix of conditions. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01954.
30. Gomaa A.I., Martinet C., Hammami R. et al. Dual coating of liposomes as encapsulating matrix of antimicrobial peptides: development and characterization. *Front Chem*. 2017; 5: 103. DOI: 10.3389/fchem.2017.00103.
31. Dreyer L., Smith C., Deane S.M. et al. Migration of bacteriocins across gastrointestinal epithelial and vascular endothelial cells, as determined using in vitro simulations. *Sci Rep* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-47843-9.
32. McCaughey L.C., Ritchie N.D., Douce G.R. et al. Efficacy of species-specific protein antibiotics in a murine model of acute *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Sci Rep*. 2016; 6: 30201. DOI: 10.1038/srep30201.
33. Osakowicz C., Fletcher L., Caswell J.L., Li J. Protective and Anti-Inflammatory Effects of Protegrin-1

- on *Citrobacter rodentium* Intestinal Infection in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9494. DOI: 10.3390/ijms22179494.
34. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 265e78. DOI: 10.1038/nrmi-cro2538.
 35. Akin'shina A.I., Smirnova D.V., Zagaynova A.V. i dr. Perspektivy ispol'zovaniya metodov korrektsii mikrobioty pri terapii vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika. [Prospects for using microbiota correction methods in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019; 29(2): 12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22. (In Russian).
 36. De Sá Almeida J.S., de Oliveira Marre A.T., Teixeira F.L. et al. Lactoferrin and lactoferricin B reduce adhesion and biofilm formation in the intestinal symbionts *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Anaerobe.* 2020; 64: 102232. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102232.
 37. Caruso G., Giammanco A., Cardamone C. et al. Extra-Intestinal Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains Isolated from Meat. *Biomed Res Int.* 2018; 8714975. DOI: 10.1155/2018/8714975.
 38. Johnson J.R., Russo T.A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: «The other bad E coli». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002; 139(3): 155–62.
 39. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–36. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
 40. Mustayeva G.B. Osobennosti tekheniya klebsiellyechnoy infektsii po dannym Samarkandskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. [Features of the course of *Klebsiella* infection according to the Samarkand Regional Clinical Hospital]. *Vestnik nauki i obrazovaniya.* 2020; 18-2 (96): 81–5. (In Russian).
 41. Li B., Zhang J., Chen Y. et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): e1946366.
 42. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018; 67: 534–71.
 43. Khayertynov K.H.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A. i dr. Virulentnost' i antibiotikorezistentnost' izolyatov *Klebsiella pneumoniae* u novorozhdennykh s lokalizovannymi i generalizovannymi formami klebsiellyechnoy infektsii. [Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in newborns with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection]. *Rossiyskiy vestnik perinat'noy patologii i pediatrii.* 2018; 63(5): 139–46. (In Russian).
 44. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021; 67(3): fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057.
 45. Koroleva I.V., Gonchar N.V., Berezina L.V., Suvorov A.N. Mikrobiologicheskiy i molekulyarno-geneticheskiy analiz faktorov patogennosti *K. pneumoniae*, vyzyvayushchikh ostryye kishhechnyye infektsii u detey grudnogo vozrasta. [Microbiological and molecular genetic analysis of pathogenicity factors of *K. pneumoniae* causing acute intestinal infections in infants]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-medit-sinskoy akademii.* 2008; 1(21): 107–13. (In Russian).
 46. De Sales R., Leaden L., Migliorini L.B., Severino P.A. Comprehensive Genomic Analysis of the Emergent *Klebsiella pneumoniae* ST16 Lineage: Virulence, Antimicrobial Resistance and a Comparison with the Clinically Relevant ST11 Strain. *Pathogens.* 2022; 11(12): 394. DOI: 10.3390/pathogens11121394.
 47. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* Infection Biology: Living to Counteract Host Defences. *FEMS Microbiology Review.* 2019; 43(2): 123–44. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
 48. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 64. DOI: 10.12703/P6-64. eCollection 2014.
 49. Savilov Ye.D., Anganova Ye.V., Dukhanina A.V., Chemezova N.N. Fenotipicheskiye markery patogennosti u predstaviteley semeystva Enterobacteriaceae, vydelennykh ot detey pri ostryykh kishhechnykh infektsiyakh. [Phenotypic markers of pathogenicity in representatives of the Enterobacteriaceae family isolated from children with acute intestinal infections]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2012; 113(6): 93–5. (In Russian).
 50. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Rezistentnost' k antibakterial'nym preparatam i bakteriofagam izolyatov *Klebsiella pneumoniae*, vydelennykh ot detey raznogo vozrasta s kishhechnymi infektsiyami. [Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from children of different ages with intestinal infections]. *Detskiye infektsii.* 2023; 22(1): 27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31. (In Russian).
 51. Qiu Y., Lin D., Xu Y. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community — Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 2647–56.
 52. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. *J*

- Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1736–46. DOI: 10.1093/jac/dkaa107.
53. Semenova D.R., Nikolayeva I.V., Fialkina S.V. i dr. Chastota kolonizatsii «gipervirulentnymi» shtammami *Klebsiella pneumoniae* novorozhdennykh i grudnykh detey s vnebol'nichnoy i nozokomial'noy klebsiyelloznoy infektsiyey. [Frequency of colonization with "hypervirulent" strains of *Klebsiella pneumoniae* in newborns and infants with community-acquired and nosocomial *Klebsiella* infection]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 158–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163. (In Russian).
54. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti ostrykh kishechnykh infektsiy, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami u detey rannego vozrasta. [Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children]. Lechashchiy Vrach. 2021; 4(24): 37–41. DOI: 10.51793/OS.2021.62.72.007. (In Russian).
55. Tkhakushinova N.Kh., Gorelov A.V. Povtornyye ostrye kishechnyye infektsii rotavirusnoy etiologii u detey: osobennosti tekheniya, faktory riska, usloviya razvitiya i iskhody. [Repeated acute intestinal infections of rotavirus etiology in children: clinical features, risk factors, development conditions and outcomes]. Infektsionnyye bolezni. 2017; 15(1): 29–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-29-34. (In Russian).
56. Rodríguez-Díaz J., García-Mantrana I., Vila-Vicent S. et al. Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. Sci Rep. 2017; 7: 45559. DOI: 10.1038/srep45559.
57. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K. et al. Oligosaccharides Modulate Rotavirus-Associated Dysbiosis and TLR Gene Expression in Neonatal Rats. Cells. 2019; 8: 876. DOI: 10.3390/cells8080876.
58. Mizutani T., Aboagye S.Y., Ishizaka A. et al. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. Sci Rep. 2021; 11(1): 13945. DOI: 10.1038/s41598-021-93345-y.
59. Wu P., Sun P., Nie K. et al. A Gut Commensal Bacterium Promotes Mosquito Permissiveness to Arboviruses. Cell Host & Microbe. 2019; 25(1): 101–12. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.004.
60. Chicherin I.Yu., Pogorel'skiy I.P., Kolodkin A.M. i dr. Rol' kolonizatsionnoy rezistentnosti slizistoy obolochki zheludka i kishechnika v razvitii infektsiy bakterial'noy prirody zheludочно-kishechnogo trakta. [The role of colonization resistance of the mucous membrane of the stomach and intestines in the development of bacterial infections of the gastrointestinal tract] Infektsionnyye bolezni. 2019; 17(3): 55–68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68. (In Russian).

УДК 577.112.386.2+616-056.527+612.015.38+616.12-008.331.1-008.9

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.18.64.004

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© Елизавета Михайловна Марцева, Нина Викторовна Евдокимова, Наталья Эдуардовна Прокопьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Елизавета Михайловна Марцева — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: els-13@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-8167-3874

Для цитирования: Марцева Е.М., Евдокимова Н.В., Прокопьева Н.Э. Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.18.64.004>

Поступила: 19.09.2023

Одобрена: 24.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Гомоцистеин (Гц) — это аминокислота, которая принимает участие в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) путем индукции протромботических и провоспалительных эффектов, путем увеличения окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и пролиферации клеток гладких мышц. Однако его роль в развитии АГ при коморбидных патологиях, например при ожирении и связанных с ним нарушениях обменных процессов, изучена недостаточно.

Ключевые слова: гомоцистеин; ожирение; метаболический синдром; инсулинорезистентность.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN OBESITY AND COMORBID DISEASES

© Elizaveta M. Martseva, Nina V. Evdokimova, Natalya E. Prokopyeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Elizaveta M. Martseva — Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: els-13@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-8167-3874

For citation: Martseva EM, Evdokimova NV, Prokopyeva NE. The role of homocystein in the pathogenesis of arterial hypertension in obesity and comorbid diseases. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):39-46. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.18.64.004>

Received: 19.09.2023

Revised: 24.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Homocysteine (Hc) is an amino acid that is involved in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) by inducing prothrombotic and pro-inflammatory effects, by increasing oxidative stress, endothelial dysfunction and smooth muscle cell proliferation. However, its role in the development of hypertension with comorbid pathologies, such as obesity and related metabolic disorders, has not been studied enough.

Key words: homocysteine; obesity; metabolic syndrome; insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

К концу XX века впервые был описан кластер основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности одновременное наличие ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Эта одновременно встречающаяся совокупность факторов риска заставила исследователей предположить существование своеобразного патофизиологического состояния, которому они впослед-

ствии дали название «метаболический синдром», подчеркивающее наличие патогенетических связей данных состояний друг с другом. Однако на данный момент часть исследователей выделяют абдоминальное ожирение как отдельный независимый фактор риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [1, 2].

Согласно литературным данным, опубликованным в последние годы, важную роль в развитии

метаболического синдрома (МС) играет гипергомоцистеинемия [3]. Высокий уровень гомоцистеина связан с кардиоваскулярным риском, риском развития инсулинорезистентности (ИР), наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и многих других заболеваний [4–6]. Однако взаимосвязь абдоминального ожирения (как одного из основных элементов МС) с гипергомоцистеинемией в настоящее время изучена недостаточно. Но учитывая распространенность этих состояний и их доказанное влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, исследование данной проблемы представляет большой научно-практический интерес [7].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего обзора — представление и анализ современных данных литературы о роли гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и связанных с ним коморбидных состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели выполнен поиск научных публикаций на русском или английском языке, индексированных в базах данных РИНЦ, PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, за период с 2016 по 2022 год. В единичных случаях использованы более ранние публикации, имеющие приоритет или историческую ценность.

ГОМОЦИСТЕИН, ЕГО МЕТАБОЛИЗМ, НОРМЫ И ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ

В 1932 году химики Butz и Vigneaud описали ранее не известную аминокислоту, синтезированную путем воздействия на метионин серной кислоты высокой концентрации. Полученное соединение отличалось от цистеина на один углеродный атом и поэтому было названо «гомоцистеин». Гомо (от греч. ομος) — составная часть сложных слов, означающая «подобный» [8, 9].

Гомоцистеин (Гц) представляет собой промежуточный метаболит в фолатном цикле, содержащий тиоловые группы, который вырабатывается во всех клетках посредством трансметилирования метионина, поступающего с пищей [10, 11].

Уровень Гц в крови человека зависит от возраста, пола, качества питания и генетических особенностей. В течение жизни уровень Гц в крови постепенно повышается. У детей до периода полового созревания уровни Гц у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания уровень Гц повышается до 6–7 мкмоль/л, у мальчиков это повышение более выражено, чем у девочек. У взрослых также сохраняется это соотношение, и уровень Гц у мужчин

обычно выше, чем у женщин, что связывают с большей мышечной массой. С возрастом уровень Гц постепенно увеличивается, причем у женщин скорость повышения этого уровня выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня Гц с возрастом объясняют снижением функции почек [9, 12].

Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина B_6 , или реметилирования, происходящего в присутствии витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Приблизительно 5–10% общего суточного клеточного производства Гц, который не метаболизируется внутри клетки, переходит в плазму крови, где около 80% находится в связанном с альбумином состоянии, а порядка 1% — в свободной форме. Остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеинсодержащие производные определяются как «общий гомоцистеин» плазмы крови [11, 12].

Нормальные уровни Гц колеблются от 5 до 15 мкмоль/л, и это исходное значение сохраняется у здоровых людей за счет постоянного клиренса почками [11]. По данным других источников, показатель нормы уровня Гц крови колеблется в пределах 10–11 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л — о промежуточной, а более 100 мкмоль/л — о тяжелой [9].

Основные причины гипергомоцистеинемии (ГГц — состояние, характеризующееся повышенным уровнем Гц в крови) условно можно разделить на наследственные (генетические) и ненаследственные (приобретенные). Так, генетические факторы представляют собой мутации гена, которые кодируют синтез фермента, участвующего в процессах образования гомоцистеина. Наиболее изученным является дефект фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR). MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат. Последний является основной циркулирующей формой фолиевой кислоты, высокие концентрации которой необходимы для превращения избытка гомоцистеина в метионин посредством фермента метионин-синтазы. Таким образом, снижение активности фермента MTHFR, вызванное однонуклеотидными полиморфизмами, способствует накоплению гомоцистеина в организме [13].

К негенетическим факторам ГГц можно отнести аутоиммунные процессы, употребление в пищу большого количества продуктов, богатых метионином, большого количества кофеина, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ

жизни, витаминдефицитные состояния (особенно недостаток В₁, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты), заболевания почек [8]. Повышенный уровень Гц также наблюдается у тех людей, которые принимают определенные лекарственные препараты, например метотрексат, холестирамин, ниацин и ряд противоэpileптических препаратов — все они влияют на метаболизм фолиевой кислоты. К повышению Гц в крови может приводить также прием препаратов, влияющих на всасывание витамина В₁₂ (например, антагонисты Н₂-рецепторов), или препаратов, подавляющих активность витамина В₆ (например, эуфиллин) [9].

Несмотря на то что описание Гц и исследования роли данной аминокислоты начаты более 90 лет назад, активнее всего изучение вопросов значения этого соединения в медицине приходится на последние десятилетия [14]. Так, на сегодняшний день имеется большое количество публикаций связи гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с различными патологиями: ССЗ, нервно-психическими расстройствами (расстройства аутистического спектра, мигрени и пр.), нейродегенеративными заболеваниями, аллергическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, васкулитами, терминальной стадией почечной недостаточности, остеопорозом, недифференцированной дисплазией соединительной ткани, различными поражениями репродуктивной системы (патологии беременности, синдром поликистозных яичников — СПКЯ) и др. [3, 8, 9, 14, 15].

В структуре множества исследований просматривается корреляция между ГГЦ и ожирением, однако данные остаются противоречивыми. В 2020 году Jinxian Wang и Dingyun You провели метаанализ на основе 14 публикаций, выбранных с помощью NOS и AHRQ, для оценки взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина в крови и ожирением. Метаанализ показал значительно более низкие концентрации гомоцистеина в контрольной группе, чем у пациентов с ожирением, независимо от статуса питания, диетических привычек, статуса резистентности к инсулину (ИР), особого анамнеза заболевания, истории принимаемых лекарств, генетического фона и т.д. Концентрация гомоцистеина у пациентов с ожирением и СПКЯ была выше, чем у пациентов с СПКЯ, но без ожирения, что говорит о том, что ожирение увеличивает концентрацию Гц в крови даже при состояниях, в которые и так входит повышение данного лабораторного показателя [16].

На данный момент хорошо изучены механизмы патогенеза коморбидных заболеваний (атеросклероз, АГ, ИР, СД2, НАЖБП и пр.) в условиях высоких уровней Гц, при этом его роль в развитии непосредственно ожирения остается спорной. Однако

при анализе литературы можно отметить общие звенья патогенеза, реализуемые при ГГЦ, что и будет рассмотрено далее.

ВОСПАЛЕНИЕ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ И РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА

По данным многочисленных исследований доказано, что ожирение приводит к субклиническому системному воспалению, которое является ключевым моментом в формировании порочных кругов в патогенезе данного заболевания и связанных с ним коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, нарушение обмена мочевой кислоты, нарушение баланса половых гормонов, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания) [17, 18].

Воспаление жировой ткани начинается с рекрутирования моноцитов и их экстравазации из кровеносных сосудов в жировую ткань, где они приобретают статус макрофагов. За процессы их адгезии и миграции отвечают, в том числе, и хемокины. В жировой ткани хемокины в огромных количествах вырабатываются гипертрофированными адипоцитами. Одним из самых известных и активных вариантов хемокинов является MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), который стимулирует миграцию моноцитов в интиму сосуда [17]. В исследовании G. Wang и Y.L. Siow доказано, что увеличение экспрессии MCP-1 связано с повышенными концентрациями гомоцистеина [19]. Таким образом, можно предположить, что в условиях гипергомоцистеинемии усиливается экстравазация моноцитов и дальнейшая инфильтрация жировой ткани макрофагами. Последние, в свою очередь, препятствуют преобразованию преадипоцитов в зрелые адипоциты, блокируя развитие гиперплазии жировой ткани и способствуя дальнейшей гипертрофии жировых клеток.

Учитывая, что хемокины вырабатываются не только в гипертрофированных адипоцитах, но также и самими макрофагами, инфильтрирующими жировую ткань, этот процесс приобретает характер «порочного круга», который, вероятно, поддерживается и усугубляется еще сильнее в присутствии высоких концентраций гомоцистеина [17, 19].

НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СТРУКТУРЕ ОЖИРЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

В 2004 году Trayhurn и Wood впервые выдвинули идею гипоксии белой жировой ткани (WAT), связанной с ожирением, как виновника дисфункции жировой ткани. С тех пор был проведен ряд исследований, и на данный момент существует много дискуссий о причине дисфункции жировой ткани на фоне ее гипоксии. Эти дисфункции предлагаются

в качестве основной причины развития провоспалительного фенотипа жировой ткани, несмотря на ограниченные данные исследований на людях [20].

Гипергомоцистеинемия может служить дополнительным провоцирующим фактором в развитии гипоксии через механизмы возникновения дисфункции эндотелия сосудов. В множестве публикаций встречается коррелирование высоких концентраций гомоцистеина в плазме крови с различными патологиями сосудистого тракта, а также представлены исследования различных механизмов гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Так, например, есть данные, что гипергомоцистеинемия противодействует сосудорасширяющим свойствам оксида азота (NO) путем образования S-нитрозогомоцистеина, что способствует поддержанию и индукции патологии эндотелия. [21]. В других источниках указано, что гомоцистеин запускает пролиферацию гладкомышечных клеток и усиливает синтез коллагена, что приводит к утолщению интимы и гипертрофии миоцитов. В условиях ГГц повышается также накопление активных форм кислорода, и, как следствие, происходит повреждение клеток эндотелия [22]. В условиях гипергомоцистеинемии также подавляется синтез глутатиона, в результате чего также повышается накопление активных форм кислорода и запускается механизм повреждения эндотелия [6, 22].

Совокупность перечисленных выше процессов в итоге приводит к развитию дисфункции эндотелия, нарушению микроциркуляции и к гипоксии, в условиях которой происходит экспрессия чувствительных к гипоксии генов, что провоцирует привлечение иммунных клеток и развитие аспетического воспаления жировой ткани [18, 20].

Кроме того, непосредственно повреждая эндотелий, гомоцистеин способствует высвобождению цитокинов и других факторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др.), что также поддерживает воспаление в жировой ткани [22]. При этом в условиях воспаления усиливаются процессы ангиогенеза, которые протекают очень активно, что впоследствии может также приводить к эндотелиальной дисфункции. Прослеживается тенденция к формированию еще одного порочного круга.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ОЖИРЕНИЯ

Инсулинорезистентность (ИР) положительно коррелирует с гипергомоцистеинемией во многих исследованиях. В большинстве своем эта взаимосвязь объясняется нарушением функции печени на фоне высоких концентраций инсулина в крови (например, при НАБЖП, которая будет рассмотрена далее). Однако существует гипотеза, что гипергомоцистеинемия является фактором развития ИР.

Данная теория подтверждается в исследованиях на животных. Например, J. Golbahar и соавт. провели исследование на двух группах самцов крыс (тестовой группе ежедневно вводили гомоцистеин с питьевой водой, контрольная группа не получала гомоцистеин), направленное на подтверждение гипотезы о том, что гипергомоцистеинемия может вызывать гиперинсулинемию, приводящую к резистентности к инсулину у крыс. В ходе исследования оценивалась концентрация глюкозы, инсулина и общего гомоцистеина в плазме, а также пероральные тесты на толерантность к глюкозе в контрольной и тестовых группах до и после 50 дней исследования. По результатам проведенной работы средний уровень инсулина в плазме натощак был значительно выше в подопытной группе, тогда как среднее соотношение глюкоза/инсулин было значительно ниже у подопытных крыс, чем в контрольной группе. Кроме того, средний индекс инсулинорезистентности по оценке гомеостаза был значительно выше у подопытных крыс, однако средний уровень глюкозы в плазме достоверно не отличался. Наряду с этим результаты пероральных тестов на толерантность к глюкозе показали развитие резистентности к инсулину у подопытных крыс после 50-дневного введения гомоцистеина [23].

Гомоцистеин, являющийся сильным провоспалительным агентом, провоцирует высвобождение большого количества цитокинов, в том числе ФНО α и ИЛ-6. Они, в свою очередь, могут активировать инсулиновый рецептор, но в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилировании тирозина, цитокины активируют серинкиназу, соответственно, запускается фосфорилирование другой аминокислоты — серина, в том числе и в субстрате инсулинового рецептора (СИР-1). Этот процесс инактивирует СИР-1 или приводит к его разрушению, блокируя фосфорилирование тирозина и в рецепторе инсулина, и в СИР-1, в результате чего нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и характерные для инсулина действия. Таким образом развивается инсулинорезистентность.

Однако ФНО α стимулирует развитие инсулинорезистентности и другим механизмом. Он способствует увеличению в крови свободных жирных кислот, и это еще один путь для развития инсулинорезистентности, причем во многих тканях [17].

Также посредством повышения концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) гомоцистеин, вероятно, может приводить к усилению экспрессии и секреции резистина. Резистин — пептидный гормон, главным образом секретируемый жировой тканью. Его эффекты играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и диабета, ассоциированных с ожирением [10].

Кроме того, гипергомоцистеинемия провоцирует воспаление в жировой ткани, как уже было представлено выше, что через секрецию адипонектинов и медиаторов воспаления (лептин, ФНО α , адипонектин, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) может способствовать развитию ИР [17, 18].

ИР, в свою очередь, ведет к снижению синтеза оксида азота и простациклина и повышает синтез вазоконстрикторов — это ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, роль которой в формировании асептического воспаления жировой ткани была описана в прошлом разделе. Прослеживается формирование еще одного порочного круга [24].

На данный момент также существует теория первичного ожирения, возникающего на фоне гиперинсулинемии крови и инсулинорезистентности тканей организма — так называемая эндокринная (углеводно-инсулиновая) модель ожирения. В ее основе лежит снижение липолиза и бета-окисления в митохондриях на фоне высоких уровней инсулина в крови, что впоследствии ведет к дефициту энергии, в результате чего развивается мышечная слабость на фоне повышенного аппетита, и, как следствие, увеличение массы тела. [24, 25]. Если теория о гипергомоцистеинемии как о факторе риска развития инсулинорезистентности верна, то вероятно, что Гц через этот механизм может приводить к увеличению индекса массы тела. Однако на текущий момент нет научных данных, подтверждающих эту гипотезу, и требуется дополнительное изучение данного вопроса.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

За последнее время возрос интерес к положительной взаимосвязи между гомоцистеином и распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [26]. С одной стороны, гомоцистеин вырабатывается и катаболизируется в печени. Вполне вероятно, что при поражении печени могут возникать изменения уровня гомоцистеина в сыворотке. Так, например, одним из вероятных механизмов ГГц является нарушение транссульфирования гомоцистеина на фоне негативного действия высоких концентраций инсулина при ИР. Ухудшение функции печени при ожирении за счет стеатоза приводит к снижению активности ферментативных систем, что замедляет метаболизм гомоцистеина и способствует возникновению гипергомоцистеинемии [10].

С другой стороны, по данным зарубежных исследований, существует предположение, что Гц независимо может способствовать прогрессированию повреждения печени. Так, в исследовании 2016 года L. Yao и соавт. обнаружили, что гипер-

гомоцистеинемия может способствовать стеатозу печени у мышей за счет активации пути арил-углеводородного рецептора. Согласно нескольким экспериментальным исследованиям, накопление липидов в печени индуцировалось на различных моделях гипергомоцистеинемии в исследовании НАЖБП в педиатрической практике. В 2014 году A. Pastore и соавт. обнаружили, что уровень гомоцистеина сильно коррелирует с тяжестью повреждения печени. Эти исследования показывают, что повышение гомоцистеина в крови связано с прогрессированием НАЖБП [27].

Патогенез НАЖБП включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и ИР: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление и изменение секреции адипоцитокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени. Следует отметить, что ИР рассматривается как самостоятельный фактор, который способен определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с ИР печени, жировой и мышечной ткани. Так, например, при развитии метаболического ожирения с нормальным весом (*metabolically obese but normal weight* — MONW) отмечается наличие у таких пациентов системной резистентности к инсулину. В свете хорошо известной связи НАЖБП и инсулинорезистентности (ИР) НАЖБП без ожирения может рассматриваться как «печеночный» фенотип MONW [28].

Гомоцистеин, как было рассмотрено ранее, вероятно, играет не последнюю роль в развитии ИР, и через описанные механизмы теоретически может участвовать в патогенезе НАЖБП. Однако достоверных данных, подтверждающих данную теорию, на текущий момент не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не вызывает сомнения, что существуют общие пути метаболизма с участием гомоцистеина, которые приводят к формированию / поддержанию / прогрессированию АГ при ожирении и связанных с ним коморбидных состояниях. Однако для формирования единой теории данных недостаточно. Существует потребность расширения лабораторной практики определения Гц для сбора дополнительной статистической информации по корреляции его уровня с ожирением и иными состояниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Э.В. Метаболический синдром: патогенез, критерии диагностики и лечение. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2019; 2: 3–9. DOI: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9.
2. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В. и др. Морфофункциональные изменения сердца при ожирении. Главврач Юга России. 2023; 2(88): 17–8.
3. Mukhamedova N.H., Shukurova U.P., Sobirova M.R. Especially changes homocysteine in women of childbearing age with metabolic syndrome. European science. 2021; 1(57): 57–60.
4. Архипкина Т.Л., Любимова Л.П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Журнал Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3(10): 24–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028.
5. Евдокимова Н.В. Риск артериальной гипертензии у детей различного возраста с ожирением. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(4): 55–8.
6. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования. 2022; 1: 44–59.
7. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; 4(5): 135.
8. Ибрагимов Б.Ф., Ибрагимова Н.С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин. International scientific review. 2020; LXVI: 111–3.
9. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний. The Scientific Heritage. 2020; 50: 29–35.
10. Пчелин И.Ю., Маршалко Д.В., Шишкин А.Н. и др. Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением. Кардиология в Беларуси. 2019; 11(5): 744–55.
11. Paganelli F., Mottola G., Fromonot J. et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1690. DOI: 10.3390/ijms22041690.
12. Наумов А.В., Данильчик И.В., Сарана Ю.В. Три пути реметилирования гомоцистеина. Журнал ГрГМУ. 2016; 2(54): 27–32.
13. Лукша А.В. Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией. Вестник ВГМУ. 2023; 22(1): 67–75. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.1.67.
14. Сабирова А.В., Волосников Д.К., Долинина А.Ф. и др. Гомоцистеинемия — маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста. Педиатрический вестник Южного Урала. 2021; 1: 57–67.
15. Дорохов Н.А., Трофимова А.В., Скударнов Е.В. и др. Изменение показателей гемостаза и гомоцистеина на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(4): 343.
16. Wang J., You D., Wang H. et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. J Evid Based Med. 2021; 14(3): 208–17. DOI: 10.1111/jebm.12412.
17. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? Медицинский вестник Юга России. 2020; 11(4): 6–23. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.
18. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г. и др. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017; 9(1): 21–7.
19. Wang G., Siow Y.L. Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF-kappaB in THP-1 macrophages. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280(6): H2840–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2840.
20. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function. Adipocyte. 2014; 3(1): 75–80. DOI: 10.4161/adip.27114.
21. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R. et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. Nutr. Metab. 2017; 14: 78.
22. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиаль-

ной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1. Доступен по: <https://science-education.ru/pdf/2019/1/28530> (дата обращения 15.06.2023).

23. Golbahar J., Aminzadeh M.A., Kassab S.E., Omrani G.R. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76: 1–5. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
24. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17(1): 48–55. DOI: 10.14341/omet9759.
25. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(4): 59–68. DOI: 10.14341/probl13090.
26. Won B.Y., Park K.C., Lee S.H. et al. Sex Difference in the Association between Serum Homocysteine Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Fam Med*. 2016; 37(4): 242–7. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.4.242.
27. Yao L., Wang C., Zhang X. et al. Hyperhomocysteinemia activates the aryl hydrocarbon receptor/CD36 pathway to promote hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2016; 64(1): 92–105. DOI: 10.1002/hep.28518.
28. Бугаев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017; 89(12): 226–32. DOI: 10.17116/terarkh20178912226-232.
- in polycystic ovary syndrome]. *Zhurnal Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 3(10): 24–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028. (In Russian).
5. Yevdokimova N.V. Risk arterial'noy gipertenzii u detey razlichnogo vozrasta s ozhireniyem. [The risk of arterial hypertension in children of different ages with obesity]. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(4): 55–8. (In Russian).
6. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V. i dr. Rol' narusheniy obmena gomotsistei-na v patologicheskikh protsessakh. [The role of homocysteine metabolism disorders in pathological processes]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2022; 1: 44–59. (In Russian).
7. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. *University Therapeutic Journal*. 2022; 4(S): 135.
8. Ibragimov B.F., Ibragimova N.S. Rol' gomotsisteina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov u zhenshchin. International scientific review. [The role of homocysteine in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome in women]. *International scientific review*. 2020; LXVI: 111–3. (In Russian).
9. Murkamilov I.T., Aytbayev K.A., Fomin V.V. i dr. Gomotsistein i risk nefrotse-rebrovaskulyarnykh zabolevaniy. [Homocysteine and the risk of nephrocerebrovascular diseases]. *The Scientific Heritage*. 2020; 50: 29–35. (In Russian).
10. Pchelin I.Yu., Marshalko D.V., Shishkin A.N. i dr. Faktory, assotsiirovannyye s gipergomotsisteinemiyei, u patsiyentov s abdominal'nym ozhireniyem. [Factors associated with hyperhomocysteinemia in patients with abdominal obesity]. *Kardiologiya v Belarusi*. 2019; 11(5): 744–55. (In Russian).
11. Paganelli F., Mottola G., Fromont J. et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1690. DOI: 10.3390/ijms22041690.
12. Naumov A.V., Danil'chik I.V., Sarana Yu.V. Tri puti remetirovaniya gomotsisteina. [Three pathways of homocysteine remethylation]. *Zhurnal GrGMU*. 2016; 2(54): 27–32. (In Russian).
13. Luksha A.V. Assotsiatsiya polimorfizmov A1298S i S677T gena MTHFR i uroven' gomotsisteina u detey s arterial'noy gipertenziyey. [Association of polymorphisms A1298C and C677T of the MTHFR gene and homocysteine levels in children with arterial hypertension]. *Vestnik VGMU*. 2023; 22(1): 67–75. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.1.67. (In Russian).
14. Sabirova A.V., Volosnikov D.K., Dolinina A.F. i dr. Gomotsisteinemiya — marker mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy detskogo vozrasta. [Homocysteinemia is a marker of multifactorial diseases of childhood]. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala*. 2021; 1: 57–67. (In Russian).

REFERENCES

1. Arkhipova E.V. Metabolicheskiy sindrom: patogeneza, kriterii diagnostiki i lecheniye. [Metabolic syndrome: pathogenesis, diagnostic criteria and treatment]. *Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya*. 2019; 2: 3–9. DOI: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9. (In Russian).
2. Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V. i dr. Morfofunktsional'nyye izmeneniya serdtsa pri ozhireнии. [Morphofunctional changes in the heart in obesity]. *Glavvrach Yuga Rossii*. 2023; 2(88): 17–8. (In Russian).
3. Mukhamedova N.H., Shukurova U.P., Sobirova M.R. Especially changes homocysteine in women of childbearing age with metabolic syndrome. *European science*. 2021; 1(57): 57–60.
4. Arkhipkina T.L., Lyubimova L.P. Gipergomotsisteinemiya, disfunktsiya endoteliya i ikh svyazi s polovymi steroidami pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. [Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relationship with sex steroids

15. Dorokhov N.A., Trofimova A.V., Skudarnov Ye.V. i dr. Izmeneniye pokazateley gemo-staza i gomo-tsisteina na fone displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [Changes in hemostasis and homocysteine indices against the background of connective tissue dysplasia in children]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66(4): 343. (In Russian).
16. Wang J., You D., Wang H. et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. J Evid Based Med. 2021; 14(3): 208–17. DOI: 10.1111/jebm.12412.
17. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Ozhireniye = vospaleniye. Patogenez. Chem eto grozit muzhchinam? [Obesity = inflammation. Pathogenesis. What does this mean for men?]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2020; 11(4): 6–23. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23. (In Russian).
18. Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Il'yashevich I.G. i dr. Epidemiologiya, sotsial'nyye aspekty i patogenez ozhireniya. [Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2017; 9(1): 21–7. (In Russian).
19. Wang G., Siow Y.L. Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF-kappaB in THP-1 macrophages. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280(6): H2840–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2840.
20. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function. Adipocyte. 2014; 3(1): 75–80. DOI: 10.4161/adip.27114.
21. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R. et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. Nutr. Metab. 2017; 14: 78.
22. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Molekulyarnyye markery endotelial'noy disfunktsii. [Molecular markers of endothelial dysfunction]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 1. Dostupen po: <https://science-education.ru/pdf/2019/1/28530> (data obrashcheniya 15.06.2023). (In Russian).
23. Golbahar J., Aminzadeh M.A., Kassab S.E., Omrani G.R. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. Diabetes Res. Clin. Pract. 2007; 76: 1–5. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
24. Lavrenova Ye.A., Drapkina O.M. Insulinorezistentnost' pri ozhireнии: prichiny i posledstviya. [Insulin resistance in obesity: causes and consequences]. Ozhireniye i metabolism. 2020; 17(1): 48–55. DOI: 10.14341/omet9759. (In Russian).
25. Martyushev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savitskaya N.G. Dve modeli razvitiya insulinorezistentnosti i strategiya bor'by s vozrastzavisimymi zabo-levaniyami: obzor literatury. [Two models of the development of insulin resistance and a strategy to combat age-related diseases: a review of the literature]. Problemy Endokrinologii. 2022; 68(4): 59–68. DOI: 10.14341/probl13090. (In Russian).
26. Won B.Y., Park K.C., Lee S.H. et al. Sex Difference in the Association between Serum Homocysteine Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Korean J Fam Med. 2016; 37(4): 242–7. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.4.242.
27. Yao L., Wang C., Zhang X. et al. Hyperhomocysteinemia activates the aryl hydrocarbon receptor/CD36 pathway to promote hepatic steatosis in mice. Hepatology. 2016; 64(1): 92–105. DOI: 10.1002/hep.28518.
28. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni bez ozhireniya: problema, ozhidayushchaya resheniya. [Non-alcoholic fatty liver disease without obesity: a problem awaiting solution]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(12): 226–32. DOI: 10.17116/terarkh20178912226-232. (In Russian).

УДК 577.161.2+611.2+612.2+616.24-007.151+577.112

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.58.69.005

ЛЕГКИЕ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ

© Наталия Николаевна Смирнова, Наталья Борисовна Куприенко,
Татьяна Ивановна Никольская, Александр Зиновьевич Печиборщ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
кафедра педиатрии. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285 SPIN: 4518-0640

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Никольская Т.И., Печиборщ А.З. Легкие как мишень для витамина D и фосфатонин // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.69.005>

Поступила: 25.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Ось «витамин D — фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF23) — белок klotho» играет важную роль в онтогенезе и функционировании дыхательной системы. Приведены доказательства связи витамина D с фосфатонинами — комплексом фосфатурических субстанций, стимулирующим вывод фосфатов через почки. Рецептор витамина D (ВДР) на моделях животных обнаружен практически во всех типах клеток легкого. В клетках эпителия дыхательных путей существует не только ВДР, но и ферменты, осуществляющие активацию и деградацию его метаболитов. Доказано участие витамина D и основных компонентов комплекса фосфатонин в воспалительных заболеваниях дыхательной системы. Изучение действий системы «1,25(OH)₂ — FGF23 — белок klotho» и возможностей управления этой системой является ключом к разработке новых терапевтических вмешательств в пульмонологии.

Ключевые слова: витамин D; дыхательная система; фактор роста фибробластов — FGF; белок klotho; фосфатонины.

LUNGS AS A TARGET FOR VITAMIN D AND PHOSPHATONINES

© Natalia N. Smirnova, Natalia B. Kuprienko, Tatiana I. Nikolskaya,
Aleksandr Z. Pechiborshch

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Pediatrics. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:

Natalia N. Smirnova — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Pediatrics.
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0581-7285 SPIN: 4518-0640

For citation: Smirnova NN, Kuprienko NB, Nikolskaya TI, Pechiborshch AZ. Lungs as a target for vitamin D and phosphatonines. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):47–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.69.005>

Received: 25.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Vitamin D axis — fibroblast growth factor 23 (FGF23) — the klotho protein plays an important role in ontogenesis and functioning of the respiratory system. There is evidence of the connection of vitamin D with phosphatonines — a complex of phosphatic substances that stimulates the withdrawal of phosphates through the kidneys. Vitamin D receptor (NDR) found in animal models in virtually all lung cell types. In cells of the airway epithelium, there is not only HDR, but also enzymes that activate and degrade its metabolites. The involvement of vitamin D and the main components of the phosphatonin complex in inflammatory diseases of the respiratory system has been proven. Studying the actions of the 1,25(OH)₂ — FRF23 — protein klotho system and the control capabilities of this system is key to the development of new therapeutic interventions in pulmonology.

Key words: vitamin D; respiratory system; fibroblast growth factor — FGF; klotho protein; phosphatonins.

Витамин D в основном участвует в поддержании гомеостаза фосфора и кальция. Тем не менее современные исследования выявили влияние витамина D на ряд клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, заживление ран, восстановление и регуляторные системы, иммунитет и воспаление. Известно, что активный метаболит витамина D, 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2$), способствует целостности слизистого барьера, уничтожает патогены (посредством индукции антимикробных пептидов) и модулирует воспаление и иммунные реакции.

Ось «витамин D — фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF23) — белок klotho» хорошо известна своей ролью в поддержании гомеостаза фосфора и кальция [1]. Слизистая оболочка дыхательных путей является важным местом локального синтеза, деградации и передачи сигналов $1,25(\text{OH})_2$. Экспрессия рецептора витамина D различными типами клеток в легких и тот факт, что эти клетки реагируют на витамин D или могут локально продуцировать витамин D, доказывает, что легкое представляет собой мишень для действия витамина D [2]. Дефицит витамина D связан с различными заболеваниями, в том числе с хроническими воспалительными заболеваниями легких, включая астму, муковисцидоз и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [3–5]. Исследования на модели животных показали, что дефицит материнского витамина D может ухудшать развитие, структуру и функцию легких у потомства; предполагается, что уровни $25(\text{OH})\text{D}$ в материнской сыворотке важны для здорового развития легких плода. Это может быть актуально, поскольку были обнаружены связи между более низкой функцией легких у детей и развитием ХОБЛ в более позднем возрасте [6]. Кроме того, циркулирующий $25(\text{OH})\text{D}$ в организме матери влияет на микробиоту кишечника и, следовательно, может косвенно модулировать иммунные ответы в легком через ось кишечник–легкое [7]. Эти наблюдения свидетельствуют о важной роли витамина D во время созревания легких у плода и детей и указывают на то, что достаточные уровни $25(\text{OH})\text{D}$ могут способствовать защите от развития детской астмы и, возможно, ХОБЛ в старшем возрасте.

В 1994 г. было описано существование комплекса фосфатурических факторов (фосфатонинов), вызывающих потерю фосфатов почками. Известные в настоящее время фосфатонины включают фактор роста фибробластов (FGF23), матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE), секретируемый белок 4, родственный frizzled (sFRP4), и фактор роста фибробластов 7 (FGF7) [8]. Доказаны тесные связи и взаимное влияние фосфатонинов и витамина D. Интенсивно изучается роль этих метаболитов в

патогенезе ряда заболеваний, прежде всего почек, сердечно-сосудистой системы и легких.

Комплекс фосфатурических протеинов — *фосфатонины* — понижает баланс фосфатов посредством прямого ингибирования их реабсорбции в проксимальных канальцах и косвенно через подавление продукции $1,25(\text{OH})_2$ в почках. Из четырех компонентов, включенных в группу фосфатонинов, лучше всего изучен FGF23.

FGF23 преимущественно экспрессируется в костях (остеоциты и остеобласты). Продукция FGF23 стимулируется множеством факторов, включая высокие уровни фосфатов в пище или сыворотке, паратиреоидный гормон (ПТГ), $1,25(\text{OH})_2$, кальций, дефицит железа, эритропоэтин, метаболический ацидоз и воспалительные цитокины. Влияние FGF23 на баланс фосфора требует ко-рецептора α -klotho, который в основном образуется в почках и паращитовидной железе. В почках klotho экспрессируется в дистальных и в меньшем количестве в проксимальных канальцах. α -klotho представляет собой трансмембранный белок, существующий в связанной с мембраной форме и действующий как ко-рецептор для FGF23, а также в виде секретируемой растворимой формы, обнаруживаемой в крови, которая оказывает эндокринные и паракринные действия в отдаленных органах [9]. Избыток FGF23 вызывает гипофосфатемию за счет снижения транспортной активности NaPi и подавления выработки $1,25(\text{OH})_2$, тогда как дефицит FGF23 вызывает гиперфосфатемию и повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2$. α -klotho функционирует как ко-рецептор для FGF23; его выработка увеличивается в ответ на повышение уровня $1,25(\text{OH})_2$. Этот белок вызывает фосфатурию ингибированием почечного транспортера NaPi-IIa [10]. Функция фактора роста фибробластов FGF23 многогранна за пределами его канонической функции регулятора минерального метаболизма. FGF23 вовлечен в патогенез ряда заболеваний, включая хронические осложнения, связанные с заболеваниями почек, сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, связанные с ожирением [11]. Наличие четырех изоформ рецептора FGF в легких и способность FGF23 стимулировать легочные клетки подтверждают концепцию, что легкое является мишенью для FGF23, тогда как вклад klotho еще предстоит уточнить [12].

Внеклеточный матриксный фосфогликопротеин MEPE при внутрибрюшинном введении вызывает у мышей гиперфосфатурию и гипофосфатемию. MEPE ингибирует поглощение фосфатов эпителиальными клетками проксимальных канальцев человека *in vitro*. Кроме того, MEPE тормозит минерализацию костей *in vitro*. У мышей с нулевым MEPE наблюдается повышенная минерализация костей [13].

В экспериментах на опоссумах показано, что *секретируемый белок 4, родственник Frizzled (sFRP4)*, ингибирует натрийзависимый транспорт фосфатов за счет снижения содержания NaPi-2a в мембране щеточной каймы проксимальных канальцев и на поверхности эпителиальных клеток почек. В целом, хотя sFRP4 резко изменяет перенос фосфатов в почках и, возможно, физиологию $1,25(\text{OH})_2$, большинство данных показывают, что он играет незначительную роль в регуляции гомеостаза фосфатов [14].

Фактор роста фибробластов 7 (FGF7) снижает натрийзависимый транспорт фосфатов в эпителиальных клетках почек опоссума и усиливает фосфатурию у крыс. Недавнее исследование показало, что низкие уровни FGF7 в сыворотке наблюдались у детей с гипофосфатазией и гиперфосфатемией [15].

ВИТАМИН D И ФОСФАТОНИНЫ В КЛЕТКАХ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Наличие рецептора витамина D (ВДР) на моделях животных удается обнаружить уже на последних сроках беременности и после рождения практически во всех типах клеток легкого — на эпителиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей, на альвеолярных клетках 2-го типа, на альвеолярных макрофагах, на фибробластах, а также на клетках крови, включая нейтрофилы, моноциты, NK-клетки, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки [16]. Недавно было показано, что ВДР локализуется в апикальных эпителиальных клетках бронхов и полностью отсутствуют в базальных

клетках эпителия и в эндотелиальных клетках сосудов [17]. В исследованиях установлено влияние генетических полиморфизмов ВДР (BsmI, FokI, TaqI, ApaI) на риск развития и течение хронических аллергических заболеваний легких и ХОБЛ. Вместе с тем изучение фенотипического влияния полиморфизма FokI гена *VDR* на течение хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей не показало статистически значимой связи [18].

Благодаря присутствию фермента CYP27B1 происходит синтез активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2$) в эпителиальных клетках дыхательных путей, в стимулированных макрофагах, а также в В-лимфоцитах. Ограничение эндогенного образования $1,25(\text{OH})_2$, очевидно, осуществляется благодаря присутствию в некоторых клетках фермента CYP24A2, переводящего активную форму витамина D в неактивную. CYP24A2 обнаружен в альвеолярных клетках 2-го типа, в эпителиальных клетках дыхательных путей; его неактивная форма выявлена в альвеолярных макрофагах [12].

FGF23 экспрессируется в легочной ткани взрослых мышей и человека [19, 20], хотя типы клеток, образующих FGF23, еще не определены. Нет единого мнения о присутствии α -klotho в легочной ткани. У людей этот белок распределяется вдоль эпителия дыхательных путей [21]. Недавнее исследование с использованием специфических антител показало, что легкие не экспрессируют эндогенно нативный белок α -klotho, а получают его из кровотока [22].

Имеющиеся на данный момент сведения о характере влияния витамина D, FGF23 и α -klotho на

Таблица 1. Роль витамина D, FGF23 и α -klotho в различных процессах, связанных с легкими (адаптировано из [16])

Процесс	Витамин D	FGF23	α -klotho
Развитие легкого во внутриутробном периоде	Созревание легких	Структурная целостность	Структурная целостность. «Антистарение»
Врожденный/адаптивный иммунитет	Положительная модуляция	Неизвестно	Неизвестно
Инфекционное заболевание	Влияние на фагоцитоз. Антибактериальное. Противовирусное. Стимуляция выработки кателицидина (антимикробная защита)	Неизвестно	Неизвестно
Воспаление	Противовоспалительное	Провоспалительное	Противовоспалительное
Окислительный стресс	Антиоксидант	Нет воздействия	Антиоксидант
Ремоделирование/повреждение	Антифибротическое. Антипролиферативное. Антипротеазное	Антифибротическое	Антифибротическое
Эпителиальный барьер	Поддержание целостности	Неизвестно	Неизвестно

различные процессы в легких представлены в таблице 1.

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ В РАЗВИТИИ ЛЕГКИХ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Организм плода не вырабатывает 25(OH). 25(OH) проходит через плаценту. Плацента поглощает 25(OH) эндцитозом. Важным компонентом кальциевого гомеостаза во время беременности является кальцитонин. Он способствует транскрипции гена *CYP27B1* и, следовательно, может быть ключевым фактором, определяющим плацентарный метаболизм витамина D. В плаценте происходит трансформация 25(OH) как в неактивный 24,25-дигидроксивитамин D₃, так и в активный 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂) с последующим высвобождением этих метаболитов как в материнскую, так и в фетальную циркуляцию [23]. Обеспечение плода витамином D зависит от функции плаценты, а не только от витамина D-статуса материнского организма.

Перенос 25(OH) через плаценту в основном происходит в течение последнего триместра, а это означает, что недоношенные дети особенно подвержены риску дефицита витамина D.

В настоящее время изучается влияние низкого уровня витамина D у матери во время беременности на развитие и созревание легких плода, а также на предрасположенность к легочным заболеваниям в постнатальный период. Этот вопрос очень актуален, учитывая, что гиповитаминоз D часто встречается у беременных женщин и новорожденных.

Наличие ВДР в легких плода в течение последней четверти беременности и активация регуляторных ферментов витамина D непосредственно перед рождением подтверждают потенциальную роль витамина D на поздней стадии нормального развития легких плода [24]. Появление ВДР во время гестации совпадает со временем начала дифференцировки пневмоцитов 2-го типа и начала секреции сурфактанта, типичных признаков созревания легких. Исследования *in vitro* на культурах легкого плода крысы и свежевыделенных клетках показали, что экзогенный 1,25(OH)₂ ускоряет функциональное созревание пневмоцитов 2-го типа за счет снижения в них содержания гликогена и увеличения синтеза и секреции сурфактанта. Альвеолярные клетки 2-го типа фактически идентифицированы как специфические мишени для 1,25(OH)₂ во время созревания легких плода, поскольку эти клетки реагировали на экзогенный 1,25(OH)₂ путем повышения экспрессии ВДР. Фибробласты легких плода не экспрессируют ВДР, но они способны превращать 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂, в отличие от альвеолярных клеток 2-го типа [12].

Несколько исследований показали, что дефицит витамина D у матери во время беременности свя-

зан с постнатальным нарушением функции легких после рождения ребенка [25], в частности с повышенным риском развития астмы. Более того, у доношенных детей было показано, что низкие уровни 25-гидроксивитамина D в пуповинной крови связаны с увеличением частоты респираторных инфекций в младенчестве [26]. Однако эти данные требуют проверки. Связь между назначением витамина D при беременности и риском развития бронхиальной астмы у рожденных детей не подтвердилась при наблюдении в течение 6 лет [27]. В исследовании, посвященном определению связи уровня витамина D с эндогенными микробными пептидами (кателицидин LL-37 и HBD-2) при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, показано, что низкая концентрация витамина D может быть связана с врожденной пневмонией. Уровень витамина D может прогнозировать также необходимость искусственной вентиляции легких и продолжительность госпитализации при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных [28].

Неизвестно, могут ли легкие плода быть мишенью для FGF23. Однако экспериментальные данные не позволяют отрицать роль FGF23 и *klotho* в развитии легких. Действительно, у мышей с отсутствием FGF23 развивается эмфизема, которая появляется уже в возрасте 3 недель и напоминает эмфизему, обнаруженную в пожилой популяции, что согласуется с фенотипами преждевременного старения у этих мышей. Показано, что этот процесс частично опосредуется витамином D. Первые признаки эмфизематоза гомозиготного мутанта *klotho* (KL^{-/-}) у мышей начали появляться в возрасте 4 недель и прогрессировали с возрастом до преждевременной смерти в возрасте от 8 до 10 недель. В совокупности эти данные показывают, что FGF23 играет важную роль в преждевременном старении легких и что экспрессия гена *klotho* важна для поддержания целостности легких в постнатальном периоде жизни [12].

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ В ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Выработка биологически активного 1,25(OH)₂ жестко регулируется для сохранения оптимальных уровней кальция (Ca²⁺) и фосфата (PO₄²⁻ – PO₄²⁻) для минерализации костной ткани, тогда как в тканях слизистой оболочки локально продуцируемые (аутокринные) уровни 1,25(OH)₂ и передача сигналов могут быть повышены или снижены при воздействии медиаторов воспаления, патогенов или ингаляционных токсинов [29]. Это может быть важным, поскольку слизистая оболочка дыхательных путей пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких, постоянно подвергается воздействию этих факторов [30].

Противовоспалительное действие витамина D в легких доказано исследованиями *in vitro* на клетках, полученных из животных моделей и из лаважной жидкости человека. Под влиянием витамина D дендритные клетки, альвеолярные макрофаги, эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей, обработанные различными раздражителями, снижали продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные *in vivo* о роли витамина в качестве противовоспалительного средства в легких получены на животных моделях. Дефицит витамина D усугубляет и продлевает воспаление легких и увеличивает количество нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже после инокуляции *Aspergillus fumigatus* [31], а также при воздействии сигаретного дыма [32]. Представляются практически важными данные о том, что интратрахеальное введение витамина D у мышей оказывало более выраженный противовоспалительный эффект, чем пероральный прием [16].

Роль FGF23 в развитии воспаления легких и противовоспалительные свойства α-klotho отражены в немногочисленных исследованиях. Уровни FGF23 в плазме повышены при заболеваниях легких, характеризующихся хроническим воспалением, таких как муковисцидоз [33] и ХОБЛ [34].

У пациентов с ХОБЛ повышенный уровень FGF23 в плазме совпадал с высоким уровнем воспалительных цитокинов в легких и в плазме и положительно коррелировал с уровнями IL-6 в сыворотке. Однако уровни FGF23 не были связаны с тяжестью заболевания, что, по мнению авторов, объясняется своего рода «выгоранием», когда остаточная масса жизнеспособного легочного эпителия, служащая мишенью для действия FGF23/klotho, уменьшается. Таким образом, изменения соотношения FGF23/klotho могут служить маркером заболевания, но в меньшей степени — маркером его тяжести [35].

У пациентов с муковисцидозом повышенные уровни FGF23 в плазме сочетались с опосредованным TGF-β воспалением дыхательных путей. Провоспалительная роль FGF23 при заболеваниях легких может считаться доказанной; в отношении klotho появились данные о его противовоспалительном действии. В бронхиальных эпителиальных клетках пациентов с муковисцидозом сверхэкспрессия или добавка klotho была способна снижать секрецию IL-8, индуцированную TGF-β и FGF23. Блокада klotho в бронхиальных эпителиальных клетках приводила к усилению образования воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и MCP-1, что указывает на роль эндогенного klotho в воспалительном процессе бронхов человека [33].

Белок klotho оказывает защитное действие против хронического воспаления и, следовательно, может замедлять прогрессирование заболеваний

легких, характеризующихся хроническим воспалением. Это доказывается следующими фактами. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и с ХОБЛ уровни растворимого klotho в плазме снижены, а уровни FGF23 повышены [34]. Секретция α-klotho снижается после воздействия сигаретным дымом на клетки бронхиального эпителия, полученные от пациентов с ХОБЛ [21, 35]. Экспрессия α-klotho снижена в легких здоровых курильщиков по сравнению с некурящими [21], а также в первичных интерстициальных фибробластах легких у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [34]. Установлена достоверная связь между уровнем klotho в сыворотке крови (s-klotho) и хорошо известными биомаркерами воспаления — мочевой кислотой, С-реактивным белком, числом лейкоцитов и средним объемом тромбоцитов. Причем из четырех маркеров наиболее сильная корреляция оказалась между мочевой кислотой и s-klotho. Уровень s-klotho подразумевает общий воспалительный статус; следовательно, s-klotho служит потенциальным биомаркером, который обратно коррелирует с воспалительными состояниями [36].

Антибактериальные свойства витамина D были продемонстрированы в нескольких исследованиях, показавших его способность участвовать в уничтожении грамотрицательных бактерий (не типизируемых *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bordetella bronchiseptica*) в эпителиальных клетках дыхательных путей [37].

Витамин D может усиливать антимикробную защиту, стимулируя выработку антимикробных пептидов, таких как кателицидин (LL-37). Эти антимикробные пептиды содержат элемент, чувствительный к витамину D, в промоторной области своих генов и активируются при стимуляции витамином D. Несколько исследований *in vitro* подтвердили, что витамин D усиливает экспрессию кателицидина в бронхиальных эпителиальных клетках человека (NHBE, 16HBE), полученных от доноров и пациентов с ХОБЛ [38], а также в альвеолярных макрофагах курильщиков и некурящих [39]. Эти данные указывают на то, что бактериальная или вирусная инфекция в легочной ткани, вероятно, является потенциальной мишенью для витамина D, который может способствовать уничтожению патогенов и уменьшению воспалительной реакции. Не удалось найти исследований, отвечающих на вопрос, может ли инфекция в дыхательной системе быть мишенью для FGF23 или klotho.

Некоторые исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что витамин D может влиять на окислительный стресс в легких. В модели астмы у мышей продемонстрировано, что витамин D нормализует повышенный уровень малонового диальдегида и снижает активность супероксиддисмутазы и глута-

тиона до контрольных уровней, а также увеличивает уровни фактора 2, связанного с NF-E2 (Nrf2), — клеточного сенсора окислительного стресса, связанного с транскрипционной активацией генов элементов антиоксидантного ответа. Витамин D также уменьшает окислительное повреждение ДНК и регулирует клеточный апоптоз [40]. FGF23 сам по себе не участвует в защите от окислительного стресса, в отличие от α -klotho, который может напрямую защищать эпителиальные клетки легких человека (A459 и первичные альвеолярные клетки типа I) от окислительного повреждения и апоптоза, вызванных гипероксией и фосфотоксичностью, за счет снижения содержания липидов и белков [41].

Витамин D, вероятно, играет важную роль в поддержании целостности эпителиального барьера в легких. В бронхиальной эпителиальной клеточной линии 16HBE витамин D способен противодействовать индуцированному сигаретным дымом разрушению эпителиального барьера, препятствуя снижению трансэпителиального электрического сопротивления, повышению проницаемости и расщеплению E-кадгерина и β -катенина [42]. Интересно, что витамин D также увеличивает экспрессию регулятора трансмембранной проводимости в бронхиальных эпителиальных клетках человека при муковисцидозе. Этот эффект также наблюдался после местного введения витамина D *in vivo* путем интраназального введения мышам [43]. Может ли FGF23/klotho влиять на целостность эпителиального барьера легких — еще предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D необходим для развития дыхательной системы в период гестации. Действие витамина D на легкие в постнатальном периоде в основном благотворно и включает иммуномодулирующее, противовоспалительное, противоинфекционное и антиоксидантное действие, а также поддержание структуры дыхательных путей и целостности эпителиального барьера. Одним из аспектов, который еще недостаточно изучен, является способность некоторых клеток легких реагировать на экзогенный витамин D и/или локально продуцировать активный витамин D. Требуются дополнительные исследования, поскольку местное введение активного витамина D непосредственно в легкие могло бы усиливать положительные эффекты при патологии дыхательной системы.

Исследования *in vitro* и на животных показывают, что FGF23 действует как вредный агент, усиливая воспаление при различных хронических заболеваниях легких. Многие из этих эффектов уравновешиваются klotho, который явно защищает легкие от воспаления, окислительного стресса и апоптоза.

Изучение действий системы «1,25(OH)₂ — FGF23 — klotho» и возможностей управления этой системой является ключом к разработке новых терапевтических вмешательств в пульмонологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Portales-Castillo I., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 992666. DOI: 10.3389/fendo.2022.992666.
- Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus*. 2021; 512: e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
- Белых Н.А., Пизнюр И.В. Современные представления о роли витамина D в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8(4): 617–28. DOI: 10.23888/HMJ202084617-628.
- Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Влияние витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей. *Фарматека*. 2020; 27(14): 81–6. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.14.81-86. EDN LISQVX.
- Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Изменения показателей сывороточного 25(OH)D у детей с муковисцидозом. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств, Астрахань, 4–5 октября 2018 года. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет. 2018: 12–3. EDN YYLNJJ.

6. Bui D.S., Burgess J.A., Lowe A.J. et al. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 39–46. DOI: 10.1164/rccm.201606-1272OC.
7. Limketkai B.N., Mullin G.E., Limsui D., Parnan A.M. Role of Vitamin D in inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32: 337–45. DOI: 10.1177/0884533616674492.
8. Kritmetapak K., Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract*. 2023; 29(1): 69–79. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
9. Olauson H., Mencke R., Hillebrands J.L., Larsson T.E. Tissue expression and source of circulating αKlotho. *Bone*. 2017; 100: 19–35. DOI: 10.1016/j.bone.2017.03.043.
10. Ho B.B., Bergwitz C. FGF23 signaling and physiology. *J Mol Endocrinol*. 2021; 66: R23eR32.
11. Masanobu Kawai. The FGF23/Klotho axis in the regulation of mineral and metabolic homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 28(1): 55–67. DOI: 10.1515/hmbci-2015-006.
12. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBM R Plus*. 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
13. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol*. 2004; 183: R1eR9.
14. Kitrawee Kritmetapak, Rajiv Kumar Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocrine Practice journal homepage: www.endocrinepractice.org*, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.09.007>.
15. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D. et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone*. 2020; 134: 115300.
16. Gayan-Ramirez G., Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBM R Plus*. 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
17. Mathyssen C., Aelbrecht C., Serré J. et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients. *Respir Res*. 2020; 21(1): 137. DOI: 10.1186/s12931-020-01405-0.
18. Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Течение хронических заболеваний легких у детей в призме полиморфизма FokI гена VDR. *Фарматека*. 2020; 27(9): 81–5. DOI 10.18565/pharmateca.2020.9.81-85. EDN VESEEH.
19. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J*. 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
20. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
21. Gao W., Yuan C., Zhang J. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129: 1011–23.
22. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB Bio Advances*. 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
23. Ashley B. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH) vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *eLife*. 2022. DOI: 10.7554/eLife.71094.
24. Mandell E., Seedorf G.J., Ryan S. et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1α-hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309: L1018–26.
25. Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015; 135: e167–73.
26. Feng H., Xun P., Pike K. et al. In utero exposure to 25 hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1508–17.
27. Augusto A Litonjua, Vincent J Carey, Nancy Laranjo et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 525–33 DOI: 10.1056/NEJMoa1906137.
28. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Витамин Д и антимикробные пептиды при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021; 1: 13–9. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.13. EDN ASHTJU.
29. Britt RDJ., Faksh A., Vogel E.R. et al. Vitamin D attenuates cytokine-induced remodeling in human fetal airway smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 2015; 230: 1189–98. DOI: 10.1002/jcp.24953.
30. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB BioAdvances*. 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
31. Li P., Xu X., Cao E. et al. Vitamin D deficiency causes defective resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via aggravated and sustained inflammation. *PLoS One*. 2014; 9: e99805. DOI: 10.1371/journal.pone.0099805.
32. Heulens N., Korf H., Cielen N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *Respir Res*. 2015; 16: 110. DOI: 10.1186/s12931-015.

33. Krick S., Baumlin N., Aller S.P. et al. Klotho inhibits interleukin-8 secretion from cystic fibrosis airway epithelia. *Sci Rep.* 2017; 7: 14388. DOI: 10.1038/s41598-017-14811.
34. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
35. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
36. Shou-En Wu., Wei-Liang Chen Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states *Ann. Med.* 2022; 54(1): 1520–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2077428.
37. Chaeuk Chung, Prashanta Silwal, Insop Kim et al. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020; 20(2): e12. English. Published online Feb 11, 2020. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
38. Schrupf J.A., Amatngalim G.D., Veldkamp J.B. et al. Proinflammatory cytokines impair vitamin D-induced host defense in cultured airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 749–76. DOI: 10.1183/13993003.01009-2017.
39. Heulens N., Korf H., Mathysen C. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke exposed macrophages. *PLoS One.* 2016; 11: e0160482. DOI: 10.1371/journal.pone.0160482.
40. Wang Z., Zhang H., Sun X., Ren L. The protective role of vitamin D₃ in a murine model of asthma via the suppression of TGF-β/Smad signaling and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Mol Med Rep.* 2016; 14: 2389–96.
41. Ravikumar P., Ye J., Zhang J. et al. Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307: L566–75.
42. Zhang R., Zhao H., Dong H. et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ counteracts the effects of cigarette smoke in airway epithelial cells. *Cell Immunol.* 2015; 295: 137–14.
43. DiFranco K.M., Mulligan J.K., Sumal A.S., Diamond G. Induction of CFTR gene expression by 1,25(OH)₂ vitamin D₃, 25OH vitamin D₃, and vitamin D₃ in cultured human airway epithelial cells and in mouse airways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173: 323–32.
1. Portales-Castillo I., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 992666. DOI: 10.3389/fendo.2022.992666.
2. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus.* 2021; 512: e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
3. Belykh N.A., Piznyur I.V. Sovremennyye predstavleniya o roli vitamina D v patogeneze bronkhial'noy astmy u detey. [Modern ideas about the role of vitamin D in the pathogenesis of bronchial asthma in children]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2020; 8(4): 617–28. DOI: 10.23888/HMJ202084617-628. (In Russian).
4. Averina I.A., Sergiyenko D.F. Vliyaniye vitamina D na techeniye khronicheskikh zabolevaniy legkikh u detey. [The effect of vitamin D on the course of chronic lung diseases in children]. *Farmateka.* 2020; 27(14): 81–6. DOI 10.18565/pharmateca.2020.14.81-86. EDN LISQVX. (In Russian).
5. Averina I.A., Sergiyenko D.F. Izmeneniya pokazateley syvorotochnogo 25 (OH) D u detey s mukovistsidozom. [Changes in serum 25(OH)D levels in children with cystic fibrosis]. *Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny: materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv, Astrakhan', 4–5 oktyabrya 2018 goda. Astrakhan': Astrakhanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet.* 2018: 12–3. EDN YYLNJJ. (In Russian).
6. Bui D.S., Burgess J.A., Lowe A.J. et al. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 39–46. DOI: 10.1164/rccm.201606-1272OC.
7. Limketkai B.N., Mullin G.E., Limsui D., Parian A.M. Role of Vitamin D in inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32: 337–45. DOI: 10.1177/0884533616674492.
8. Kritmetapak K., Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract.* 2023; 29(1): 69–79. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
9. Olauson H., Mencke R., Hillebrands J.L., Larson T.E. Tissue expression and source of circulating αKlotho. *Bone.* 2017; 100: 19–35. DOI: 10.1016/j.bone.2017.03.043.
10. Ho B.B., Bergwitz C. FGF23 signaling and physiology. *J Mol Endocrinol.* 2021; 66: R23eR32.
11. Masanobu Kawai. The FGF23/Klotho axis in the regulation of mineral and metabolic homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 28(1): 55–67. DOI: 10.1515/hmbci-2015-006.
12. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus.* 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
13. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM peptides are elevated in X-linked rick-

REFERENCES

- ets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol.* 2004; 183: R1eR9.
14. Kittrawee Kritmetapak, Rajiv Kumar Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocrine Practice journal homepage: www.endocrinepractice.org*, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.09.007>.
 15. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D. et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone.* 2020; 134: 115300.
 16. Gayan-Ramirez G., Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBM R Plus.* 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
 17. Mathysen C., Aelbrecht C., Serré J. et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients. *Respir Res.* 2020; 21(1): 137. DOI: 10.1186/s12931-020-01405-0.
 18. Averina I.A., Sergiyenko D.F. *Techeniye khronicheskikh zabolevaniy legkikh u detey v prizme polimorfizma Fokl gena VDR.* [The course of chronic lung diseases in children in the prism of the Fokl polymorphism of the VDR gene]. *Farmateka.* 2020; 27(9): 81–5. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.81-85. EDN VESEEH. (In Russian).
 19. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
 20. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
 21. Gao W., Yuan C., Zhang J. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015; 129: 1011–23.
 22. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB Bio Advances.* 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
 23. Ashley B. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH) vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *eLife.* 2022. DOI: 10.7554/eLife.71094.
 24. Mandell E., Seedorf G.J., Ryan S. et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309: L1018–26.
 25. Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics.* 2015; 135: e167–73.
 26. Feng H., Xun P., Pike K. et al. In utero exposure to 25 hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1508–17.
 27. Augusto A Litonjua, Vincent J Carey, Nancy Laranjo et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 525–33 DOI: 10.1056/NEJMoa1906137.
 28. Zhuravleva L.N., Novikova V.I. Vitamin D i antimikrobynye peptidy pri vrozhdennoy pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh. [Vitamin D and antimicrobial peptides for congenital pneumonia in premature newborns]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2021; 1: 13–9. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.13. EDN ASHJTU. (In Russian).
 29. Britt RDJ., Faksh A., Vogel E.R. et al. Vitamin D attenuates cytokine-induced remodeling in human fetal airway smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 2015; 230: 1189–98. DOI: 10.1002/jcp.24953.
 30. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB BioAdvances.* 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
 31. Li P., Xu X., Cao E. et al. Vitamin D deficiency causes defective resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via aggravated and sustained inflammation. *PLoS One.* 2014; 9: e99805. DOI: 10.1371/journal.pone.0099805.
 32. Heulens N., Korf H., Cielen N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *Respir Res.* 2015; 16: 110. DOI: 10.1186/s12931-015.
 33. Krick S., Baumlin N., Aller S.P. et al. Klotho inhibits interleukin-8 secretion from cystic fibrosis airway epithelia. *Sci Rep.* 2017; 7: 14388. DOI: 10.1038/s41598-017-14811.
 34. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
 35. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
 36. Shou-En Wu., Wei-Liang Chen Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states *Ann Med.* 2022; 54(1): 1520–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2077428.
 37. Chaeuk Chung, Prashanta Silwal, Insop Kim et al. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020; 20(2): e12. English. Published online Feb 11, 2020. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
 38. Schrumph J.A., Amatngalim G.D., Veldkamp J.B. et al. Proinflammatory cytokines impair vita-

- min D-induced host defense in cultured airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 749–76. DOI: 10.1183/13993003.01009-2017.
39. Heulens N., Korf H., Mathysen C. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke exposed macrophages. *PLoS One.* 2016; 11: e0160482. DOI: 10.1371/journal.pone.0160482.
40. Wang Z., Zhang H., Sun X., Ren L. The protective role of vitamin D₃ in a murine model of asthma via the suppression of TGF- β /Smad signaling and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Mol Med Rep.* 2016; 14: 2389–96.
41. Ravikumar P., Ye J., Zhang J. et al. Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307: L566–75.
42. Zhang R., Zhao H., Dong H. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ counteracts the effects of cigarette smoke in airway epithelial cells. *Cell Immunol.* 2015; 295: 137–14.
43. DiFranco K.M., Mulligan J.K., Sumal A.S., Diamond G. Induction of CFTR gene expression by 1,25(OH)₂ vitamin D₃, 25OH vitamin D₃, and vitamin D₃ in cultured human airway epithelial cells and in mouse airways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173: 323–32.

УДК [616.329+616.33+616.34]-022.8+637.144.5+577.1

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Анна Юрьевна Трапезникова¹, Анастасия Григорьевна Васильева^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2² Детская клиническая больница. 191009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, 6**Контактная информация:**

Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.

E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Васильева А.Г. Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике (обзор литературы) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.55.28.006>**Поступила: 21.09.2023****Одобрена: 21.10.2023****Принята к печати: 11.12.2023**

Резюме. По статистике из всех видов атопий у детей первое место по распространенности занимает пищевая аллергия. В свою очередь коровье молоко — продукт питания, который чаще всего выступает аллергеном. Нередко одним из проявлений аллергии к белку коровьего молока становятся гастроинтестинальные заболевания. В настоящее время принято выделять следующие клинические формы гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока (БКМ): специфические IgE-опосредованные реакции и не-IgE-опосредованные, а также их сочетание — реакции смешанного типа. Однако в рутинной педиатрической практике не-IgE-опосредованные формы по-прежнему остаются плохо распознаваемыми. Это обусловлено многими факторами: разнообразие клинических проявлений, отсутствие достоверных методов лабораторной диагностики, неочевидная ассоциация со временем и причинно-следственной связью с аллергеном. В статье отражены современные взгляды на особенности клинического течения и диагностики гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока.

Ключевые слова: дети; эзофагит; гастрит; энтероколит; проктоколит; аллергия к белку коровьего молока.

FEATURES OF GASTROINTESTINAL PATHOLOGY INDUCED BY ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN PEDIATRIC PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

© Anna Yu. Trapeznikova¹, Anastasia G. Vasilyeva^{1, 2}¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100² Children's Clinical Hospital. Komsomol st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 191009**Contact information:**

Anna Yu. Trapeznikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

For citation: Trapeznikova AY, Vasilyeva AG. Features of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein in pediatric practice (literature review). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):57-64. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.55.28.006>**Received: 21.09.2023****Revised: 21.10.2023****Accepted: 11.12.2023**

Abstract. According to statistics from all types of atopy in children, food allergies occupy the first place in terms of prevalence. In turn, cow's milk is a food product that most often acts as an allergen. Not rarely, gastrointestinal diseases become one of the manifestations of allergy to cow's milk protein. Currently, it is customary to distinguish the following clinical forms of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein: specific IgE-mediated reactions and non-IgE-mediated reactions, as well as their combination — mixed-type reactions. In routine pediatric practice, however, non-IgE-mediated forms still remain poorly recognized. This is due to

a variety of factors: a variety of clinical manifestations, the lack of reliable methods of laboratory diagnostics, a non-obvious association with time and a causal relationship with an allergen. The article reflects modern views on the features of the clinical course and diagnosis of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein.

Key words: *children; esophagitis; gastritis; enterocolitis; proctocolitis; allergy to cow's milk protein.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире отмечается рост гастроинтестинальных заболеваний, индуцированных аллергией к белку коровьего молока (АБКМ), в связи с увеличением распространенности данной патологии [1, 2]. По данным Всемирной аллергологической организации (WAO), белки коровьего молока (БКМ) вместе с белками куриных яиц являются важнейшим триггером пищевой аллергии у детей грудного и раннего возраста [3]. Применение молочных формул для кормления детей играет важное значение в формировании АБКМ. Однако у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, также могут развиваться клинические проявления аллергии к БКМ за счет проникновения белков, находящихся в продуктах питания матери, в грудное молоко. БКМ могут быть обнаружены не только в молочных продуктах, производимых из коровьего молока, но и в некоторых пробиотиках, оральной полиомиелитной вакцине, вакцине против дифтерии–коклюша–столбняка и некоторых ингаляторах, применяемых при лечении бронхиальной астмы, таких как Fluticasone/Salmeterol или Lanimavir [4].

Возраст появления клинических признаков АБКМ варьирует от 10 дней до 10 месяцев жизни, в среднем составляет 3,5 месяца. Как правило, симптомы появляются в течение первой недели после введения продуктов, содержащих БКМ (95% случаев). Доказано, что применение молочных формул, содержащих БКМ, во время искусственного вскармливания может способствовать появлению первых симптомов у 60% пациентов. В 32–60% случаев у детей появляются различные формы гастроинтестинальной патологии, кожные проявления встречаются у 5–90% детей [5], анафилактическая реакция может развиваться в 0,8–9% случаев [6, 7].

В настоящее время принято выделять следующие варианты АБКМ [8]:

1) специфические IgE-опосредованные:

- немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность;
- оральный аллергический синдром;

2) эозинофильные заболевания (смешанные IgE и не-IgE-зависимые):

- эозинофильный эзофагит;
- эозинофильный гастрит;
- эозинофильный гастроэнтерит;
- эозинофильный энтероколит;

3) не-IgE-опосредованные реакции:

- индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита;
- проктоколит, индуцированный пищевыми белками;
- протеин-индуцированная белоктерная энтеропатия.

Особенностью гастроинтестинальной формы проявления АБКМ является разнообразие клинической картины вследствие возможного вовлечения в патологический процесс любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Одними из первых проявлений при IgE-опосредованном варианте АБКМ могут выступать гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), тошнота, рвота, диарея, стул с кровью, колющие боли в области живота. Специфическая клиническая картина и связь с аллергеном позволяют быстро дифференцировать данную патологию [10]. Однако не-IgE-опосредованная реакция также является распространенной патологией и может составлять до 50% всех случаев проявления АБКМ в педиатрической практике. Клиническая картина при данной форме патологии разнообразна, симптомы, как правило, нарастают медленно, что может затруднять постановку диагноза. Для нее также характерно снижение аппетита, бледность кожных покровов, появление младенческих колик, возможное развитие кровотечения из верхних отделов ЖКТ, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), развитие хронической диареи или запора, появление крови и/или слизи в кале [11]. В настоящей статье будут рассмотрены распространенные варианты IgE и не-IgE-опосредованных реакций гастроинтестинальной патологии, индуцированной АБКМ.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА

Гастроэзофагеальный рефлюкс. АБКМ (часто не-IgE-опосредованный вариант) может проявляться симптомами ГЭР, такими как плач, признаки регургитации, появление рвоты и нарушение сна. Отмечается, что постоянная регургитация является распространенным неспецифическим симптомом АБКМ у детей. По данным литературы, у 50% детей с постоянным ГЭР была задокументирована АБКМ. Возможными проявлениями АБКМ служат снижение темпов физического развития, появление диареи или ректального кровотечения на фоне любых симптомов атопии [12]. Диагностика

данной патологии в педиатрической практике затруднена, поскольку требует выполнения суточной импеданс-рН-метрии пищевода и эндоскопии верхних отделов ЖКТ [13]. С целью устранения данных симптомов рекомендуется применение молочных формул на основе белкового гидролизата или аминокислот для детей или устранение продуктов, содержащих БКМ, в рационе кормящей матери в течение 2–4 недель [14].

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [15]. С патофизиологической точки зрения ЭоЭ — это хроническое Th_2 -ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения с увеличением $\times 400$) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (затруднения при приеме пищи у детей (рвота, поперхивание, отказ от еды) и дисфагия у подростков и взрослых).

Характер и выраженность жалоб могут отличаться в зависимости от возраста пациента и длительности анамнеза заболевания ввиду того, что ЭоЭ является медленно прогрессирующим заболеванием [16, 17]. У детей первых лет жизни симптомы заболевания неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (морепродукты, яйца, орехи и др.), боли в животе, редко может встречаться отставание в физическом развитии. Для детей подросткового возраста характерны жалобы, схожие с ГЭР: изжога, боли за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у больных с ЭоЭ обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса на всем протяжении пищевода: отек и контактная ранимость слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продольные борозды. У пациентов подросткового возраста и взрослых в дополнение к вышеперечисленным признакам нередко обнаруживаются изменения, отражающие развитие подслизистого фиброза: множественные концентрические кольца («трахеевидный» или «кошачий» пищевод), стриктуры и сужения пищевода [18].

Гистологическое исследование включает осмотр биоптатов с использованием микроскопа высокого разрешения ($\times 400$), окраска гематоксилином и эозином. Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить биопсию не менее чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [19].

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДКА

Изолированное поражение желудка при АБКМ встречается редко, однако в некоторых случаях появление длительной рвоты может способствовать развитию геморрагического гастрита у пациента. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с взятием биоптатов слизистой оболочки желудка является необходимым инструментом подтверждения диагноза. Показано, что при исследовании таких биоптатов может отмечаться эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки. Этиологический диагноз ставится в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике АБКМ. Назначение элиминационной диеты, как правило, дает положительный результат с полным спонтанным разрешением симптомов в течение одной недели после назначения диеты [20].

Надо отметить, что коровье молоко долгое время использовалось для облегчения клинических симптомов при наличии язвенной болезни желудка или ГЭРБ благодаря своим кислотно-нейтрализующим свойствам. Однако высокое содержание кальция и белка значительно увеличивает выработку соляной кислоты париетальными клетками желудка. Как подтверждает эндоскопическое исследование [21], у пациентов с язвенной болезнью, которые придерживались безмолочной диеты, результаты рубцевания язвы были лучше, чем у тех, кто употреблял молоко.

ПОРАЖЕНИЕ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Экссудативная или протеин-индуцированная белоктеряющая энтеропатия представляет собой редкий клинический синдром, при котором происходит потеря сывороточных белков через ЖКТ [22]. В младенческом возрасте данная патология представляет собой смешанную IgE и не-IgE-иммуноопосредованную пищевую аллергию, характеризующуюся виллезной атрофией, которая приводит к энтеральной потере белков, вызывая гипопроотеинемию/гипоальбуминемию,

диарею, периферические и полостные отеки, а также появление симптомов мальабсорбции. При лабораторной диагностике возможно появление признаков анемического синдрома, эозинофилии, гипоальбуминемии, повышение фекального α_1 -антитрипсина (α_1 AT), повышение специфического IgE, также отмечается положительная реакция при проведении прик-теста [23]. В патогенезе заболевания лежит неспособность слизистых оболочек ЖКТ (не только кишечника, но и пищевода, желудка) удерживать тканевой белок. Уровень белка в сыворотке отражает баланс между синтезом, метаболизмом и его потерями. Экссудативная энтеропатия характеризуется повышенными потерями белка через ЖКТ по сравнению с синтезом. Поскольку альбумин отличается длительным периодом полураспада (20 дней), именно гипоальбуминемия является отражением гипопроотеинемии. Лабораторно повышение фекального α_1 AT является маркером потери белка через пищеварительную систему [24]. Постановка диагноза основывается на ответе при назначении элиминационной диеты, причем клиническое улучшение обычно происходит в течение 3–4 дней от момента начала диеты, но для полного устранения симптомов может потребоваться несколько недель [25, 26].

Индукцированный пищевыми белками синдром энтероколита (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)) является не-IgE-опосредованным заболеванием. Проявляется в младенчестве в возрасте 1–4 недель, начинается с повторяющейся затяжной рвоты, которая возникает приблизительно через 1–4 ч после приема пищи. Рвота часто сопровождается бледностью, диареей и вялостью. Замедление острого начала и отсутствие кожных и респираторных симптомов указывают на системную реакцию организма, отличающуюся от анафилактической реакции [18]. Чаще всего причиной данной патологии становятся коровье молоко (КМ), соя и зерновые. Выраженная потеря массы тела и снижение темпов физического развития происходят при длительном хроническом течении заболевания. Зачастую FPIES неверно диагностируется как острый вирусный гастроэнтерит, сепсис или острая хирургическая патология, что приводит к неверной терапевтической тактике.

В диагностике FPIES особую роль отводят тщательно собранному анамнезу. У подавляющего большинства пациентов с острым FPIES одного эпизода достаточно, чтобы поставить диагноз и определить обуславливающие синдром продукты. Если диагноз неясен после тщательного изучения анамнеза, то для его уточнения в качестве «золотого стандарта» следует использовать оральный провокационный тест.

Существуют большой и малые диагностические критерии, на основе которых возможно заподозрить данное заболевание [28]. Большой критерий: рвота в течение 1–4 ч после приема пищи и отсутствие классических IgE-опосредованных аллергических кожных или респираторных симптомов. Малые критерии: 1) второй (или более) эпизод повторяющейся рвоты после употребления той же пищи; 2) повторяющаяся эпизодическая рвота через 1–4 ч после приема пищи; 3) вялость с любой реакцией; 4) бледность с любой реакцией; 5) необходимость госпитализации в отделение неотложной помощи при любой реакции; 6) необходимость внутривенного введения жидкости с любой реакцией; 7) диарея через 24 ч (обычно 5–10 ч); 8) гипотония; 9) гипотермия.

Для постановки диагноза FPIES необходимо, чтобы у пациента присутствовали большой критерий и не менее трех малых. Если отмечен только один эпизод FPIES, следует настоятельно рекомендовать диагностический оральный провокационный тест для подтверждения диагноза, так как в этой возрастной группе часто встречается вирусный гастроэнтерит [29].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (эозинофильный проктоколит, аллергический проктоколит), — преходящее и доброкачественное проявление не-IgE-индуцированного поражения ЖКТ. Распространенность его остается неизвестной, но предполагается, что среди всех ректальных кровотечений у младенцев на долю проктоколита, индуцированного пищевыми белками, приходится от 0,16 до 64% [30]. Чаще встречается у детей, находящихся на грудном вскармливании (60%), и разрешается, когда мать исключает из своего рациона БКМ и соевые белки [31].

Патогенез проктоколита, индуцированного пищевыми белками, остается окончательно не выясненным. Основным патофизиологическим механизмом является эозинофильное воспаление: в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки обнаруживают не менее 10 эозинофилов в поле зрения. В то же время, по данным С. De Brosse и соавт. [32], эозинофилы (в среднем 16–20 клеток в поле зрения) определяются и у здоровых детей контрольной группы в ЖКТ, особенно в толстой кишке.

Наличие диареи с примесью крови в кале, а иногда с наличием слизи является основным клиническим симптомом заболевания. При объективном осмотре пациента обращает внимание отсутствие гиперемии и трещин в перианальной области. У некоторых детей отмечаются коликоподобные боли в животе, повышенное газообразование и болезненные дефекации. Объем каловых масс, как правило, небольшой, в связи с чем дегидратация не разви-

вается. При данной патологии общее состояние и развитие детей не нарушаются [32]. Перечисленные симптомы могут появляться через 12 ч после употребления причинно-значимого аллергена и в дальнейшем нарастать, если аллерген будет присутствовать в пище. Соблюдение элиминационной диеты позволяет купировать диарею и гематохезии в течение 2–3 дней.

До настоящего времени общепризнанных стандартных клинических критериев постановки диагноза энтероколита, индуцированного пищевыми белками, нет. В клинической практике диагноз основывается на таких данных, как разрешение симптомов на фоне элиминационной диеты и их возврат после повторного введения продукта-триггера. Эозинофилия в периферической крови встречается у 44% пациентов. В редких случаях в лабораторных анализах может наблюдаться гипохромная анемия и незначительный тромбоцитоз [32].

Проведение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ и гистологическая диагностика материала биопсии необходимы для дифференциальной диагностики с другими состояниями, вызывающими ректальные кровотечения. Гистологическая картина характеризуется явлениями колита с инфильтрацией эозинофилами собственной пластинки и мышечного слоя слизистой оболочки толстой кишки (более 6 эозинофилов в поле зрения) с формированием эозинофильных крипт-абсцессов и эрозий [32].

Пероральная провокационная проба является «золотым стандартом» диагностики проктоколита, индуцированного пищевыми белками. Повторное введение подозреваемого продукта после 4–8 нед элиминации возможно в домашних условиях и документируется при помощи дневника симптомов, в котором отмечается появление видимой крови в кале. В ее отсутствие рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроинтестинальная патология, индуцированная аллергией к белку коровьего молока, является распространенной в педиатрической практике. Ввиду разнообразия клинических форм и проявлений зачастую диагностический поиск затруднен и должен основываться в первую очередь на тщательном сборе анамнеза жизни и заболевания пациента. Исчезновение симптомов заболевания и появление при проведении провокационного орального теста также должны насторожить врача. Вследствие трудности диагностики требуется согласованный подход аллергологов, гастроэнтерологов и диетологов, медсестер и лиц, обеспечивающих уход. Также с целью улучшения ухода за пациентами необходимо проведение исследований

по распространенности, патофизиологии, диагностическим маркерам и лечению данной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. Введение. Эпидемиология пищевой аллергии. Факторы, влияющие на ее формирование. В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022: 13–23.
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. Основные патогенетические механизмы формирования пищевой аллергии. В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022: 23–7.
3. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. Allergy Organ J. 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
4. Mastorilli C., Santoro A., Caffarelli C. Primary Prevention of Allergic Diseases: The Role of Early Exposure to Cow's Milk Formula. Front Pediatr. 2020; 8: 420. DOI: 10.3389/fped.2020.00420
5. Баринаева А.Н., Гележе К.А., Замятина Ю.Е. Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению. Руководство для врачей. М.; 2023.

6. Новикова В.П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под общей редакцией А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Волинец. М.-СПб.; 2019: 6–32.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022.
8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Лечащий врач. 2012; 1: 16–25.
9. Гурова М.М. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. *Children's Medicine of the North-West*. 2022; 10(2): 5–21.
10. Гайдук И.М., Колтунцева И.В., Новикова В.П. и др. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральная аллергическая синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 1(197): 120–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129.
11. Walsh J., Meyer R., Shah N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br. J. Gen. Pract.* 2016; 66: e609–11. DOI: 10.3399/bjgp16X686521.
12. Salvatore S., Agosti M., Baldassarre M.E. et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? *Nutrients*. 2021; 13. DOI: 10.3390/nu13020297.
13. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 516–54.
14. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*. 2016; 8. DOI: 10.3390/nu8050279.
15. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525.
16. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gastrointestinal diseases: approach to diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(5):1483–95. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012.
17. Замятина Ю.Е. Современные представления о эозинофильном эзофагите. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. 2017: 25–41.
18. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013; 62: 489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
19. Straumann A., Katzka D.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 346–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.066.
20. Suzuki S., Homma T., Kurokawa M. et al. Eosinophilic gastroenteritis due to cow's milk allergy presenting with acute pancreatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 158(1): 75–82. DOI: 10.1159/000337782.
21. Kumar N., Kumar A., Broor S.L. et al. Effect of milk on patients with duodenal ulcers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293: 666. DOI: 10.1136/bmj.293.6548.666.
22. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 1179–85. DOI: 10.1007/s00431-010-1235-2.
23. Feketea G., Popp A., Ionescu D.M. et al. Case Report: Food Protein-Induced Protein Losing Enteropathy (FPIPE) in infancy. *Front. Nutr.* 2022; 9: 810409. DOI: 10.3389/fnut.2022.810409.
24. Umar S.B., DiBaise J.K. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 43–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.561.
25. Григорьева К.М., Синюгина А.И., Новикова В.П. Нутритивный статус детей, страдающих аллергической энтеропатией. *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(1): 122–9. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010.
26. Feuille E., Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15.
27. Jarvinen K.M., Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1(4): 317–22. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
28. Sicherer S.H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(1): 149–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.033.
29. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. *Педиатр*. 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74.

30. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
31. Vassilopoulou E., Feketea G., Konstantinou G.N. et al. Food protein-induced allergic proctocolitis: the effect of maternal diet during pregnancy and breastfeeding in a mediterranean population. *Front Nutr.* 2022; 9: 843437. DOI: 10.3389/fnut.2022.843437.
32. De Brosse C.W., Case J.W., Putnam P.E. et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210–8. DOI: 10.2350/11-05-0130.1.
33. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659.

REFERENCES

1. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A. Vvedenie. Epidemiologiya pishchevoy allergii. Faktory, vliyayushchie na ee formirovanie. [Introduction. Epidemiology of food allergies. Factors influencing its formation]. V knige: Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. Moskva; 2022: 13–23. (In Russian).
2. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A. Osnovnye patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya pishchevoy allergii. [The main pathogenetic mechanisms of food allergy formation]. V knige: Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. Moskva; 2022: 23–7. (In Russian).
3. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. *Allergy Organ J.* 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
4. Mastorilli C., Santoro A., Caffarelli C. Primary Prevention of Allergic Diseases: The Role of Early Exposure to Cow's Milk Formula. *Front Pediatr.* 2020; 8: 420. DOI: 10.3389/fped.2020.00420.
5. Barinova A.N., Gelezhe K.A., Zamyatina Yu.E. Atopicheskiy dermatit. mezhdistsiplinarynyy podkhod k diagnostike i lecheniyu. [Atopic dermatitis. a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment]. *Rukovodstvo dlya vrachey.* Moskva; 2023. (In Russian).
6. Novikova V.P. Diagnostika allergicheskikh zabolevaniy zhkt v pediatricheskoy praktike. [Diagnosis of allergic diseases of the gastrointestinal tract in pediatric practice]. V sbornike: Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov «Detskaya gastroenterologiya 2019». Pod obshchey redaktsiey A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy, G.V. Volynets. Moskva-Sankt-Peterburg; 2019: 6–32. (In Russian).
7. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. [Problems of food allergy in children: developmental mechanisms, features of the course, clinical options, treatment approaches, dietary therapy]. Moskva; 2022. (In Russian).
8. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. [Gastrointestinal manifestations of food allergies in children]. *Lechashchiy vrach.* 2012; 1: 16–25 (In Russian).
9. Gurova M.M. Pishchevaya allergiya i pishchevaya neperenosimost'. [Food allergies and food intolerance]. *Children's Medicine of the North-West.* 2022; 10(2): 5–21. (In Russian).
10. Gayduk I.M., Koltuntseva I.V., Novikova V.P. i dr. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoy allergii u detey: oral'nyy allergicheskii sindrom. [Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 1(197): 120–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129. (In Russian).
11. Walsh J., Meyer R., Shah N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br. J. Gen. Pract.* 2016; 66: e609–11. DOI: 10.3399/bjgp16X686521.
12. Salvatore S., Agosti M., Baldassarre M.E. et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? *Nutrients.* 2021; 13. DOI: 10.3390/nu13020297.
13. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 516–54.
14. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients.* 2016; 8. DOI: 10.3390/nu8050279.
15. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525.
16. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gas-

- trointestinal diseases: approach to diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(5):1483–95. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012.
17. Zamyatina Yu.E. Sovremennye predstavleniya o eozinofil'nom ezofagite. [Modern notions of eosinophilic esophagitis]. V sbornike: Pishhevaya neperenosimost' u detey. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod red. V.P. Novikovoy, T.V. Kosenkovoy. 2017: 25–41. (In Russian).
 18. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013; 62: 489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
 19. Straumann A., Katzka D.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018; 154(2): 346–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.066.
 20. Suzuki S., Homma T., Kurokawa M. et al. Eosinophilic gastroenteritis due to cow's milk allergy presenting with acute pancreatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 158(1): 75–82. DOI: 10.1159/000337782.
 21. Kumar N., Kumar A., Broor S.L. et al. Effect of milk on patients with duodenal ulcers. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 293: 666. DOI: 10.1136/bmj.293.6548.666.
 22. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr.* 2010; 169: 1179–85. DOI: 10.1007/s00431-010-1235-2.
 23. Feketea G., Popp A., Ionescu D.M. et al. Case Report: Food Protein-Induced Protein Losing Enteropathy (FPIPLE) in infancy. *Front. Nutr.* 2022; 9: 810409. DOI: 10.3389/fnut.2022.810409.
 24. Umar S.B., DiBaise J.K. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 43–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.561.
 25. Grigor'eva K.M., Sinyugina A.I., Novikova V.P. Nutritivnyy status detey, stradayushchikh allergicheskoy enteropatiey. [Nutritional status of children suffering from allergic enteropathy]. *University Therapeutic Journal.* 2023; 5(1): 122–9. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010. (In Russian).
 26. Feuille E., Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15.
 27. Jarvinen K.M., Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1(4): 317–22. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
 28. Sicherer S.H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(1): 149–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.033.
 29. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovanny pishchevymi belkami, v praktike pediatri. [Enterocolytic syndrome induced by dietary proteins in pediatrician practice]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74. (In Russian).
 30. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
 31. Vassilopoulou E., Feketea G., Konstantinou G.N. et al. Food protein-induced allergic proctocolitis: the effect of maternal diet during pregnancy and breastfeeding in a mediterranean population. *Front Nutr.* 2022; 9: 843437. DOI: 10.3389/fnut.2022.843437.
 32. De Brosse C.W., Case J.W., Putnam P.E. et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210–8. DOI: 10.2350/11-05-0130.1.
 33. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659.

УДК 616.71/.2-08-053.2+614.8.084+351.78
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.21.79.007

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СЛУЧАЕВ ЭКСТРЕННОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

© Анна Владимировна Емельянова, Светлана Вадимовна Баирова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Анна Владимировна Емельянова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тупа. E-mail: emeljanova.nura@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-6123-8168 SPIN: 1918-2737

Для цитирования: Емельянова А.В., Баирова С.В. Анализ структуры случаев экстренной госпитализации у детей с травматическими повреждениями // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 65–71. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.21.79.007>

Поступила: 08.09.2023

Одобрена: 27.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Выявление взаимосвязи между возрастом, местом происшествия и характером повреждения дает возможность разработки мероприятий, позволяющих снизить частоту травматизма. Проанализированы случаи экстренной госпитализации детей с травмами в клинику СПбГПМУ в 2021 году. Частой причиной госпитализации детей 1–17 лет явились переломы и ушибы. С травмами чаще госпитализировались мальчики в возрасте 1–3 и 13–17 лет. В группе 13–17 лет чаще наблюдались переломы костей запястья и кисти. У детей 1–3 лет чаще встречались ушибы, полученные в быту. В возрасте 4–7 лет преобладали переломы костей предплечья, чаще полученные в быту. В группе от 8 лет и старше отмечалась высокая частота переломов костей кисти и предплечья, полученных на улице или при занятиях спортом.

Ключевые слова: дети; травматизм; профилактика.

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF CASES OF EMERGENCY HOSPITALIZATION IN CHILDREN WITH TRAUMATIC INJURIES

© Anna V. Emelyanova, Svetlana V. Bairova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Anna V. Emelyanova — Candidate of Medical Sciences, Associated Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: emeljanova.nura@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-6123-8168 SPIN: 1918-2737

For citation: Emelyanova AV, Bairova SV. Analysis of the structure of cases of emergency hospitalization in children with traumatic injuries. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):65-71. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.21.79.007>

Received: 08.09.2023

Revised: 27.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Identifying the relationship between age, the scene of the accident and the nature of the damage makes it possible to develop measures to reduce the frequency of injuries. The cases of emergency hospitalization of children with injuries to the St. Petersburg State Medical University clinic in 2021 were analyzed. Fractures and bruises were a common cause of hospitalization of children aged 1–17 years. Boys aged 1–3 years and 13–17 years were more often hospitalized with injuries. In the group of 13–17 years, fractures of the wrist and hand bones were more often observed. In children 1–3 years old, bruises received in everyday life were more common. At the age 4–7 years, fractures of the forearm bones prevailed, most often received in everyday life. In the group of 8 years and older, there was a high frequency of fractures of the bones of the hand and forearm, received on the street or during sports.

Key words: children; traumatism; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Детский травматизм является актуальной медико-социальной проблемой педиатрии. Высокие показатели травматизма остаются на прежнем уровне в течение последних 10 лет [1].

Профилактика детского травматизма и создание безопасной среды для сохранения детского здоровья являются приоритетными направлениями в работе медицинских учреждений во всех странах мира [2].

Частота травм у детей Санкт-Петербурга значительно преобладает у мальчиков, со значительным увеличением в возрасте 14–17 лет [3]. Тенденция высокой частоты травматизма среди мальчиков подросткового возраста отмечается и в других регионах России (Хабаровск, Тюмень, Оренбург) [4–6].

Высокая частота травм в детском возрасте многими авторами рассматривается как результат определенного «травмоопасного поведения», которое может быть обусловлено определенным типом воспитания [7, 8]. Имеет также значение возрастной фактор (особенности психомоторного развития) и наличие заболеваний, приводящих к нарушению поведения ребенка (высокая частота встречаемости травм у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и дефицитом внимания) [9].

Травматизм при проведении уроков физкультуры и занятий в спортивных секциях чаще отмечается у мальчиков, с пиком в возрасте 7–10 лет, с последующим снижением в старшем возрасте [5].

Среди общего числа травм у детей Санкт-Петербурга за 2015–2017 годы наиболее частыми были поверхностные травмы (40%), вывихи и растяжения связок суставов (15%), раны (11%). Переломы костей верхних конечностей составляли 13,3% всех зарегистрированных травм, переломы костей нижних конечностей — 5,4%, переломы позвоночника и костей туловища — 1,4%, термические и химические ожоги — 2,1% [10].

Распространенность травм у детей Санкт-Петербурга в 2018 году была значительно выше средних данных по России (106,4‰ у детей и 176,7‰ у подростков). В 93,3% случаев пострадавшие получили первую помощь и лечение в амбулаторных условиях: в травматологических кабинетах и в травматологических пунктах детских поликлиник, в травматологических пунктах взрослой сети и около 8% были направлены в стационар [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структуры травматических повреждений у детей, поступивших в стационар после получения травмы, минуя амбулаторное звено оказания помощи. На основании анализа данных разработать основные направления профилактики детского травматизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 1072 истории болезни детей от 1 года до 17 лет с острыми травмами, миновавших амбулаторный этап оказания травматологической помощи, доставленных в клинику СПбГПМУ в экстренном порядке бригадами скорой медицинской помощи за 2021 год. Все госпитализированные дети находились на стационарном лечении. Количество мальчиков составило 687, девочек — 385 человек. Все дети были разделены на возрастные группы: 1–3 года ($n=137$), 4–7 лет ($n=198$), 8–12 лет ($n=336$), 13–17 лет ($n=401$).

Полученные результаты статистически обработаны с помощью программы Microsoft Excel и критерия достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Среди госпитализированных детей во всех группах преобладали мальчики; дети в возрасте до 3 лет и 13–17 лет (рис. 1).

Все травмы подразделялись на переломы, вывихи, открытые раны, ушибы, растяжения связок. Среди всех случаев травм в основном выявлены ушибы и переломы. В группе детей 1–3 лет доминировали ушибы в 37,2% случаев, в прочих возрастных группах преобладали переломы (рис. 2).

По локализации травматических повреждений в структуре преобладали локализации: верхние конечности ($n=779$), нижние конечности ($n=231$), позвоночник ($n=20$), поверхностные травмы головы ($n=17$), повреждения живота ($n=11$), спины (мягкие

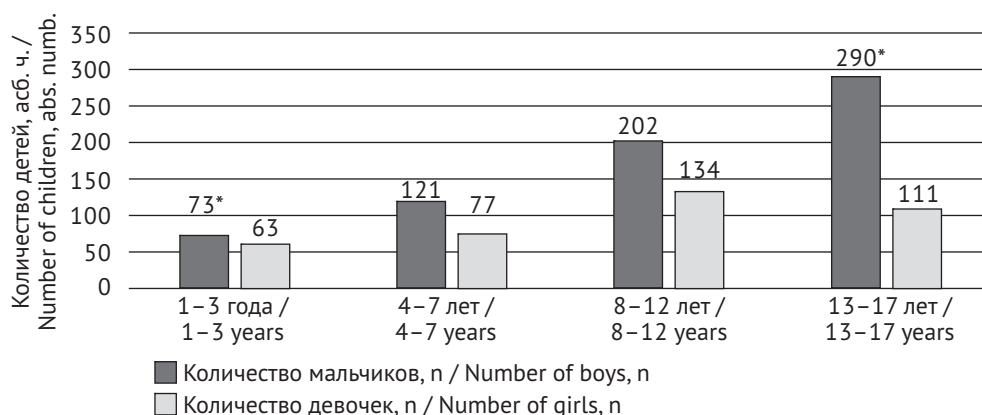


Рис. 1. Количество случаев экстренной госпитализации с травмами у детей за 2021 год (* $p \leq 0,05$)

Fig. 1. The number of cases of emergency hospitalization with injuries in children in 2021 year (* $p \leq 0,05$)

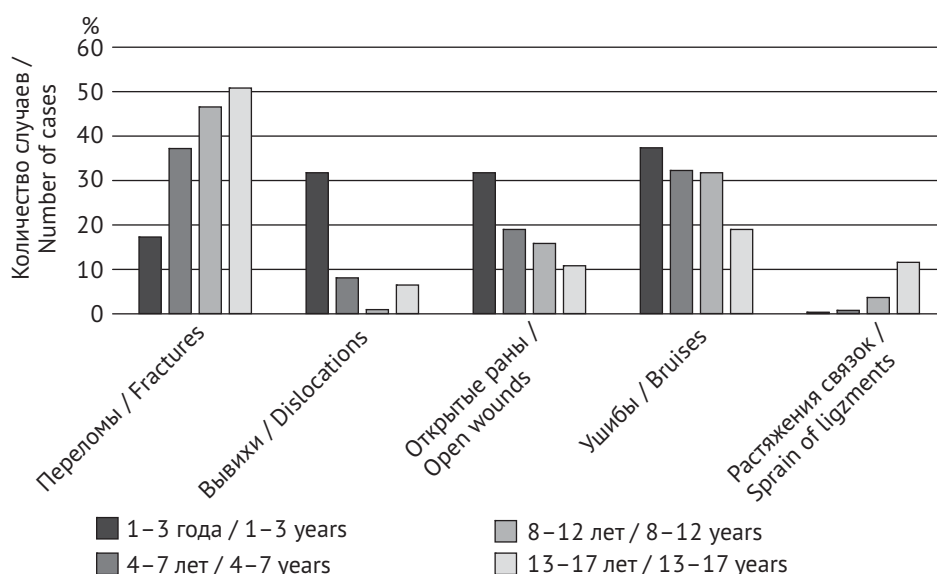


Рис. 2. Структура травматических повреждений у детей, госпитализированных в экстренном порядке в 2021 году

Fig. 2. The structure of traumatic injuries in children hospitalized on an emergency in 2021

Таблица 1. Характеристика локализаций травматических повреждений у мальчиков и девочек

Table 1. Characteristics of localization of traumatic injuries in boys and girls

Травма / Injury	Количество мальчиков, n=687 / Number of boys, n=687		Количество девочек, n=385 / Number of girls, n=385		p
Вывихи / Dislocations	48	7,0%	44	11,4%	≤0,05
Открытые раны / Open wounds	97	14,1%	57	14,8%	>0,05
Переломы / Fractures	306	44,5%	153	39,7%	>0,05
Ушибы / Bruises	196	28,5%	104	27,0%	>0,05
Растяжения, разрывы связок / Sprains, ligament tears	40	5,9%	27	7,0%	>0,05

ткани) (n=9), грудной клетки (n=3), наружных половых органов (n=2).

При получении травм в быту (n=473) основными причинами были: в 33,4% случаев — прижатие пальцев межкомнатными дверьми (чаще среди детей до 3 лет), в 28% случаев — падение на скользком полу, в 20,9% случаев — случайные удары дистальными отделами конечностей (кулаком по стене, по столу и т.п., чаще среди детей от 4 лет и старше), травматизация об острые предметы быта (ножи, острые углы мебели и пр.) — в 17,7% случаев.

При получении травм на улице и в общественных местах (n=297) основными причинами явились: в 67,6% случаев — уличные спортивные снаряды (тренажеры, качель, турник, батут), в 20,2% случаев — падения с велосипеда, самоката и т.д., в 7,4% случаев — удары мячом, по мячу, в 4,7% случаев — ранения об острые предметы.

Травмы, полученные в спортивных секциях (n=251) в результате неудачных падений наблюдались в 67,7% случаев, при выполнении боевых

приемов (захватывающие приемы, удары и т.д.) — в 18,3% случаев, при выполнении прочих упражнений — в 14,0% случаев.

В детском саду (n=12) травмы получены в результате прижатия пальцев межкомнатными дверьми (n=10), неудачных падений на полу (n=2), в школе (n=39) на уроках физкультуры (n=26) — в результате падений при беге, подворачивания конечностей, ударов мячом, а также на других уроках или переменах, в результате конфликтов со сверстниками, шалостей (n=13).

Дети 1–3 и 4–7 лет получали травмы чаще всего в бытовых условиях. Дети 8–12 лет преимущественно травмировались дома и на улице, в общественных местах, тогда как дети старшей возрастной группы чаще получали травмы на улице, в общественных местах, а также при занятиях спортом.

Выявлены различия по видам травматических повреждений у мальчиков и девочек (табл. 1).

Наиболее частыми травмами, приводящими к экстренной госпитализации, были переломы —

в 42,8% (n=459), ушибы — в 28,0% (n=300), реже открытые раны — в 14,3% (n=154), вывихи — в 8,6% (n=92), растяжения и разрывы связок — в 6,3% (n=67) случаев.

При анализе количества всех случаев переломов в выделенных возрастных группах обнаружено преобладание в группах детей 8–12 лет (46,7% случаев) и 12–17 лет (50,9% случаев), при этом достоверной разницы между данными группами выявлено не было ($p > 0,05$). При этом отмечалась достоверная разница в количестве случаев переломов между группами детей 1–3 лет (17,5%), 4–7 лет (46,5%) и группой детей 12–17 лет (50,9%) ($p \leq 0,05$).

Среди всех переломов (n=459) наиболее частой локализацией являлись кости запястья и пальцев кисти — в 48,6% (n=223), кости предплечья — в 19,8% (n=91) и плеча — в 8,9% (n=41) случаев.

Переломы костей запястья и кисти наиболее часто и с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,05$) выявлялись в возрастной группе 13–17 лет — в 58,3%, а переломы костей предплечья в возрастной группе детей 8–12 лет — в 26,1% случаев.

Реже выявлялись случаи переломов костей голени (n=36), ключицы (n=29), стопы (n=24), переломы позвонков (n=11) и бедра (n=4).

При сравнении количества случаев переломов среди мальчиков и девочек наиболее частой локализацией были переломы костей запястья и пальцев кисти: среди девочек в 52,3%, среди мальчиков — в 46,7% ($p > 0,05$) случаев, тогда как локализация переломов костей предплечья достоверно чаще преобладала в группе мальчиков — в 22,5%, чем среди девочек — в 14,4% случаев ($p \leq 0,05$).

Ушибы составили 28,0% (n=300) случаев среди всех травм, по которым госпитализировали в экстренном порядке. Наиболее частой локализацией ушибов среди всех травм были ушибы запястья и пальцев кисти — в 54,7% (n=164), предплечья — в 10,3% (n=31), стопы — в 9,0% (n=27) случаев.

Выявлено, что количество ушибов преобладало среди детей от 1 до 3 лет — в 37,2% среди всех случаев травм в данной возрастной группе, что было достоверно выше по сравнению с частотой в группе детей от 12 до 17 лет — в 19,2% случаев ($p \leq 0,05$). В группе детей 4–7 лет ушибы составили 32,8%, в группе 8–12 лет — 31,8% случаев ($p > 0,05$).

Среди ушибов, потребовавших экстренной госпитализации, преобладали ушибы верхних конечностей, преимущественно запястья и пальцев кисти.

При анализе количества случаев ушибов с локализацией в области запястья и кисти выявлено их преобладание в возрастной группе детей от 1 до 3 лет — 72,5% случаев, а также в группе от 4 до 7 лет с частотой случаев ушибов запястья и кисти 63,0%, что достоверно отличалось от группы детей

в возрасте 8–12 лет с частотой 43,9% и 12–17 лет — 50,6% случаев ($p \leq 0,05$).

В возрастной группе от 8 до 12 лет в 35,7% случаев (n=107) выявлялись локализации ушибов, которые не наблюдались в прочих возрастных группах, а именно: ушиб бедра (n=3), наружных половых органов (n=2), мягких тканей головы (n=1).

У девочек, поступивших в экстренном порядке в стационар по поводу ушибов (n=104), наиболее частой локализацией травм явились: ушибы запястья и кисти — в 57,7% (n=60) и предплечья — в 13,4% (n=14); у мальчиков (n=196) также ушибы запястья и кисти — в 53,0% (n=104) и области предплечья — в 8,7% (n=17) случаев ($p > 0,05$).

Открытые раны составили 14,3% (n=154) среди всех причин экстренной госпитализации и имели наиболее частую локализацию: в области запястья и пальцев кисти — в 57,4% (n=90), в области стопы — в 11,0% (n=17) и головы — в 10,4% (n=16) случаев.

В исследуемых возрастных группах среди всех случаев экстренной госпитализации по поводу травм выявлено преобладание открытых ран среди детей 4–7 лет в 19,2% случаев, что было достоверно выше по сравнению с данными группы 13–17 лет — 11,2% случаев ($p \leq 0,05$). В группе детей 1–3 лет раны составили 12,4%, в группе 8–12 лет — 16,0% случаев ($p > 0,05$).

Среди открытых ран в области запястья и кисти достоверной разницы по частоте случаев между группами выявлено не было.

В группе от 8 до 12 лет выявлялись локализации ран, которые не наблюдались в прочих возрастных группах, а именно: открытая рана колена (n=3), грудной клетки (n=1), плеча (n=1).

У девочек, поступивших в экстренном порядке в стационар по поводу открытых ран, наиболее частой локализацией стали раны запястья и кисти — 47,4% (n=27), у мальчиков раны данной локализации составили 64,9% (n=63) случаев ($p \leq 0,05$). Реже среди девочек выявлялись раны в области голени — 15,8% (n=9), среди мальчиков — области стопы, в 12,3% (n=12) случаев.

Вывихи составили 8,6% (n=92) случаев среди всех причин экстренной госпитализации и имели наиболее частую локализацию в области суставов предплечья — в 67,4% (n=62), надколенника — в 14,1% (n=13) и пальцев кисти — в 8,7% (n=8).

Среди всех случаев вывихов наиболее часто выявлялись вывихи в группе детей от 1 до 3 лет — в 32,1%, тогда как в остальных возрастных группах частота была намного ниже: в группе 4–7 лет — 8,6%, 8–12 лет — 1,2%, 12–17 лет — 6,7% случаев ($p \leq 0,05$).

Вывихи в области суставов предплечья (лучевой и локтевой) послужили поводом для госпитализа-

ции в возрастной группе от 1 до 3 лет и составили 100% (n=44) случаев.

Среди девочек, поступивших в экстренном порядке в стационар по поводу вывихов, наиболее частой локализацией были вывихи в суставах предплечья (лучевой и локтевой костей) — в 81,8% (n=36), тогда как среди мальчиков (n=48) — в 54,2% (n=26) случаев ($p \leq 0,05$).

Растяжения и разрывы связок составили 6,3% (n=67) среди всех случаев травм госпитализированных в экстренном порядке. Локализация растяжений связочного аппарата соответствовала следующим параметрам: запястья и кисти — 29% (n=20), голеностопного сустава — 26,9% (n=18), коленного сустава — 23,9% (n=16), шейного отдела позвоночника — 8,9% (n=6), суставов стопы — 4,5% (n=3), тазобедренного сустава — 3,0% (n=2), мышц передней брюшной стенки — 1,4% (n=1) случаев.

При сравнении частоты случаев растяжения связочного аппарата в исследуемых группах наиболее часто данная патология выявлялась в группе детей 13–17 лет — в 12,0% случаев, тогда как в группе 1–3 лет — 0,7%, 3–7 лет — 2,0%, 8–12 лет — 4,2% случаев.

Среди девочек, госпитализированных по поводу растяжения связочного аппарата (n=27), наиболее частой локализацией являлась область запястья и кисти — 33,3% (n=9), тогда как среди мальчиков — 59,7% (n=40), область коленного сустава — в 40,0% (n=17).

ВЫВОДЫ

Наиболее частыми причинами для экстренной госпитализации среди всех травм у детей стали переломы (42,8%) и ушибы (28,0%).

При сравнении частоты и локализации травм у мальчиков и девочек выявлено, что среди мальчиков достоверно чаще преобладали переломы костей предплечья — 22,5% случаев, тогда как у девочек они составляли 14,4%; открытые раны области запястья и кисти у мальчиков составляли 64,9%, тогда как у девочек всего 47,4% случаев. При анализе частоты и локализации вывихов достоверно чаще преобладала группа девочек, у которых вывихи составляли 81,8%, тогда как среди мальчиков — 54,2% случаев. Значительное преобладание частоты вывихов у девочек, возможно, связано с гормональным статусом, влияющим на функциональные возможности связочно-суставного аппарата.

В структуре анализа возрастов преимущественно требовали госпитализации дети в возрастных группах 8–12 лет — в 31,3% и 13–17 лет — в 37,4% случаев. Достоверно чаще переломы встречались в возрастной группе 4–7 лет — в 37,4% случаев, преимущественно за счет переломов костей предплечья. В группе 12–17 лет частота переломов со-

ставляла 50,9% случаев, преимущественно за счет локализации в области запястья и пальцев кисти.

Ушибы чаще являлись поводом к госпитализации детей в возрастной группе 1–3 лет — в 37,2% случаев, с преимущественной локализацией в области запястья и кисти — в 72,5% случаев.

Вывихи чаще становились причиной для госпитализации детей в возрасте 1–3 лет — в 32,1% случаев, с преимущественной локализацией в суставах предплечья (лучевом и локтевом).

Открытые раны чаще были причиной для госпитализации детей в возрастной группе 4–7 лет в 19,2% случаев, с преимущественной локализацией ран в области запястья и кисти — 50% среди всех случаев ран в данной возрастной группе.

Проведение врачами-педиатрами бесед с родителями с объяснением особенностей получения травм в каждом возрастном периоде позволит снизить частоту детского травматизма.

Дети раннего возраста чаще получают травмы в виде вывихов и ушибов запястья и кисти, в быту — при пользовании дверьми. Возможно также получение травм детьми при неправильном обращении взрослых с ребенком (дергают за руку, подвешивают за кисти во время игры и др.). Использование специальных устройств, предотвращающих полное закрытие дверей, а также объяснение родителям правил обращения и игр с ребенком с учетом слабости связочно-мышечного аппарата у детей данного возраста позволит уменьшить частоту травматизации.

В возрастном периоде от 4 до 7 лет, когда расширяется самостоятельная двигательная активность ребенка, среди травм преобладали переломы костей предплечья и открытые раны кисти, предплечья при неосторожном обращении с острыми предметами и переломы. Мера профилактики для данного возрастного периода — контроль родителей при активных играх детей и использовании травмоопасных предметов (ножницы, ножи и пр.).

В возрастных группах детей от 8 лет и старше отмечается высокая частота переломов костей кисти и предплечья, преимущественно у мальчиков. Эти травмы чаще всего ребенок получает на улице или при занятиях спортом. Возможными причинами травм у мальчиков являются особенности поведения с высоким уровнем агрессии. Профилактикой травмоопасного поведения служат беседы, контроль при использовании уличных тренажеров, велосипедов и самокатов. Необходимо не только объяснить ребенку последствия такого поведения, но и собственным примером воспитывать в ребенке безопасное поведение при занятиях спортом и активными играми. Дополнительно необходимо более тщательный контроль при проведении спортивных занятий и занятий в секциях с участием не только тренерского состава, но и родителей.

Знание структуры и механизма получения травм у детей позволит разработать комплексные программы профилактической направленности и использовать их как в амбулаторном звене, так и в учебных и спортивных учреждениях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients' legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гречухин И.В., Кульков В.Н., Фомичев В.В. Анализ заболеваемости детей вследствие травм, отравлений и болезней костно-мышечной системы по данным официальной статистики. Медицина. 2019; 7 (2): 24–39.
2. Sethi, Dinesh, Towner, Elizabeth, Vincenten, Joanne, Segui Gomez, Maria & Racioppi, Francesca. (2009). Доклад о профилактике детского травматизма в Европе. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/341342> (дата обращения: 03.01.2024).
3. Соловьева К.С., Залетина А.В. Травматизм детского населения Санкт-Петербурга. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmatizm-detskogo-naseleniya-sankt-peterburga> (дата обращения: 20.09.2023).
4. Мапера Л.А., Сенькевич О.А., Лемещенко О.В., Каплиева О.В. Причина и структура детского травматизма в г. Хабаровске. Дальневосточный медицинский журнал. 2019. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-i-struktura-detskogo-travmatizma-v-g-habarovske> (дата обращения: 20.09.2023).
5. Колунин Е.Т., Прокопьев Н.Я., Баранхин О.В. Профилактика детского травматизма на занятиях физической культурой и спортом. Современные проблемы физической культуры и спорта. 2020: 140–145.
6. Головкин О.В., Павленко Т.Н. Клинико-статистический анализ травматизма среди детского и подросткового населения г. Оренбурга. ЗНиСО. 2017; 10 (295). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-statisticheskiy-analiz-travmatizma-sredi-detskogo-i-podrostkovogo-naseleniya-g-orenburga> (дата обращения: 20.09.2023).
7. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2-1: 48.
8. Ruiz-Goikoetxea M., Cortese S., Aznarez-Sanado M. et al. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2018;84:63-71. DOI: 10.1016/j.neubio.2017.11.007.
9. Карамышева М.Б. Факторы, способствующие возникновению повторных непреднамеренных физических травм у детей в возрасте 5–10 лет. Молодые исследователи за устойчивое развитие. Сборник статей V Международной научно-практической конференции. Петрозаводск; 2023: 239–250.
10. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Соловьева К.С., Залетина А.В. Детский травматизм и оказание специализированной помощи детям в мегаполисе. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2018; 8(2): 16-23. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-16-23.
11. Баиндурашвили А.Г. и др. Детский травматизм в Санкт-Петербурге и оказание травматологической помощи детям в 2016–2018 годах. Ежегодная научно-практическая конференция, посвященная актуальным вопросам травматологии и ортопедии детского возраста «Турнеровские чтения», 8–9 октября 2020 года. Сборник статей. Гл. ред. А. Г. Баиндурашвили; ред. С.В. Виссарионов, В.М. Кенис, А.В. Залетина, А.В. Овечкина, К.С. Соловьева. СПб.; 2020: 31–39.

REFERENCES

1. Grechuxin I.V., Kul'kov V.N., Fomichev V.V. Analiz zaboлеваemosti detej vsledstvie travm, otravlenij i boleznej kostno-my'shechnoj sistemy` po dannym oficial'noj statistiki. [Analysis of children's morbidity due to injuries, poisonings and diseases of the musculoskeletal system according to official statistics]. *Medicina*. 2019; 7(2): 24–39. (In Russian).
2. Sethi, Dinesh, Towner, Elizabeth, Vincenten, Joanne, Segui Gomez, Maria & Racioppi, Francesca. (2009). Doklad o profilaktike detskogo travmatizma v Evrope. [Report on child injury prevention in Europe]. Vsemirnaya organizaciya zdravooxraneniya. Evropejskoe regional'noe byuro. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/341342> (date of access: 03.01.2024).
3. Solov'eva K.S., Zaletina A.V. Travmatizm detskogo naseleniya Sankt-Peterburga. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya xirurgiya detskogo vozrasta. [Injuries among children in St. Petersburg]. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmatizm-detskogo-naseleniya-sankt-peterburga> (date of access: 20.09.2023). (In Russian).
4. Marega L.A., Senkevich O.A., Lemeshhenko O.V., Kaplieva O.V. Prichina i struktura detskogo travmatizma v g. Xabarovske. [Cause and structure of child injuries in Khabarovsk]. Dal'nevostochny`j medicinskij zhurnal. 2019; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-i-struktura-detskogo-travmatizma-v-g-habarovske> (date of access: 20.09.2023). (In Russian).
5. Kolunin E.T., Prokop'ev N.Ya., Baranxin O.V. Profilaktika detskogo travmatizma na zanyatiyax fizicheskoy kul'turoj i sportom. [Prevention of childhood injuries in physical education and sports]. *Sovremennyye problemy` fizicheskoy kul'tury` i sporta*. 2020;140-145. (In Russian).
6. Golovko O.V., Pavlenko T.N. Kliniko-statisticheskij analiz travmatizma sredi detskogo i podrostkovogo naseleniya g. Orenburga. [Clinical and statistical analysis of injuries among children and adolescents in Orenburg]. *ZNiSO*. 2017;10(295). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-statisticheskij-analiz-travmatizma-sredi-detskogo-i-podrostkovogo-naseleniya-g-orenburga> (date of access: 20.09.2023). (In Russian).
7. Shhetinin S.A. Analiz chastoty` i posledstvij travmatizma v Rossii. [Analysis of the frequency and consequences of injuries in Russia]. *Sovremennyye problemy` nauki i obrazovaniya*. 2015;2-1:48. (In Russian).
8. Ruiz-Goikoetxea M., Cortese S., Aznarez-Sanado M. et al. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;84:63–71. DOI: 10.1016/j.neubio.2017.11.007
9. Karamy'sheva M. B. Faktory, sposobstvuyushhie vozniknoveniyu povtornykh neprednamerennykh fizicheskix travm u detej v vozraste 5–10 let. [Factors contributing to the occurrence of repeated unintentional physical injuries in children aged 5–10 years]. *Molodye issledovateli za ustojchivoe razvitie. Sbornik statej V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Petrozavodsk, 2023: 239-250. (In Russian).
10. Baindurashvili A.G., Vissarionov S.V., Solovyeva K.S., Zaletina A.V. Detskij travmatizm i okazanie specializirovannoj pomoshhi detyam v megapolise. [Child injury and provision of specialized care to children in the metropolis]. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2018;8(2):16-23. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-16-23. (In Russian).
11. Baindurashvili A.G. i dr. Detskij travmatizm v Sankt-Peterburge i okazanie travmatologicheskoy pomoshhi detyam v 2016–2018 godax. [Child injury in St. Petersburg and provision of trauma care to children in 2016–2018]. *Ezhegodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashhennaya aktual'ny'm voprosam travmatologii i ortopedii detskogo vozrasta «Turnerovskie chteniya», 8–9 oktyabrya 2020 goda*. Sbornik statej. Gl. red. A.G. Baindurashvili; red. S.V. Vissarionov, V.M. Kenis, A.V. Zaletina, A.V. Ovechkina, K.S. Solovyeva. Sankt-Peterburg; 2020: 31-39.

УДК 613.21+613.96
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.71.32.008

АНАЛИЗ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРВОКУРСНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

© Олег Валентинович Лисовский, Анна Никитична Завьялова,
Иван Александрович Лисица, Евгений Леонидович Струков,
Александр Андреевич Фокин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Олег Валентинович Лисовский — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики.
E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-1749-169X SPIN: 7510-5554

Для цитирования: Лисовский О.В., Завьялова А.Н., Лисица И.А., Струков Е.Л., Фокин А.А. Анализ пищевого поведения и физической активности первокурсников медицинского университета // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 72–77.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.71.32.008>

Поступила: 02.10.2023

Одобрена: 06.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Начало студенческой жизни сопряжено со значительными изменениями образа жизни, которые могут способствовать возникновению / усилению расстройств пищевого поведения и изменению двигательной активности, что, в свою очередь, может быть пусковым фактором дезадаптации к учебному процессу. С целью определить тип пищевого поведения и уровень физической активности мы изучили данные интервьюирования 146 студенток первого курса медицинского университета. Проведен анализ нутритивного статуса по массо-ростовому индексу; тестирование пищевого поведения по опросникам EAT-26 и DEBQ; двигательной активности — по опросникам IPAQ, ОДА23+. Нами выявлено, что у значительной части студенток первого курса университета имеются отклонения в нутритивном статусе, обусловленные в равной степени как недостаточным (18,7%), так и избыточным весом (16,4%). Треть студенток демонстрируют абнормальные симптомы пищевого поведения, относящиеся к когнитивной, поведенческой и эмоциональной сферам. В группу риска ограничительного питания вошли 26,6%. У 80% студенток уровень физической активности недостаточен, признаки гиподинамии демонстрировали 60% респондентов. Выявленные особенности пищевого поведения и двигательной активности в сочетании с индивидуальными характеристиками личности студенток могут быть маркером дезадаптации к учебному процессу в вузе.

Ключевые слова: пищевое поведение; физическая активность; студенты; нутритивный статус.

ANALYSIS OF EATING BEHAVIOR AND PHYSICAL ACTIVITY OF FIRST-YEAR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

© Oleg V. Lisovsky, Anna N. Zavyalova, Ivan A. Lisitsa,
Evgenii L. Strukov, Aleksandr A. Fokin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Oleg V. Lisovsky — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, the Head of the Department of General Medical Practice.
E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-1749-169X SPIN: 7510-5554

For citation: Lisovsky OV, Zavyalova AN, Lisitsa IA, Strukov EL, Fokin AA. Analysis of eating behavior and physical activity of first-year medical university students. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):72-77. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.71.32.008>

Received: 02.10.2023

Revised: 06.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. The beginning of student life is associated with significant changes in lifestyle, which can contribute to the emergence/intensification of eating disorders and changes in physical activity, which in turn can be a starting factor for a disadaptation to the learning process. To determine the type of eating behavior and level of physical activity, we studied interview data from 146 first-year medical students. The analysis of nutritional status was carried out based on the mass-growth index. Food behavior was tested using the EAT-26 and DEBQ questionnaires

and motor activity was tested using IPAQ, ODA23+ questionnaires. We discovered that a significant number of first-year university students have abnormalities in nutritional status, insufficient — 18.7%, overweight — 16.4% of students. Abnormal nutritional symptoms related to cognitive, behavioral, and emotional domains are present in one-third of female students. Restrictive nutrition was considered a risk factor by 26.6%. Approximately eighty percent of female students did not get enough physical activity and sixty percent displayed hypodynamy symptoms. The peculiarities of food behavior and motor activity, combined with the individual characteristics of female students, may be a marker of disadaptation to the educational process in the university.

Key words: eating behavior; physical activity; students; nutritional status.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из многочисленных экзогенных факторов, оказывающих влияние на формирование и сохранение здоровья человека, наиболее существенными являются особенности питания и уровень физической активности. Неполноценное питание, проявляющее как недостаточной, так и избыточной массой тела, признано важной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, почти 1,9 миллиарда взрослого населения планеты имеют избыточную массу тела и ожирение, одновременно 462 миллиона имеют недостаточную массу тела [15]. В 2016 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций объявила десятилетие беспрецедентной борьбы со всеми формами неполноценного питания и утвердила «Глобальные основы мониторинга в области питания. Оперативное руководство для отслеживания прогресса на пути достижения целей на 2025 год» [14]. По данным отечественных исследований, за период с 2000 по 2018 гг. удельный вес повышенного жировоголожения среди молодежи увеличился в 4 раза, а частота ожирения — в 2,7 раза [6, 8]. Распространенность избыточной массы тела варьирует в пределах от 3,9 до 29,1%; ожирения — от 1,2 до 25,3% в группах подросткового поколения страны, отличающихся по возрасту, половой принадлежности и условиям проживания [2, 3, 16, 17]. В меньшей степени изучена распространенность дефицита массы тела.

Под пищевым поведением (ПП) понимают компонент образа жизни, включающий стереотип питания, и поведение, ориентированное на образ собственного тела и деятельность по формированию этого образа. На формирование ПП влияет ряд факторов: социальные, экономические, этнокультурные, личностные особенности, учебная среда и др. [8, 13]. Важную роль в формировании ПП играет эмоциональная сфера, т.к. удовлетворение голода сопряжено с ощущением комфорта, качества жизни и защищенности. С началом студенческой жизни существенно меняется режим дня, тип питания; значительно увеличивается объем учебной и психоэмоциональной нагрузки. В ряде исследований

было показано, что у лиц, часто подвергающихся стрессовым факторам, наблюдается изменение ПП, проявляющееся как перееданием, так и голоданием [4, 11, 12]. Вместе с тем пищевая аддикция может быть рассмотрена как предиктор дезадаптации к обучению в вузе [1, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить типы пищевого поведения и уровень физической активности у студентов медицинского университета в начале профессионального обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе добровольности и конфиденциальности в исследовании приняли участие 146 студенток в возрасте от 17 до 20 лет (средний возраст $M=19,5$; $SD=1,4$), проходящих обучение на первом курсе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. В исследовании был использован метод проведения социологического опроса посредством анкеты, составленной на основе интернет-платформы «Google Формы». Анкета включала антропометрические данные (вес и рост); вопросы, позволяющие выявить тип пищевого поведения и уровень физической активности.

В общемировой практике принято оценивать пищевой статус человека по массо-ростовому индексу Кетле (body mass index — BMI), значение которого определяется путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). Соотношение массы тела и роста считается оптимальным при значении BMI в интервале от 18,5 до 24,9. При показателе BMI менее 18,5 констатировали дефицит массы тела; от 25,0 до 29,9 — избыточную массу тела; выше 30 — ожирение [6, 15]. Скрининговая оценка ПП проведена с помощью тестов EAT-26 и DEBQ. Шкала EAT-26 (Eating Attitudes Test) — самый популярный инструмент, позволяющий определить характер пищевого поведения и склонность к пищевым расстройствам. При выявлении лиц с высокой вероятностью ограничительного характера питания необходимо рекомендовать консультацию профильных специалистов [9]. Голландский тест пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior

Questionnaire) — простой и валидизированный инструмент, предусматривающий диагностику эмоциогенного, экстернального и ограничительного типа расстройства ПП [5, 7]. Для определения уровня физической активности (ФА) использовали следующие тесты: опросник, определяющий уровень ФА в зависимости от мотивации к изменениям образа жизни. Международный опросник IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity), позволяющий на анализе ФА за последнюю неделю выделять лиц с гиподинамией. Опросник ОДА23+ дает динамическую оценку уровня и степени ФА [10]. Для количественной обработки данных применялся пакет компьютерных программ STATISTICA 10.0.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка нутритивного статуса проведена по показателям веса и роста, которые девушки указали в анкете. Гармоничное соотношение веса и роста было у 64,9% студенток; дефицит массы тела — у 18,7% респондентов. Избыточная масса тела отмечена у 12,8% студенток; ожирением страдали 3,6% девушек, причем у двух из них BMI соответствовал морбидному ожирению. В целом нутритивный статус обучающихся соответствует общему тренду физического развития молодежи в стране [2, 6, 16].

В тесте пищевых установок EAT-26 предусмотрена оценка трех факторов, связанных с приемом пищи: 1) Dieting (увлечение диетами, избегание употребления в пищу калорийных продуктов, стремление похудеть); 2) Bulimia and Food Preoccupation (симптомы булимии и озабоченность мыслями, связанными с едой); 3) Oral Control (самоконтроль пищевого поведения и ощущаемое намерение окружающих заставить респондента больше есть). Для количественных оценок ответов респондентов мы использовали ранжирование от 0 («никогда») до 5 баллов («всегда») с последующим перекодированием в соответствии с требованиями оригинального варианта, где ответам «никогда», «редко», «иногда» присваивается значение 0 баллов, ответу «часто» — 1 балл, «обычно» — 2 балла, «всегда» — 3 балла. Так оценивались все пункты, кроме 26-го, который оценивался в обратном порядке.

За критическое значение, позволяющее отнести респондентов в группу риска по расстройству ПП, принимали EAT-26 (≥ 20). В группу риска по шкале диеты вошло 26,6% респондентов; по шкале булимии и пищевой озабоченности — 25,1%; по шкале контроля приема пищи — 23,2% студенток. В нашем исследовании число респондентов, имеющих склонность к нарушению ПП, выше, чем у студенток Москвы, Рязани и Архангельска, (13,5%), принявших участие в аналогичном тестировании [9].

В голландском опроснике DEBQ первые десять вопросов касаются ограничительного ПП, которое характеризуется преднамеренными усилиями, направленными на достижение или поддержание желаемого веса посредством самоограничения в питании. В среднем у данной категории лиц показатель не превышает 2,4 балла. Если результат больше, респондент ограничивает себя в питании, возможна угроза анорексии. В нашем исследовании средний показатель составил 2,86 [min — 1,0; max — 4,5], что свидетельствует о повышенном распространении ограничительного ПП у студентов.

Вопросы с 11-го по 23-й затрагивают эмоциогенное пищевое поведение, при котором желание поесть возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния. При этом девять пунктов шкалы касаются определенных эмоциональных состояний, таких как раздражение, подавленность (растерянность), гнев, ожидание неприятного события, тревога (напряжение, обеспокоенность); ощущение того, что все плохо; испуг, разочарование, эмоциональное потрясение (расстройство); четыре пункта — состояния со смешанными эмоциями (когда нечего делать, состояние скуки или возбуждения). Средний результат в этой группе — не выше 1,8 балла; при более высоком показателе имеется склонность «заедать» стресс. У наших участниц средний показатель составил 2,36 [min — 1,0; max — 4,8], что позволяет говорить о повышенной частоте нарушения ПП эмоциогенной этиологии.

В остальных вопросах DEBQ анализируется экстернальное поведение (склонность к пищевым соблазнам). При этом в виде нарушения ПП у людей желание поесть стимулируется не реальным чувством голода, а внешним видом еды, ее запахом, текстурой либо созерцанием того, как едят другие. Средний результат составляет 2,7 балла. Если показатель выше, то имеется трудность удержаться от аппетитной еды. В нашем исследовании средний показатель составил 3,33 [min — 1,7; max — 4,0]. По данным ряда авторов, регулярно переедают от 7,2 до 13,1% населения экономически развитых стран; за последние 30 лет распространенность переедания увеличилась в 6 раз, что сопряжено с увеличением тучных людей [1, 5, 13].

Опрос студентов об уровне физической активности в зависимости от мотивации показал, что 80,5% девушек предпринимают попытки увеличить физические нагрузки. Занимаются интенсивной или умеренной ФА три раза в неделю и более в последние полгода 12,9% респондентов. Однако остальные девушки (6,6%) не занимаются спортом и не планируют в ближайшее время увеличить ФА.

Международный опросник IPAQ позволяет выявить лиц с гиподинамией, возникающей при ограничении ДА и снижении силы сокращения мышц. О гиподинамии свидетельствует сумма менее 21 балла при тестировании. Нами измерена частота физической нагрузки в течение 7 дней и время, затраченное на ФА умеренной, высокой интенсивности по 5 разделам: работа, передвижение, работа по дому, на досуге и сидя. У 63,6% девушек были нормальные показатели ФА; у 12,1% — пограничные; а у 24,3% — свидетельствовали о гиподинамии. Согласно тестированию по ОДА23+ у большинства респондентов интенсивность физической активности была умеренного уровня (63,9%). Высокий (5,5%) и очень высокий уровни ФА (0,7%) встречались реже, чем низкий — 29,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами выявлено, что у значительной части студенток первого курса университета имеются отклонения в нутритивном статусе, обусловленные в равной степени как недостаточным, так и избыточным весом. Высокая частота отклонений в физическом развитии девушек, возможно, связана с низкой физической активностью и нарушением пищевого поведения. Треть студенток демонстрируют абнормальные симптомы пищевого поведения, относящиеся к когнитивной, поведенческой и эмоциональной сферам. Уровень физической активности студенток недостаточен у 80%, признаки гиподинамии продемонстрировали 60% респондентов. Среди факторов нарушения пищевого поведения наряду с высоким уровнем интеллектуальной и психоэмоциональной нагрузки в период обучения в вузе, особое внимание должно уделяться индивидуальным характеристикам личности студентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the

study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская С.В., Карницкая А.И. Пищевое поведение и иррациональные установки молодежи. Аспирант. 2021; 6(63): 25–9.
2. 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; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
3. Грицинская В.Л., Губернаторова Т.Ю., Пермькова Е.С., Хавкин А.И. Скрининговая оценка нутритивного статуса школьников, проживающих в различных регионах Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1): 30–4. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-30-34.
4. Заварухин Н.Е., Безуглый Т.А., Торкай Н.А. и др. Пищевое поведение студентов Южно-Уральского медицинского университета. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 3: 36–41.
5. Захарова Е.В. Исследование учебного стресса у студентов медицинского университета. Молодой ученый. 2018; 46(232): 251–2.
6. Зимина С.Н., Негашева М.А., Синева И.М. Изменения индекса массы тела и повышенного жировотложения московской молодежи в 2000–2018 годах. Гигиена и санитария. 2021; 4: 347–57.
7. Лисовский О.В., Гостимский А.В., Карпатский И.В. и др. Перспективы дистанционного обучения при формировании профессиональных компетенций в медицинском вузе. Виртуальные технологии в медицине. 2020; 3 (25): 101–2. DOI: 10.46594/2687-0037_2020_3_1235.
8. Менгист Г.А., Саввина Н.В., Гржибовский А.М. и др. Нутритивный статус и пищевое поведение студентов университетов: систематический обзор. Социальные аспекты здоровья населения. 2022; 68(5): 11. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-11.
9. Мешкова Т.А., Митина О.В., Шелыгин К.В. и др. Тест пищевых установок (EAT-26): оценка психометрических характеристик и факторной структуры на неклинической выборке 876 студенток.

- [Электронный ресурс]. Клиническая и специальная психология. 2023; 12(1): 66–103. DOI: 10.17759/cpse.2023120104.
10. Прохоров Н.И., Шашина Е.А., Макарова В.В., Матвеев А.А. Изучение показателей двигательной активности студентов медицинского университета. Гигиена и санитария. 2020; 99(8): 816–21. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-816-821.
 11. Терехова А.А., Федотов Н.Д., Ямщикова Т.В. Пищевое поведение студентов медицинского вуза. Modern Science. 2021; 4-2: 129–33.
 12. Шукшина И.В., Иванчиков М.А., Самсонова Е.А. и др. Пищевое поведение студентов в период адаптации в ВУЗе. Образовательный процесс. 2019; 6(17): 19–24.
 13. Burton A.L., Abbott M.J. Processes and pathways to binge eating: Development of an integrated cognitive and behavioural model of binge eating. J. Eat. Disord. 2019; 7: 18.
 14. Global Nutrition Monitoring Framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. World Health Organization. Geneva. 2018.
 15. Global Nutrition Report. 2016. From Promise to Impact: Ending Malnutrition by 2030. World Health Organization. Geneva. 2016.
 16. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104; S3: A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
 17. Mitchison D., Touyz S., Gonzalez-Chica D.A. et al. How abnormal is binge eating? 18-Year time trends in population prevalence and burden. Acta Psychiatrica Scand. 2017; 136: 147–55.
 4. Zavaruhin N.E., Bezuglyj T.A., Torkaj N.A. i dr. Pishchevoe povedenie studentov Yuzhno-Ural'skogo medicinskogo universiteta. [Eating behavior of students of South Ural Medical University]. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2022; 3: 36–41. (In Russian).
 5. Zaharova E.V. Issledovanie uchebnogo stressa u studentov medicinskogo universiteta. [Study of educational stress among medical university students]. Molodoj uchenyj. 2018; 46(232): 251–2. (In Russian).
 6. Zimina S.N., Negasheva M.A., Sineva I.M. Izmene-niya indeksa massy tela i povyshennogo zhiroot-lozheniya moskovskoj molodyozhi v 2000–2018 godah. [Changes in body mass index and increased fat deposition among Moscow youth in 2000–2018]. Gigena i sanitariya. 2021; 4: 347–57. (In Russian).
 7. Lisovskii O.V., Gostimskii A.V., Karpatskii I.V. i dr. Perspektivy distancionnogo obucheniya pri formirovanii professional'nyh kompetencij v medicinskom vuze. [Prospects for distance learning in the formation of professional competencies in a medical university]. Virtual'nye tekhnologii v medicine. 2020; 3(25): 101–2. DOI: 10.46594/2687-0037_2020_3_1235. (In Russian).
 8. Mengist G.A., Savvina N.V., Grzhibovskij A.M. i dr. Nutritivnyj status i pishchevoe povedenie studentov universitetov: sistematischeskij obzor. Nutritional status and eating behavior among university students: a systematic review. [Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya]. 2022; 68(5): 11. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-11. (In Russian).
 9. Meshkova T.A., Mitina O.V., Shelygin K.V. i dr. Test pishchevyh ustanovok (EAT-26): ocenka psiho-metricheskikh harakteristik i faktornoj struktury na neklinicheskoy vyborke 876 studentok. [Eating Attitudes Test (EAT-26): assessment of psychometric properties and factor structure in a non-clinical sample of 876 female students]. [Elektronnyj resurs]. Klinicheskaya i special'naya psihologiya. 2023; 12(1): 66–103. DOI: 10.17759/cpse.2023120104. (In Russian).
 10. Prohorov N.I., Shashina E.A., Makarova V.V., Matveev A.A. Izuchenie pokazatelej dvigatel'noj aktivnosti studentov medicinskogo universiteta. [The studying of physical activity indices in students of medical university]. Gigena i sanitariya. 2020; 99(8): 816–21. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-816-821. (In Russian).
 11. Terekhova A.A., Fedotov N.D., Yamshchikova T.V. Pishchevoe povedenie studentov medicinskogo vuza. [Eating behavior of medical students]. Modern Science. 2021; 4-2: 129–33. (In Russian).
 12. Shukshina I.V., Ivanchikov M.A., Samsonova E.A. i dr. Pishchevoe povedenie studentov v period

REFERENCES

- adaptacii v VUZe. [Eating behavior of students during the period of adaptation to university]. *Obrazovatel'nyj process*. 2019; 6(17): 19–24. (In Russian).
13. Burton A.L., Abbott M.J. Processes and pathways to binge eating: Development of an integrated cognitive and behavioural model of binge eating. *J. Eat. Disord.* 2019; 7: 18.
 14. Global Nutrition Monitoring Framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. World Health Organization. Geneva. 2018.
 15. Global Nutrition Report. 2016. From Promise to Impact: Ending Malnutrition by 2030. World Health Organization. Geneva. 2016.
 16. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104; S3: A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
 17. Mitchison D., Touyz S., Gonzalez-Chica D.A. et al. How abnormal is binge eating? 18-Year time trends in population prevalence and burden. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017; 136: 147–55.

УДК 616.24-002.5+616.98-036.22-036.838+159.9+304.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.72.43.009

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© Ольга Николаевна Браженко, Ксения Андреевна Солодилина,
Анна Игоревна Лощакова, Дарья Юрьевна Чухнова, Татьяна Борисовна Потепун,
Александр Валентинович Николау, Галина Владимировна Григорьева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Ксения Андреевна Солодилина — аспирант кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии.
E-mail: ksolodilina@bk.ru ORCID ID: 0009-0009-7551-0420

Для цитирования: Браженко О.Н., Солодилина К.А., Лощакова А.И., Чухнова Д.Ю., Потепун Т.Б., Николау А.В., Григорьева Г.В. Медико-социальные и психологические особенности больных туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 78–82. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.43.009>

Поступила: 05.10.2023

Одобрена: 09.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Туберкулез и сегодня остается одной из значимых проблем здравоохранения и входит в число основных причин смерти среди инфекционных заболеваний. Ежегодно в мире нарастает количество больных с ВИЧ-инфекцией, а соответственно, увеличивается число лиц с коинфекцией ВИЧ и туберкулез. Больные туберкулезом и сочетанной ВИЧ-инфекцией до сих пор сталкиваются со стигматизацией со стороны окружающих, что делает их длительное лечение еще более психотравмирующим. Среди больных туберкулезом преобладают мужчины трудоспособного возраста, имеющие среднее и среднее специальное образование, официальную работу и семью, являющиеся активными курильщиками. Они стремятся сохранить свой профессиональный статус и активно продолжают работать, несмотря на болезнь, что свойственно для больных с эргопатическим типом отношения к болезни. Группа больных с ВИЧ-инфекцией представлена так же лицами мужского пола, но более молодого возраста, которые не имеют официальной работы и семьи, активно употребляют психоактивные вещества, находились в прошлом в местах лишения свободы. Для этих больных, как правило, характерен анозогнозический тип отношения к болезни, ожидание осуждения со стороны окружающих и наличия у них определенных предубеждений. Знание медико-психологических особенностей больных туберкулезом и сочетанной ВИЧ-инфекцией позволит расширить наше представление об этих группах больных и соответствующим образом построить работу с ними при их дальнейшем лечении.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; EndTB; портрет больного туберкулезом; медико-социальные особенности больных; психологические особенности больных туберкулезом; копинг-стратегия; тип отношения к болезни больных туберкулезом; качество жизни больных туберкулезом.

MEDICAL, SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND IN ITS COMBINATION WITH HIV INFECTION

© Olga N. Brazhenko, Ksenia A. Solodilina, Anna I. Loshchakova, Daria Yu. Chukhnova,
Tatiana B. Potepun, Alexander V. Nikolau, Galina V. Grigorieva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:

Ksenia A. Solodilina — an aspirant of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology.
E-mail: ksolodilina@bk.ru ORCID ID: 0009-0009-7551-0420

For citation: Brazhenko ON, Solodilina KA, Loshchakova AI, Chukhnova DYU, Potepun TB, Nikolau AV, Grigorieva GV. Medical, social and psychological features of patients with pulmonary tuberculosis and in its combination with HIV infection. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):78-82. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.43.009>

Received: 05.10.2023

Revised: 09.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Tuberculosis remains one of the significant health problems today, and is among the leading causes of death among infectious diseases. The number of patients with HIV infection is increasing annually in the world, and the number of people with co-infection with HIV and tuberculosis is increasing accordingly. TB patients and in combination with HIV infection still face stigma from others, making their long-term treatment even more psychotraumatizing. Among patients with tuberculosis, men of working age, who have secondary and secondary special education, official work and family, are active smokers. They strive to maintain their professional status and actively continue to work, despite the disease, which is typical for patients with an ergopathic type of attitude to the disease. A group of patients with HIV infection is also represented by males, but younger, who do not have official work and families who actively use psychoactive substances, and who were in the past, in places of imprisonment. These patients, as a rule, are characterized by an anosognosic type of attitude to the disease with the expectation of condemnation and prejudice from others. Knowledge of the medical and psychological characteristics of patients with tuberculosis and in combination with HIV infection will allow us to expand our understanding of these groups of patients and accordingly build work with them with their further treatment.

Key words: tuberculosis; HIV infection; EndTB; portrait of a patient with tuberculosis; medical and social features of patients; psychological features of patients with tuberculosis; coping strategy; type of attitude to the disease of patients with tuberculosis; quality of life of patients with tuberculosis.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире туберкулез и ВИЧ-инфекция являются двумя взаимосвязанными и сложными проблемами, которые представляют серьезную угрозу для здоровья населения. По мере увеличения числа ВИЧ-инфицированных людей во всем мире нарастает количество больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на многие глобальные усилия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, эти заболевания по-прежнему остаются одной из главных причин смерти во всем мире [1].

В 2014 году ВОЗ разработала программу EndTB, которая ставит перед собой цели снижения мировой заболеваемости и смертности от туберкулеза к 2035 году. Она включает в себя множество мер, таких как развитие новых диагностических тестов и лекарственных препаратов, внедрение более коротких курсов лечения больных с лекарственной устойчивостью микобактерии, а также увеличения доступности медицинской помощи населения. В программе определены контрольные показатели на 2020 год — снижение заболеваемости на 20% и снижение смертности на 35%, а к 2035 году — снижение заболеваемости на 80%, а смертности на 90%. Однако, как показало время, достичь этих показателей оказалось невозможно. В 2021 году заболеваемость в мире снизилась на 10%, а смертность сократилась лишь на 5,9% [1–4].

В 2021 году туберкулезом в мире заболело 10,6 млн человек, а количеством умерших составило 1,6 млн человек, и 187 000 из них страдали сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции в настоящее время значительно ухудшило прогноз благоприятного течения и исходов заболевания и качество жизни этих больных, так как оба

заболевания взаимно отягощают друг друга. Туберкулез является одной из основных причин смерти среди людей, живущих с ВИЧ, и ВИЧ-инфекция увеличивает риск развития туберкулеза в 20–30 раз по сравнению с неинфицированными людьми [1, 5–7].

Больные туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией, зачастую испытывают не только физические, но и эмоциональные трудности, которые связаны с проявлениями этих заболеваний и, возможно, с побочными эффектами лекарственных препаратов. Эти больные также часто сталкиваются с социальной изоляцией и стигматизацией, что связано с существующими в обществе мифами и предрассудками об этих заболеваниях, а это, в свою очередь, может привести к дискриминации и отторжению. Все это способно вызывать психологические травмы и приводить к развитию у больных депрессивных расстройств и тревожности, а в дальнейшем и осложнять их лечение. И поэтому очень важно проводить санитарно-просветительную работу не только с больными, но и с их окружением, в том числе с родственниками, для преодоления этой стигматизации и повышения их осведомленности о своих заболеваниях. Повседневная работа с больными туберкулезом и сочетанной ВИЧ-инфекцией требует комплексного подхода, изучения социальных и психологических аспектов их жизни в современных условиях [8–10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление медико-социальных и психологических особенностей больных туберкулезом легких и сочетанной ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотном исследовании приняли участие 30 человек. Первая группа (Г-1) состояла из боль-

ных туберкулезом легких — 16 человек, а во вторую группу (Г-2) вошли больные туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, — 14 человек. Исследование проводилось на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и ее клинических баз.

Оценка медико-социальных характеристик проводилась по таким критериям, как пол, возраст, образование, трудовой статус, бытовые условия, семейное положение, наличие сопутствующих заболеваний и вредных привычек, нахождение в местах лишения свободы в прошлом.

Для психологической оценки личности были использованы такие методики, как методика диагностики типов отношения к болезни, опросник структуры психологических защит, опросник Р. Лазаруса и С. Фолкмана для изучения копинг-стратегий. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью прикладной программы Spss 23 версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как среди больных туберкулезом, так и среди больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины 56,2% (n=9) и 78,6% (n=11) соответственно (p < 0,05). Больные группы Г-1 в основном были в возрасте от 21 года до 50 лет, что составило 68,8% всех случаев (n=11), но среди больных группы Г-2 64,5% (n=9) находились в возрастном диапазоне от 21 года до 40 лет (p < 0,05). Как мы видим, больные этих двух групп составляют основную трудовую и фертильную когорту нашего общества.

При оценке уровня образования было установлено, что в обеих группах больных преобладают лица со средним и средним специальным образованием в 68,8% (n=11) и 64,3% (n=9) соответственно (p < 0,05). Среди больных туберкулезом (Г-1) 62,5% (n=10) имеют официальную работу на момент заболевания, а 42,9% (n=6) больных с ВИЧ-инфекцией (Г-2) не были официально трудоустроены и 21,4% (n=4) живут за счет родственников и друзей (p < 0,05).

Оценка бытовых условий показала, что среди больных туберкулезом (Г-1) 62,5% (n=10) проживали в отдельной квартире, а среди больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (Г-2) 42,9% (n=6) проживали в коммунальной квартире или общежитии (p < 0,05).

В официальном браке в начале лечения состояло 37,2% (n=6) больных туберкулезом (Г-1), в то время как среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (Г-2), 42,9% (n=6) проживали с родителями или были одиноки (p < 0,05).

Ведущее место среди вредных привычек у больных группы Г-1 занимало курение и составляло

87,5% (n=14), а 37,5% (n=6) злоупотребляли алкоголем (p < 0,05). Вредные привычки больных второй группы отличались, и в 92,9% случаев (n=13) эти больные являлись активными потребителями психоактивных веществ (p < 0,05).

Сопутствующая патология у этих больных также имела различия. У больных туберкулезом в 50% случаев (n=8) определялось наличие хронической обструктивной болезни легких, как правило, на фоне хронической табачной интоксикации. Среди больных второй группы, помимо ВИЧ-инфекции, у 85,7% (n=12) был также установлен диагноз вирусного гепатита, и при этом 71,4% (n=11) больных страдали расстройствами поведения на фоне потребления психоактивных веществ (p < 0,05).

В местах лишения свободы в прошлом находилось 18,8% (n=3) больных группы Г-1, а среди больных группы Г-2 этот показатель был значительно выше и составил 78,6% (n=11) (p < 0,05).

Проведение оценки психологического статуса показало различное отношение к болезни этих двух групп исследуемых. Было установлено, что среди больных туберкулезом (Г-1) преобладает эргопатический тип отношения к болезни у 37,5% (n=6) больных (p < 0,05). Характеристикой психотипа этих больных являлось сверхответственное отношение к лечению. Они стремились продолжать работу и сохранять свой профессиональный статус. Среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (Г-2), в 42,9% (n=6) случаев превалировал анозогнозический тип отношения к болезни, для которого свойственно активное отбрасывание мысли о болезни и пренебрежительное отношение к ней и ее последствиям (p < 0,05). Зачастую такие больные не соблюдают рекомендации лечащего врача и нарушают режим лечения.

В условиях болезни все люди применяют различные типы психологических защит как адаптивного, так и неадаптивного характера. В исследовании установлено, что у больных обеих групп чаще всего среди неадаптивных типов определялся такой тип, как «проекция». Он встречался в 50% (n=8) и 71,4% (n=11) случаев соответственно (p < 0,05). Основными чертами больных этого типа была предубежденность и подозрительность в отношении к окружающим, они преувеличивали внешнюю опасность и часто ожидали негативного отношения к себе. В обеих группах также определялась такая психологическая защита, как «потребление». Она характеризуется избавлением от стресса путем злоупотребления алкоголем, табака, психоактивных веществ и/или еды. Эта защита более выражена у больных ВИЧ-инфекцией, представляется употреблением психоактивных веществ и составляет 57,1% (n=8). У больных туберкулезом она характеризовалась табакокурением и составила 47%. (n=7) (p < 0,05).

Из числа адаптивных психологических защит в обеих группах доминировало «присоединение» и составило 56,3% (n=9) в группе Г-1 и 42,9% (n=6) в группе Г-2 ($p < 0,05$).

Для большинства больных туберкулезный процесс является стрессорным фактором, в связи с чем больные обеих групп применяют различные поведенческие реакции, или так называемые копинг-стратегии. Они направлены на адаптацию к сложившейся ситуации и преодоление стресса. Оценка исследований копинг-стратегий показала, что 87,5% (n=14) больных группы Г-1 и 64,3% (n=9) больных группы Г-2 используют копинг-стратегию «стремление получить информацию о своем заболевании» ($p < 0,05$). Эти данные говорят нам о том, что больные недостаточно осведомлены о нем, его лечении и прогнозах. Они постоянно занимаются поиском информации в различных источниках, таких как Интернет, брошюры и немедицинские статьи или черпают информацию от других больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе проведенного исследования мы установили, что медико-социальные и психологические особенности больных обеих групп различны. Так, среди больных туберкулезом преобладают мужчины в возрасте от 21 года до 50 лет, имеющие среднее или среднее специальное образование и официально трудоустроенные. Они проживают в отдельной квартире с семьей. Среди сопутствующей патологии у большинства из них установлен диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких», что зачастую связано с активным потреблением табака. Для этих больных характерен эргопатический тип отношения к болезни с использованием таких защитных механизмов, как проекция и присоединение.

Для больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией характерно преобладание мужчин трудоспособного и более молодого возраста, которые имеют среднее и среднее специальное образование, они могут быть безработными, проживают одни или с родителями, страдают вирусными гепатитами и расстройствами поведения на фоне потребления психоактивных веществ, в прошлом находились в местах лишения свободы. Для них свойственен анозогнозический тип отношения к болезни и использование таких защитных реакций, как проекция и потребление.

Современные медико-социальные и психологические характеристики больных туберкулезом и в сочетании с ВИЧ-инфекцией представляют собой сложную и многоаспектную группу, требующую комплексного подхода и активного участия как самих больных, так и медицинских специалистов, в том числе медицинских психологов при их дальнейшем лечении и ведении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад ВОЗ о борьбе с туберкулезом 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Коломиец В.М., Медведева Н.Н. Клинико-психологические особенности у больных различными формами туберкулеза легких. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2019; 1: 79–80.
3. Иванова Д.А., Родина О.В., Борисов С.Е. Факторы риска нежелательных реакций при реализации режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением новых препаратов. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2021; 1: 65–6.
4. Васильева Е.Б., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В. и др. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(9): 33–8.
5. Казенный Б.Я., Киселева Ю.Ю., Кирыянова Е.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018; 3: 68–9.
6. Мордык А.В., Удалова Т.Ю., Пузырева Л.В. и др. Сравнение личностных особенностей впервые

выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких и с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 2(92).

7. Браженко О.Н., Браженко Н.А., Чуйкова А.Г. и др. Исход туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией при комплексном лечении с активацией защитных систем организма. Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 49–50.
8. Стрельцов В.В., Золотова Н.В., Баранова Г.Б. и др. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара). Туберкулез и болезни легких. 2014; 2: 22–7.
9. Бородулина Э.В. Социальный портрет пациента с впервые выявленным туберкулезом. Наука и инновации в медицине. 2019; 4(2): 43–7.
10. Охтяркина В.В., Новоселов П.Н. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012.

REFERENCES

1. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Global'nyj doklad VOZ o bor'be s tuberkulezom 2022. [WHO Global Tuberculosis Report 2022]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. (In Russian).
2. Kolomic V M., Medvedeva N.N. Kliniko-psihologicheskie osobennosti u bol'nyh razlichnymi formami tuberkuleza legkih. [Clinical and psychological features in patients with various forms of pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya. 2019; 1: 79–80. (In Russian).
3. Ivanova D.A. Rodina O.V., Borisov S.E. Faktory riska nezheleatel'nyh reakcij pri realizacii rezhimov etiotropnogo lecheniya tuberkuleza s vklucheniem novyh preparatov. [Risk factors for adverse reactions during the implementation of etiotropic treatment regimens for tuberculosis with the inclusion of new drugs]. Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya. 2021; 1: 65–6. (In Russian).
4. Vasil'eva E.B., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V. i dr. Epidemiologicheskie aspekty tuberkuleza u detej, bol'nyh VICH-infekciej. [Epidemiological aspects of tuberculosis in children with HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020; 98(9): 33–8. (In Russian).
5. Kazennyj B.Ya. Kiseleva Yu.Yu., Kir'yanova E.V. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty lecheniya bol'nyh s koinfekciej VICH/tuberkulez. [Immediate and long-term results of treatment of patients with HIV/tuberculosis co-infection] Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya. 2018; 3: 68–9. (In Russian).
6. Mordyk A.V., Udalova T.Yu., Puzyreva L.V. i dr. Sravnenie lichnostnyh osobennostej v pervye vyavlennyh bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih i s sochetannoj infekciej VICH/tuberkulez. [Comparison of personal characteristics of newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and those with co-infection with HIV/tuberculosis]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015; 2(92). (In Russian).
7. Brazhenko O.N., Brazhenko N.A., Chujkova A.G. i dr. Iskhod tuberkuleza legkih u bol'nyh VICH-infekciej pri kompleksnom lechenii s aktivaciej zashchitnyh sistem organizma. [Outcome of pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection during complex treatment with activation of the body's defense systems]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015; 5: 49–50. (In Russian).
8. Strel'cov V.V., Zolotova N.V., Baranova G.B. i dr. Osobennosti okazaniya psihologicheskoy pomoshchi bol'nym tuberkulezom legkih v faze intensivnoj himioterapii (v usloviyah stacionara). [Features of providing psychological assistance to patients with pulmonary tuberculosis in the phase of intensive chemotherapy (in a hospital setting)]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2014; (2): 22–7. (In Russian).
9. Borodulina E.V. Social'nyj portret pacienta s pervye vyavlenym tuberkulezom. Nauka i inovaciya v medicine. 2019; 4(2): 43–7. (In Russian).
10. Ohtyarkina V.V., Novoselov P.N. Mediko-social'naya harakteristika pacientov s sochetaniem tuberkuleza i VICH-infekcii. [Medical and social characteristics of patients with a combination of tuberculosis and HIV infection]. Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny. 2012. (In Russian).

УДК 616.33-089.86+338.27+663.1+614.275+616-092.4/.6/.9
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.25.23.010

МЕДИЦИНСКИЙ СУВЕРЕНИТЕТ И ПУТИ ЕГО ДОСТИЖЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ГАСТРОСТОМИИ

© Максим Владимирович Гавшук

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Максим Владимирович Гавшук — к.м.н., доцент кафедры общей медицинской практики. E-mail: gavshuk@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

Для цитирования: Гавшук М.В. Медицинский суверенитет и пути его достижения на примере малоинвазивной гастростомии // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 83–87. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.25.23.010>

Поступила: 08.09.2023

Одобрена: 27.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. *Введение.* Медицинский суверенитет от импортных расходных материалов является важной составляющей государственного суверенитета. *Цель статьи* — предложить пути достижения медицинского суверенитета на примере малоинвазивной гастростомии. *Материалы и методы.* В рамках диссертационной работы проведено теоретическое изучение проблемы, серия экспериментов *in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных, клиническое исследование. *Результаты.* Разработаны и апробованы в эксперименте оригинальные приспособления, составляющие в совокупности специализированную трубку для чрескожной эндоскопической гастростомии. Предложена оригинальная технология малоинвазивной гастростомии — минимальная гастростомия через мини-лапаротомию, снижающая зависимость от импортных расходных материалов. *Выводы.* Представленные оригинальные разработки не только позволят организовать импортозамещение, но и окажут информационное давление на иностранных производителей для сохранения импорта.

Ключевые слова: медицинский суверенитет; малоинвазивная гастростомия; импортозамещение; отечественные разработки.

MEDICAL SOVEREIGNTY AND WAYS TO ACHIEVE IT ON THE EXAMPLE OF MINIMALLY INVASIVE GASTROSTOMY

© Maxim V. Gavshchuk

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Maxim V. Gavshchuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Medical Practice.
E-mail: gavshuk@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

For citation: Gavshchuk MV. Medical sovereignty and ways to achieve it on the example of minimally invasive gastrostomy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):83-87. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.25.23.010>

Received: 08.09.2023

Revised: 27.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. *Introduction.* Medical sovereignty from imported consumables is an important component of State sovereignty. *The purpose of the article* is to propose ways to achieve medical sovereignty on the example of minimally invasive gastrostomy. *Materials and methods.* As part of the dissertation work, a theoretical study of the problem, a series of *in vitro* and *in vivo* experiments on laboratory animals, and a clinical study were conducted. *Results.* Original devices have been developed and experimentally tested, which together make up a specialized tube for percutaneous endoscopic gastrostomy. An original technology of minimally invasive gastrostomy is proposed – minimal gastrostomy through minilaparotomy, which reduces dependence on imported consumables. *Conclusions.* The presented original developments will not only make it possible to organize import substitution, but also exert informational pressure on foreign manufacturers to preserve imports.

Key words: medical sovereignty; minimally invasive gastrostomy; import substitution; domestic developments.

ВВЕДЕНИЕ

Обязательным условием государственного суверенитета является способность самостоятельно обеспечить базовые потребности граждан. Одну из ключевых ролей в этом процессе играет система здравоохранения, призванная не только обеспечить оптимальную демографическую структуру населения, но и оказать медицинскую помощь всем гражданам, в том числе паллиативную медицинскую помощь неизлечимым больным. Современные медицинские технологии позволяют эффективно оказывать медицинскую помощь и минимизировать ятрогенное воздействие на пациента. Примером может служить пункционная гастростомия, при которой повреждение тканей больного ограничивается зоной формируемого питательного свища [1]. В то же время продолжают активно использоваться традиционные операции через лапаротомный доступ [2–4], который обладает большей травматичностью, чем сама гастростомия. Кроме индивидуальных анатомических особенностей пациентов, причиной этого явления может быть малая доступность необходимых импортных расходных материалов. В процессе прохождения по цепочке создания конечной стоимости от иностранного производителя к отечественному потребителю происходит увеличение цены, которая изначально формируется в иностранной валюте. Именно поэтому в Российской Федерации пункционные гастростомии применяются реже, чем в странах, где локализовано производство необходимых расходных материалов. Наряду с этим сохраняется возможность санкционного ограничения импорта, что негативно влияет на доступность современных пункционных методов гастростомии. Таким образом, существует необходимость в превентивном комплексе мероприятий для повышения доступности малоинвазивной гастростомии.

ЦЕЛЬ

Цель статьи — предложить пути достижения медицинского суверенитета на примере малоинвазивной гастростомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье изложены результаты диссертационной научно-исследовательской работы, проведенной на кафедре общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ). Исследование проводилось с соблюдением всех необходимых условий и получило одобрение Этического комитета Университета.

Формирование гипотез проводилось путем обработки данных литературы и результатов экспериментов с помощью общеизвестных методов

познания: анализ, синтез, абстрагирование, обобщение, индукция, дедукция и др.

Прототипы изобретений изготавливались кустарным способом из биологически инертных материалов: нержавеющая сталь и силикон, разрешенный к применению в пищевой промышленности.

Для подтверждения гипотез и экспериментальной апробации разработок использовано моделирование изучаемых процессов в симуляционных условиях *in vitro* и проведены эксперименты на лабораторных животных в условиях экспериментальной операционной кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени проф. Ф.И. Валькера.

Клиническая часть работы проведена в Городской больнице № 26, где расположена база СПбГПМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе импортных специализированных наборов для чрескожной пункционной гастростомии под контролем эндоскопии по pull-методу выделен ключевой элемент — специализированная гастростомическая трубка. Остальные элементы наборов могут быть заменены стандартными многократными инструментами и расходными материалами, имеющимися в обычном стационаре хирургического профиля. В ходе научного поиска гастростомическая трубка разделена на три составных элемента, и разработаны их оригинальные аналоги: приспособление для проведения гастростомической трубки через переднюю брюшную стенку (патент RU 2669483 C1); приспособление наружной

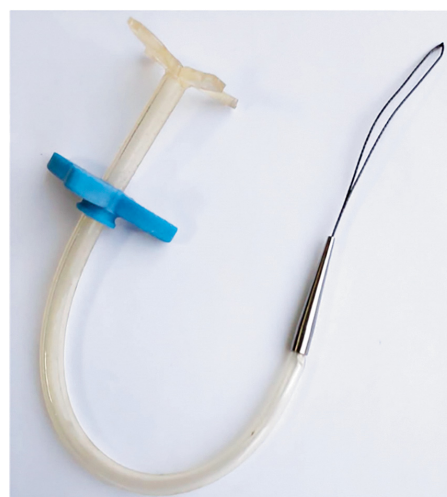


Рис. 1. Прототип оригинальной гастростомической трубки для чрескожной эндоскопической гастростомии, состоящий из разработанных изделий

Fig. 1. Prototype of the original gastrostomy tube for percutaneous endoscopic gastrostomy, consisting of the developed products

фиксации трубки в просвете искусственных свищей желудка и тонкой кишки для питания и декомпрессии, препятствующее перемещению трубки в просвет полого органа через свищ (патент RU 2759574 C1); приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищей желудка и тонкой кишки для питания и декомпрессии (патент RU 2730978 C1) (рис. 1).

Прототипы изобретений успешно опробованы в экспериментах на разработанном симуляторе для пункции желудка и передней брюшной стенки при наложении чрескожной эндоскопической гастростомы (патент RU 2765110 C1) [5] и в экспериментальных операциях на кроликах (рис. 2, 3) [6].

Полученные в ходе исследования теоретические и экспериментальные данные позволили разработать альтернативный способ малоинвазивной гастростомии — минимальную гастростомию через мини-лапаротомию (патент RU 2745655 C1) [7]. В операции использован прижимной способ формирования свища с гастропексией, аналогичный пункционной гастростомии. Основным отличием является применение другого вида доступа — мини-лапаротомии, что позволяет уменьшить интра-

операционную травму и выполнить вмешательство без дополнительных средств визуализации.

Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию отличается простой техникой выполнения вмешательства. Мини-лапаротомия выполняется в проекции средней 1/3 тела желудка с дополнительной ориентацией по расположению газового пузыря желудка на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости. У пациентов с тонким слоем подкожной жировой клетчатки достаточно разреза длиной около 3 см. После вскрытия брюшной полости края раны разводятся крючками Фарабефа, передняя стенка желудка подтягивается к брюшной

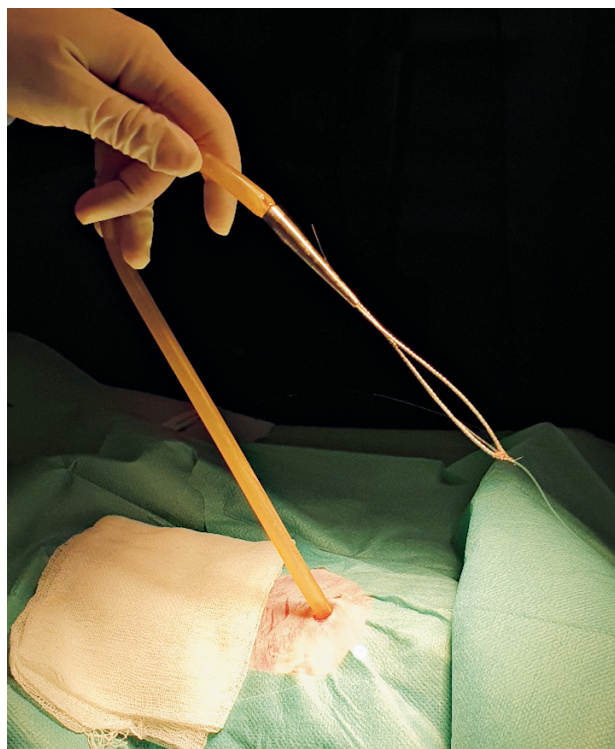


Рис. 2. Аprobация приспособления для проведения гастростомической трубки через переднюю брюшную стенку в экспериментальной чрескожной эндоскопической гастростоме у кролика

Fig. 2. Approbation of a device for conducting a gastrostomy tube through the anterior abdominal wall in an experimental percutaneous endoscopic gastrostomy in a rabbit



Рис. 3. Аprobация оригинальной наружной прижимной пластинки при экспериментальной чрескожной эндоскопической гастростоме у кролика

Fig. 3. Approbation of the original external pressure plate during experimental percutaneous endoscopic gastrostomy in a rabbit

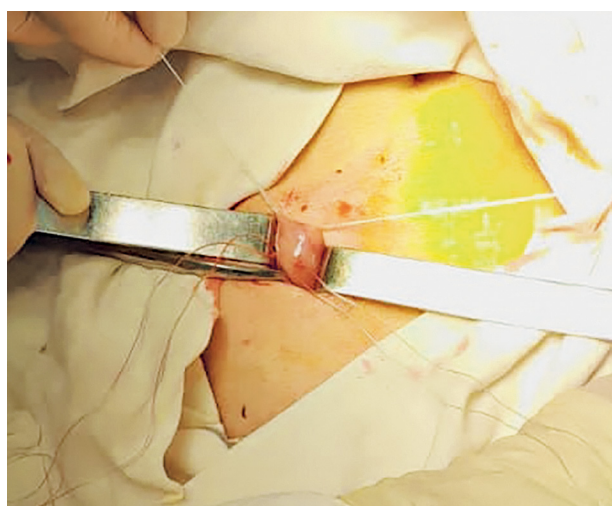


Рис. 4. Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию: выведенная в рану стенка желудка с 4 швами-держалками

Fig. 4. Minimal gastrostomy through minilaparotomy: the stomach wall removed into the wound with 4 sutures-holders

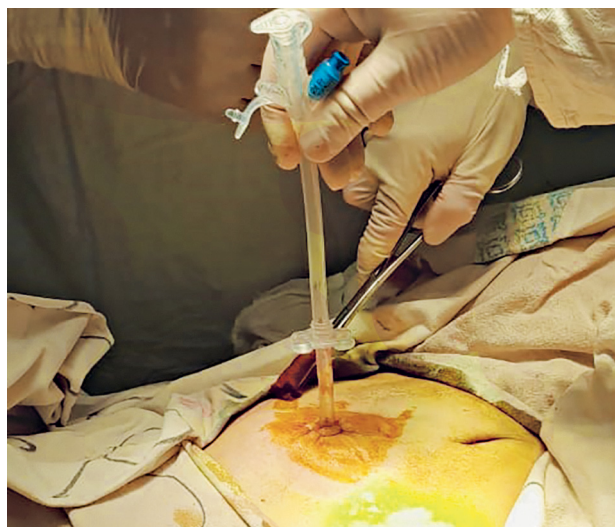


Рис. 5. Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию: завершающий этап

Fig. 5. Minimal gastrostomy via minilaparotomy: the final stage

стенке или даже выводится в рану. На 1,5 см от краев будущего отверстия в стенке желудка накладывают швы-держалки, из них два шва-держалки ориентированы вдоль оси раны передней брюшной стенки (рис. 4).

Между швами-держалками вскрывают полость желудка и заводят гастростомическую трубку баллонного типа, заполняют баллон трубки в просвете желудка водой. Подтягивают стенку желудка за установленную трубку к брюшной стенке и подшивают свободными концами швов-держалок к париетальной брюшине, а в верхний и нижний швы по ходу раны захватывают края стенок влагалища прямой мышцы живота. Далее ушивают операционную рану, фиксируют питательную трубку наружной прижимной пластинкой или подшиванием к коже (рис. 5).

На момент написания статьи разработанная операция успешно выполнена у 24 паллиативных больных с дисфагией III–IV степени, при этом больших осложнений, требовавших хирургического вмешательства, не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинские преимущества пункционной гастростомии за счет малой инвазивности и заинтересованность производителей одноразовых расходных материалов в расширении рынка сбыта привели к быстрому признанию и распространению методики. При этом экономическая эффективность пункционной гастростомии уменьшается по мере отдаления от стран, где локализовано производство расходных материалов. Принудительное ограничение импорта вследствие санкционной по-

литики формально уменьшает рынок сбыта, но сохраняет доходы иностранных производителей за счет технологий параллельного импорта, поэтому экономический ущерб получает страна, в отношении которой введены ограничения. В то же время иностранные производители не заинтересованы в появлении конкурирующей продукции на рынке сбыта, поэтому информация о готовности к организации российского производства стимулирует сохранение импорта. На момент написания статьи сохраняются прямые поставки специализированных медицинских изделий для гастростомии из недружественных стран.

С учетом экономических законов запуск отечественного производства на фоне сохраняющегося импорта необходимых медицинских изделий нерентабелен в краткосрочной перспективе. Применение альтернативной малоинвазивной технологии формирования питательного свища является более выгодным и с экономических позиций, и с позиции ценностно-ориентированной концепции здравоохранения.

Предложенные в статье принципы снижения зависимости от импорта путем разработки отечественных аналогов необходимых изделий и создания альтернативных способов выполнения вмешательства могут быть экстраполированы и на другие хирургические технологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные оригинальные расходные материалы для малоинвазивной гастростомии не только позволяют организовать отечественное производство, но и окажут информационное давление на иностранных производителей для сохранения импорта.

Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию не требует дорогостоящих импортных расходных материалов и может рассматриваться как операция выбора при недоступности пункционных методик.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию.

Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gavshchuk M.V., Orel V.I., Lisovskii O.V. et al. Comparison of different gastrostomy methods according to objective criteria. *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(1): 110–3.
2. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н. и др. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 4(64): 232–6.
3. Гавщук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС. *Медицина и организация здравоохранения*. 2021; 6(2): 21–6.
4. Завьялова А.Н., Гавщук М.В., Новикова В.П. и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге. *Вопросы диетологии*. 2021; 11(4): 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22.
5. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Лисовский О.В. и др. Симуляционная учебная методика выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020; 179(6): 50–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-50-54.
6. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Багатурия Г.О. и др. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине. *Педиатр*. 2018; 9(1): 72–6. DOI: 10.17816/PED9172-76.
7. Гавщук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21.

REFERENCES

1. Gavshchuk M.V., Orel V.I., Lisovskii O.V. et al. Comparison of different gastrostomy methods according to objective criteria. *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(1): 110–3.
2. Gavshchuk M.V., Gostimskij A.V., Zav'yalova A.N. i dr. Evolyutsiya gastrostomy v palliativnoy meditsine. [The evolution of gastrostomy in palliative medicine]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2018; 4(64): 232–6. (In Russian).
3. Gavshchuk M.V., Lisovskii O.V., Gostimskii A.V. i dr. Khirurgicheskiye metody korrektsii disfagii u vzroslykh palliativnykh bol'nykh po dannym sistemy OMS. [Surgical methods of dysphagia correction in adult palliative patients according to the data of the compulsory health insurance system]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2021; 6(2): 21–6. (In Russian).
4. Zavyalova A.N., Gavshchuk M.V., Novikova V.P. i dr. Analiz sluchayev gastrostomii u detey po dannym sistemy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya v Sankt-Peterburge. [Analysis of cases of gastrostomia in children according to the data of the system of compulsory health insurance in Saint Petersburg]. *Voprosy dietologii*. 2021; 11(4): 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22. (In Russian).
5. Gavshchuk M.V., Gostimskii A.V., Lisovskii O.V. i dr. Simulyatsionnaya uchebnaya metodika vypolneniya chreskozhnoy endoskopicheskoy gastrostomii. [Simulation training technique for performing percutaneous endoscopic gastrostomy]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2020; 179(6): 50–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-50-54. (In Russian).
6. Gavshchuk M.V., Gostimskii A.V., Bagaturiya G.O. i dr. Vozmozhnosti importozameshcheniya v palliativnoy meditsine. [Import Substitution Possibilities in Palliative Medicine]. *Pediatrician*. St. Petersburg. 2018; 9(1): 72–6. DOI: 10.17816/PED9172-76. (In Russian).
7. Gavshchuk M.V., Lisovskii O.V., Gostimskii A.V. i dr. Klinicheskiye nablyudeniya minimal'noy gastrostomii cherez minilaparotomiyu u palliativnykh bol'nykh. [Clinical observations of minimal gastrostomy through minilaparotomy in palliative patients]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21. (In Russian).

УДК 616.24-002-053.2+616.831-009-036.2+615.281.9+579.61
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.41.58.011

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ВЫЗВАННОЙ *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA*, У РЕБЕНКА С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

© Елена Владимировна Лошкова^{1, 2}, Артем Викторович Лямин³,
Галина Николаевна Янкина², Татьяна Сергеевна Люлька²

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, г. Москва, Большая Серпуховская ул., 62

² Сибирский государственный медицинский университет. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Самарский государственный медицинский университет. 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Контактная информация:

Елена Владимировна Лошкова — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ. E-mail: loshkova@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-3043-8674 SPIN: 9242-5976

Для цитирования: Лошкова Е.В., Лямин А.В., Янкина Г.Н., Люлька Т.С. Клинический случай инфекции нижних дыхательных путей, вызванной *Elizabethkingia meningoseptica*, у ребенка с церебральным параличом // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 88–98. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.41.58.011>

Поступила: 14.09.2023

Одобрена: 27.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Наиболее частая причина заболеваемости и смертности больных детским церебральным параличом (ДЦП), в том числе в детском возрасте, связана с заболеваниями органов дыхания. Для больных ДЦП характерно снижение местного иммунитета верхних и нижних дыхательных путей, повышение вирусной заболеваемости, прогрессирование бактериальной инфекции без дополнительного инфицирования или увеличения количества микробов, снижение функции легких, инфицирование дыхательных путей с микрофлорой, нетипичной для практически здоровых детей. ДЦП — заболевание, протекающее с тяжелыми коморбидными состояниями: это эпилепсия, требующая постоянной базисной терапии, сопровождающаяся стандартными негативными побочными эффектами, это как тяжелые желудочно-кишечные расстройства и связанные с ними тяжелые нарушения нутритивного статуса, так и дефицитные состояния, способствующие инфекционному процессу на фоне ДЦП. Описано клиническое наблюдение больного ДЦП, перенесшего тяжелую внебольничную пневмонию, вызванную *Elizabethkingia meningoseptica*, развившуюся на фоне приема глюкокортикостероидов. Описаны трудности ведения ребенка при назначении эмпирической антимикробной терапии и успешная эрадикация возбудителя при клинко-рентгенологическом выздоровлении больного после обнаружения *Elizabethkingia meningoseptica* в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и назначения антибиотикотерапии по результатам полученной антибиотикограммы. Авторы обращают внимание на патогенетические особенности реализации нарушений дыхания и питания в когорте больных ДЦП и необходимость персонализации диагностических и лечебных мероприятий в каждом случае.

Ключевые слова: пневмония; детский церебральный паралич; дети; *Elizabethkingia meningoseptica*; нутритивный статус; антибиотикорезистентность.

A CLINICAL CASE OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION CAUSED BY *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA* IN A CHILD WITH CEREBRAL PALSY

© Elena V. Loshkova^{1, 2}, Artem V. Lyamin³, Galina N. Yankina²,
Tatiana S. Lyulka²

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. Bolshaya Serpukhovskaya st., 62, Moscow, Russian Federation, 115093

² Siberian State Medical University. Moskovsky tract, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050

³ Samara State Medical University. Chapaevskaya st., 89, Samara, Russian Federation, 443099

Contact information:

Elena V. Loshkova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University. E-mail: loshkova@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-3043-8674 SPIN: 9242-5976

For citation: Loshkova EV, Lyamin AV, Yankina GN, Lyulka TS. A clinical case of lower respiratory tract infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica* in a child with cerebral palsy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):88-98. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.41.58.011>

Received: 14.09.2023**Revised: 27.10.2023****Accepted: 11.12.2023**

Abstract. The most common cause of morbidity and mortality in patients with cerebral palsy (Cerebral Palsy, CP), including in childhood, is associated with respiratory diseases. Patients with SR are characterized by a decrease in local immunity of the upper and lower respiratory tract, increased viral incidence, progression of a bacterial infection without additional infection or an increase in the number of microbial numbers, a decrease in lung function, and infection of the respiratory tract with a microflora atypical for practically healthy children. SR is a disease that occurs with severe comorbid conditions, it is epilepsy, requiring constant basic therapy, accompanied by standard negative side effects, it is both severe gastrointestinal problems and associated severe nutritional status disorders, and deficient conditions that contribute to infectious process against the background of SR. A clinical observation of a patient with SR who had severe community-acquired pneumonia caused by *Elizabethkingia meningoseptica*, which developed while taking glucocorticosteroids, is described. The difficulties of managing a child when prescribing empirical antimicrobial therapy and successful eradication of the pathogen with clinical and radiological recovery of the patient after the detection of *Elizabethkingia meningoseptica* in the bronchoalveolar lavage fluid and the appointment of antibiotic therapy based on the results of the obtained antibiogram are described. The authors draw attention to the pathogenetic features of the implementation of respiratory and nutritional disorders in a cohort of patients with SR and the need to personalize diagnostic and therapeutic measures in each case.

Key words: pneumonia; cerebral palsy; children; *Elizabethkingia meningoseptica*; nutritional status; antibiotic resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Самая частая причина заболеваемости и смертности у пациентов с церебральным параличом (Cerebral Palsy, CP), в том числе в детском возрасте, связана с респираторными заболеваниями [1]. По сравнению с населением в целом, взрослые и дети с CP имеют 14-кратный риск смерти от заболеваний дыхательной системы [2]. В настоящее время благодаря совершенствованию технологий лечения и реабилитации увеличивается и продолжительность, и качество жизни детей с CP. Ввиду этого приобретают еще большую значимость долгосрочное наблюдение за пациентами, коррекция хронических респираторных нарушений и тесно связанных с ними нарушений нутритивного статуса, которые во многом определяют состояние функции легких [1]. Инфекционные заболевания у детей с CP ввиду иммунокомпрометированности, наличия тяжелых нарушений моторики гастроэзофагеального отдела, снижения функциональной активности мукозального иммунитета, нарушений мукоцилиарного клиренса протекают атипично, часто субклинически, а дыхательная недостаточность является основной причиной смерти в этой популяции с 1970-х годов [3]. Кроме того, CP часто сопровождается трахеобронхомаляцией и другими аномалиями верхних и нижних дыхательных путей, усугубляя дисфункцию мукоцилиарного

транспорта, что увеличивает потребность в бронхолитиках, антибактериальных, противовоспалительных, муколитических препаратах. Для пациентов с CP характерно снижение местного иммунитета верхних и нижних дыхательных путей, повышенная вирусная заболеваемость, прогрессирование бактериальной инфекции без дополнительного инфицирования или увеличения количества микробного числа, снижение функции легких (ОФВ₁ и ЖЕЛ) с возрастом (катамнез от 8 до 18 лет), и инфицирование респираторного тракта нетипичной для практически здоровых детей микрофлорой [4–8]. Течение инфекционного процесса респираторного тракта у данной категории детей имеет определенные патогенетические и клинические особенности, а также связанные с этим сложности диагностики и терапии, которые иллюстрируются настоящим клиническим наблюдением.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Под наблюдением находился пациент К. в возрасте 1 год 1 месяца.

Клинический диагноз

Основное заболевание. Внебольничная правосторонняя пневмония верхней и средней долей, *Elizabethkingia meningoseptica*-этиологии, тяжелая, неосложненная, затяжное течение.

Фоновые заболевания. Эпилепсия, обусловленная мутацией гена *GNAO1*. Церебральный паралич, спастическая диплегия. Gross Motor Functional Classification (GMFCS) V уровень, Manual Ability Classification System (MACS) V уровень, Communication Function Classification System (CFCS) V уровень, Drinking Ability Classification System (EDACS) V уровень. Дистонические атаки. Бульбарный синдром. Микроцефалия. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени тяжести. Мальабсорбция тяжелой степени тяжести. Анемия хронических заболеваний II степени.

Анамнез заболевания. Ребенок заболел остро, заболевание началось с повышения температуры до 38,5 °С, снижали парацетомолом, максимальная температура — до 40,0 °С, на этом фоне отказ от еды и питья, родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП). Бригадой СМП ребенок доставлен и госпитализирован в педиатрическое отделение детской многопрофильной больницы по месту жительства.

Анамнез жизни

Матери 26 лет, отцу 29 лет, здоровы. Мальчик от второй беременности. Старший sibс от первой беременности, возраст 2 года, практически здоров. Настоящая беременность протекала с ретрохориальной гематомой в I триместре. Роды срочные, оперативные, по причине тазового предлежания. Вес при рождении 3470 г, рост 54 см. Со второго дня жизни — конъюгационная желтуха, ребенок получал фототерапию в родильном доме. Срок пребывания в родильном доме — 5 дней. Желтуха в течение трех недель самостоятельно угасла. Грудное вскармливание до месяца. С 5-х суток жизни возникли судороги, которые проявлялись в виде вздрагиваний и сжиманий. С 1,5 месяцев отмечались судороги в виде спазмов с тонико-клоническим компонентом, которые с каждым месяцем учащались. В возрасте 2 месяцев ребенок обследован в психоневрологическом отделении, по результатам проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностирована выраженная бивентрикуломегалия, по результатам проведенной электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены диффузные изменения активности головного мозга, диффузная эпилептиформная активность в фоне и с элементами супрессии. Верифицирован диагноз эпилепсии, по результатам молекулярно-генетического обследования выявлена замена аминокислоты в экзоне 7 гена *GNAO1* в гетерозиготном состоянии. В течение первого и второго полугодия жизни судорожные приступы учащались, проводилась коррекция терапии антиконвульсантами: увеличивались дозы вальпроатов, использовался леветирацетам. Частота эпилептических приступов, несмотря на те-

рапию, продолжала нарастать, поэтому за месяц до развития настоящего острого заболевания врачом-эпилептологом была проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС), и на момент госпитализации ребенок получал преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки в качестве снижения дозировки ГКС.

Помимо неврологической клинической картины у ребенка отмечались значительные проблемы с приемом пищи, поскольку на фоне течения эпилепсии и прогрессирующего поражения головного мозга сформировались выраженные моторные нарушения, тяжелые затруднения приема пищи, которые соответствовали GMFCS V, MACS V, CFCS V, EDACS V, сохранялись выраженные дистонические атаки и болевой синдром. Наличие выраженного бульбарного синдрома сопровождалось постоянными инфекциями нижних дыхательных путей, которые лечили амбулаторно с ежемесячным использованием пероральных антибактериальных препаратов (ингибитор-защищенные аминопенициллины, цефалоспорины (ЦС) 2-го, 3-го поколения, макролиды). Родители отказались от постановки гастростомы, что усиливало нутритивный дефицит, и к возрасту 1 года пациент К. имел тяжелую белково-энергетическую недостаточность (БЭН), а кроме того, прием пищи и жидкости через рот постоянно провоцировал и поддерживал течение катарально-гнойного эндобронхита. Пациент находился на инвалидности с 4 месяцев и имел паллиативный статус с 8-месячного возраста.

Состояние пациента при поступлении тяжелое за счет неврологической клинической картины, дыхательных расстройств (сатурация 93–94%, тахипноэ до 70–74 в минуту, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, обилие мокроты и частый кашель), синдрома интоксикации (отказ от еды и питья, лихорадка 39,6 °С, бледность кожных покровов), тяжелого нутритивного дефицита (отсутствие подкожно-жировой клетчатки, снижение тургора мягких тканей, масса тела 6400 г, рост 74 см, дефицит массы тела 36%). Самочувствие страдает в соответствии с заболеванием. Во время осмотра судорог нет, периодически возникают дистонические атаки в виде кратковременного гипертонуса мышц туловища, конечностей, запрокидывания головы, в покое умеренно повышен тонус в разгибателях конечностей, клонусы стоп. Глазные щели равные, зрачки S=D, средних размеров, нистагма нет, взор не фиксирует, не следит. Носогубные складки симметричные. Кормится через соску, сосет медленно, срыгивает после 50–60 мл смеси, поперхивается. Признаки грубой задержки физического и психомоторного развития: голову не держит, не сидит. На окружающее не реагирует. Менингеальные знаки отрицательные, выраженная сонливость, при пробуждении и на осмотр вялая реакция в виде

приоткрывания глаз, движений в конечностях или кратковременные дистонические атаки. Кожные покровы бледные, сухие, сыпи нет, акроцианоз. Подкожно-жировой слой практически отсутствует на конечностях, передней брюшной стенке, лице. Носовое дыхание затруднено, из носовых ходов обильное слизистое отделяемое, в зеве умеренная гиперемия дужек, задней стенки глотки, разрыхленность, налетов нет. Периферические лимфоузлы — до 5–7 мм, без изменения других свойств. Язык у корня обложен белым налетом, влажный. Слизистые оболочки полости рта розовые, влажные, чистые. Голос звучный. Кашель частый, с переменной продуктивностью. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком, справа тотально притуплен. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы слева влажные разнокалиберные, справа дыхание ослаблено. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот несколько запавший, мягкий, безболезненный. Печень $+1,5+1,5-1/3$, край безболезненный, эластичный, селезенка не увеличена. Стул самостоятельно не бывает, только после микролакса, кашицеобразный, без патологических примесей, желтый. Мочеиспускание достаточное, свободное, отеков нет.

Обращает на себя внимание, что помимо кислородотерапии через биназальные канюли, противовирусной, антибактериальной терапии (АБТ) ЦС 3-го поколения и продолжения приема преднизолона перорально в прежней дозе 1 мг/кг в сутки дежурным врачом была назначена инфузионная терапия с 30 мг преднизолона. Эту инфузионную терапию пациент получал 7 дней с момента госпитализации в стационар ежедневно, как указано в медицинской документации с целью «дезинтоксикации».

Было проведено полное клинико-лабораторное обследование пациента, диагноз пневмонии подтвержден рентгенологически (рис. 1). В первые сутки госпитализации, которые анамнестически совпали с первыми сутками заболевания, была выявлена воспалительная инфильтрация в проекции верхней и средней доли правого легкого

После назначения стартовой АБТ ЦС 3-го поколения положительной клинической динамики не наблюдалось, поэтому была проведена первая смена АБТ на комбинацию ампициллина/сульбактама, аминогликозида и макролида, учитывая тяжелое течение пневмонии (табл. 1). Результаты бактериологических посевов мокроты, крови были отрицательными. На 10-е сутки госпитализации были зарегистрированы самые высокие маркеры системного воспаления, включая общий лейкоцитоз, нейтрофильный индекс, максимальный уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), клинико-рентгенологическая динамика также была отрицательной (табл. 1, рис. 2).



Рис. 1. Рентгенологическая картина в первые сутки госпитализации

Fig. 1. X-ray picture on day first of hospitalization



Рис. 2. Рентгенологическая картина на 10-е сутки госпитализации

Fig. 2. X-ray picture on the 10th day of hospitalization

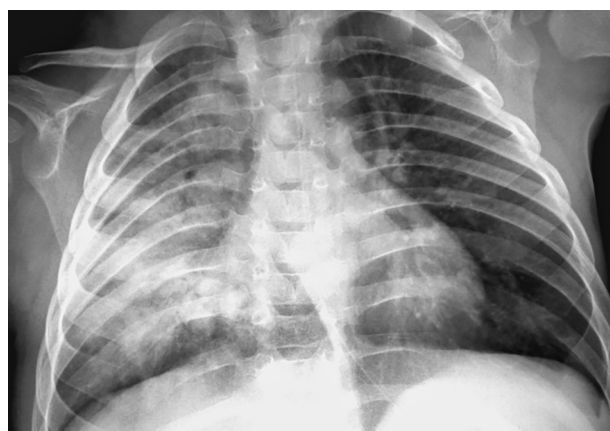


Рис. 3. Рентгенологическая картина на 30-е сутки госпитализации

Fig. 3. X-ray picture on the 30th day of hospitalization

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей и антимикробной терапии в период госпитализации

Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters and antimicrobial therapy during hospitalization

Показатель	Сутки госпитализации										
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	20-е сутки	25-е сутки	30-е сутки	35-е сутки	40-е сутки	45-е сутки	50-е сутки
Динамика клинических проявлений											
Температура тела, °C	40,2	39,5	39,3	38,7	38,9	38,5	38,7	37,7	36,5	36,6	36,6
Кашель	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+
Количество мокроты	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+
Отказ от еды и питья	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	–	–	–
Динамика лабораторных показателей											
Содержание лейкоцитов, 10 ⁹ /л	18,9	25,6	30,4	27,7	24,3	25,5	29,6	15,6	8,9	7,5	7,3
Нейтрофильный индекс	0,24	0,23	0,27	0,25	0,22	0,23	0,24	0,18	0,15	0,14	0,10
СРБ, мг/л	78,4	86,4	93,8	77,5	68,9	81,5	88,9	21,2	4,0	3,0	4,0
ПКТ, нг/л		8,0	12,0	8,0	11,0			2,0	>0,2		
Динамика микробиологического мониторинга											
Отсутствие роста колоний	+	+	+	+		+	+		+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> , мокрота, КОЕ/мл					10 ⁵						
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i> , БАЛ, КОЕ/мл								10 ⁷			
Антимикробная и другая терапия											
Цефотаксим	+										
Амписид+амикацин+сумаamed		+									
Меропенем+ванкомицин			+								
Иммуноглобулины для внутривенного введения			+								
Амоксиклав+цефоперазон/сульбактам				+							
Зинфоро+флуконазол					+						
Цефтазидим+метронидазол+вифенд+вильпрафен						+	+				
Ципрофлоксацин+пиперацillin/тазобактам+бисептол								+	+	+	+

В ходе дальнейшей госпитализации состояние пациента К. оставалось стабильно тяжелым и было обусловлено дыхательными нарушениями на фоне тяжелой неврологической клинической картины с частыми эпилептическими приступами и дисто-

ническими атаками, а также с тяжелым нутритивным дефицитом, которые сохранялись и не имели положительной динамики. Кроме того, в течение первого месяца госпитализации у ребенка сохранялась выраженная воспалительная активность

Таблица 2. Антибиотикограмма *Elizabethkingia meningoseptica*, 10^7 КОЕ/мл, полученная в результате бактериологического посева бронхоальвеолярной лаважной жидкости

Table 2. Antibioticogram of *Elizabethkingia meningoseptica*, 10^7 CFU/ml, obtained as a result of bacteriological culture of broncho-alveolar lavage fluid

Антимикробный препарат	Минимальная ингибирующая концентрация, мгк/мл	Интерпретация
Азтреонам	>32	R
Амикацин	>32	R
Ампициллин/сульбактам	>16/8	R
Ампициллин	>16	R
Гентамицин	>8	R
Имипенем	>8	R
Левифлоксацин	<=2	S
Меропенем	>8	R
Нитрофурантоин	>64	R
Пиперацillin	>64	R
Пиперацillin/Тазобактам	<=16	S
Тобрамицин	>8	R
Цефепим	>16	R
Цефотаксим	>32	R
Цефотаксим/клавуланат	4	S
Цефотетан	>32	R
Цефоперазон/сульбактам	2	S
Цефтазидим	>16	R
Цефтриаксон	>32	R
Цефуроксим	>16	R
Цефалотин	>16	R
Ципрофлоксацин	<=1	S
Эртапенем	>4	R
Тетрациклин	8	I
Триметоприм/сульфометаксозол	<=2/38	S

без тенденции к снижению, результаты бактериологических посевов были отрицательными и лишь только на 20-е сутки госпитализации в мокроте выявлен рост *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл с сохраненной чувствительностью к бензилпенициллину и цефокситину. Поскольку антистафилококковые



Рис. 4. Рентгенологическая картина на 50-е сутки госпитализации

Fig. 4. X-ray picture on the 50th day of hospitalization

антибактериальные препараты уже были в схемах АБТ, ребенку был назначен цефтаролина фосамил, однако положительного клинико-рентгенологического эффекта не последовало (рис. 3).

Спустя 4 недели безуспешной АБТ внебольничной пневмонии пациенту К. была проведена лечебно-диагностическая бронхоскопия с посевом бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) на стандартные питательные среды, на грибы, а также на микобактерии туберкулеза. На 35-е сутки госпитализации было дано заключение о наличии обильного роста *Elizabethkingia meningoseptica* (10^7 КОЕ/мл) с результатами чувствительности к антимикробным препаратам, приведенным в таблице 2, в соответствии с полученной антибиотикограммой назначена АБТ (табл. 1). После назначения комбинированной терапии ципрофлоксацином с пиперацллином/тазобактамом и триметопримом/сульфометаксозолом в течение двух недель была достигнута положительная динамика клинической картины, что стало заметно уже на 2–3-и сутки, и полное рентгенологическое разрешение процесса было достигнуто к 50-м суткам госпитализации (рис. 4).

Пациент К. выписан на амбулаторный этап на 58-е сутки, с клинико-рентгенологическим выздоровлением и рекомендациями по основному заболеванию, в том числе рекомендациями о постановке гастростомы. Результаты посева на микобактерии туберкулеза (МБТ) оказались отрицательными. В настоящее время ребенок является носителем гастростомы, раз в 6 месяцев проходит курсы лечения в паллиативном отделении и реабилитации. Эпизодов инфекций нижних дыхательных путей зарегистрировано в течение последнего года не было, курсы АБТ амбулаторно по поводу интеркуррентных инфекций получает не чаще 1–2 раз



Рис. 5. Патогенез развития и прогрессирования респираторных нарушений на фоне церебрального паралича

Fig. 5. Pathogenesis of the development and progression of respiratory disorders against the background of cerebral palsy

в год. Дальнейшее диспансерное наблюдение за пациентом продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие тяжелых моторных нарушений на фоне церебрального паралича вне зависимости от его причины определяет формирование хронических заболеваний легких, нетипичного и субклинического течения острого инфекционного бронхолегочного воспаления ввиду множества факторов (рис. 5, 6). Нарушение мышечного контроля, дистонические атаки усиливают дисфагию и микроаспирацию [6–8]. Дисфункция гастроинтестинального тракта, в свою очередь, обусловлена моторными и неврологическими проблемами и характерна как для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и проявляется гиперсаливацией, поперхиванием, аспирацией, гипомоторикой желудка, гастроэзофагеальным рефлюксом, так и для нижних отделов ЖКТ и проявляется хроническим запором, синдромом избыточного бактериального роста, мальнотрицией и мальабсорбцией [6–8]. Кроме того, прием лекарственных препаратов, в частности антиконвульсантов, холиноблокаторов, имеет

определенные классические побочные эффекты, усиливающие функциональные нарушения ЖКТ [6–8].

Все пациенты, страдающие CP с V классом моторных нарушений, имеют мальнотрицию и связанные с ней тяжелые нарушения нутритивного статуса и тяжелую мальабсорбцию (рис. 6), которые выражаются не только в задержке физического развития, дефиците роста и массы тела, но и в формировании многочисленных дефицитных состояний, в частности нарушений кальций-фосфорного гомеостаза со снижением минеральной плотности кости, что, в свою очередь, еще более усиливает хронический болевой синдром, присутствующий у детей вследствие дистонических атак. Нарушения обмена железа оказывают влияние на иммунную систему, а развивающаяся гемическая гипоксия на фоне железодефицита усугубляет дыхательную недостаточность, связанную с бронхолегочными заболеваниями [6–8]. Наблюдаемый нами пациент имел тяжелую белково-энергетическую недостаточность и анемию, а также остеопороз, который хорошо визуализируется на рентгеновских снимках.

Пациент К. имел тяжелые моторные нарушения на фоне СР, а следовательно, реализовал все вышеприведенные патогенетические и клинические факторы, влияющие на реализацию и прогрессирование респираторных и нутритивных нарушений.

В этой связи необходимо обратить внимание, что хроническая колонизация нетипичной микрофлоры и/или синдром избыточного бактериального роста у данной категории пациентов должен рассматриваться как независимый фактор риска тяжелого инфекционного процесса. Использование ГКС многократно усиливает инфекционные осложнения на фоне тяжелых заболеваний, одним из классических примеров является терапия ГКС при тяжелой бронхолегочной дисплазии для снижения зависимости от респираторной поддержки на этапе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных [9]. Пациент К. накануне заболевания пневмонией получал пульс-терапию ГКС по поводу рефрактерного судорожного синдрома, а затем продолжил получать ГКС в стандартной дозе. Кроме того, несмотря на обнаружение пневмонии

после проведения рентгенографии органов грудной клетки, преднизолон как перорально, так и парентерально был оставлен в лечении ребенка, что еще больше усугубило имеющуюся иммуносупрессию, и, вероятно, сыграло роль в прогрессировании бронхолегочной воспалительной инфильтрации и ухудшении состояния пациента с усилением респираторных расстройств.

Грамотрицательные неферментирующие бактерии являются частыми возбудителями хронической инфекции дыхательных путей у детей с тяжелым СР [5]. Грамотрицательные бактерии рода *Elizabethkingia* являются актуальными возбудителями внутрибольничных инфекций и, как правило, связаны с высокой летальностью [10, 11]. В последних публикациях сообщается о нескольких случаях тяжелой инфекции, вызванной этим микроорганизмом, при этом чаще регистрируется неонатальный менингит [12], сопровождающийся септициемией и бактериемией [13, 14]. Кроме того, описаны случаи остеомиелита [15], инфекции мочевыводящих путей [16, 17], эндогенного эндофтальмита [18],

Орофарингеальная дисфагия: аспирация слюны, еды и напитков (оценка по EDACS)

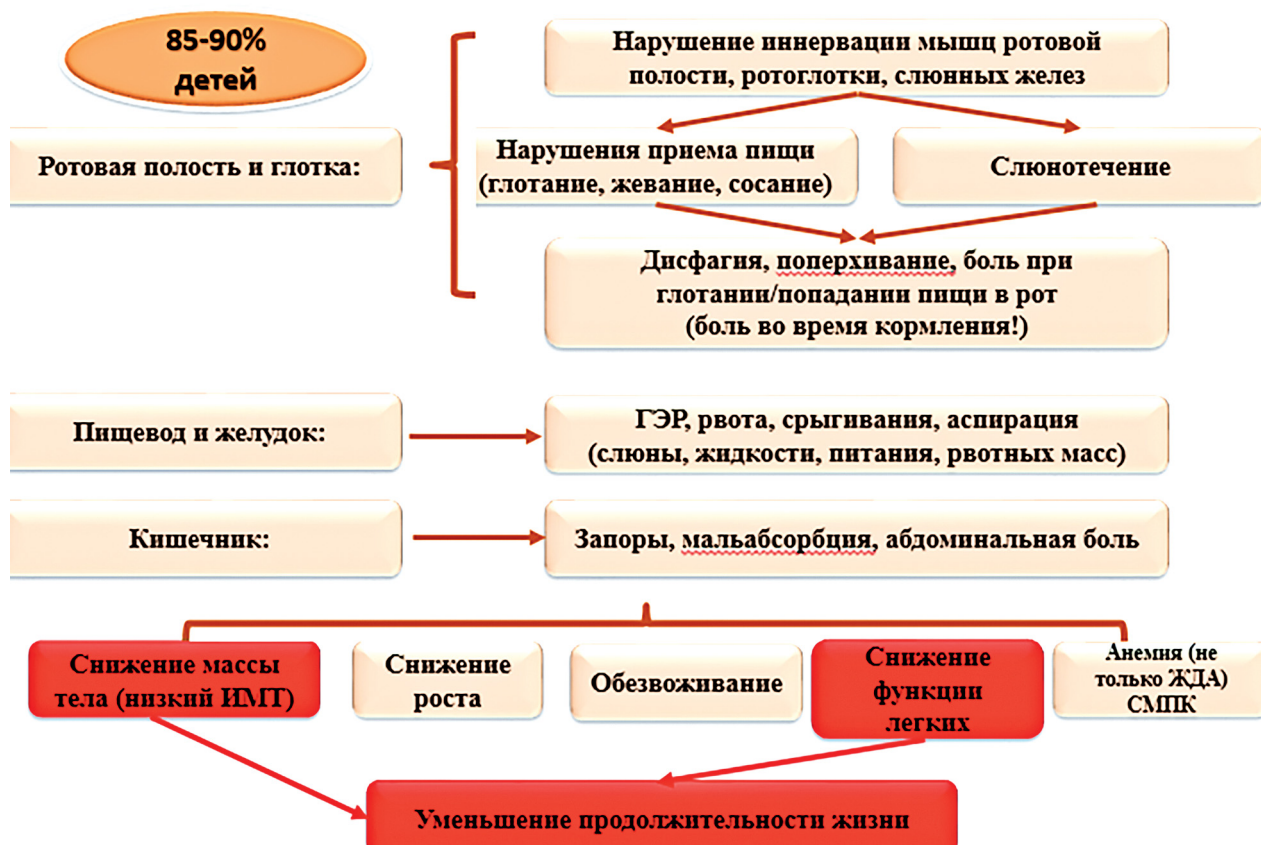


Рис. 6. Патогенез развития и прогрессирования нутритивных нарушений на фоне церебрального паралича

Fig. 6. Pathogenesis of the development and progression of nutritional disorders against the background of cerebral palsy

эндокардит [19], эпидидимоорхит [20], абсцесс легкого [21], некротизирующий фасциит [22], муковисцидоз [23], гидроцефалия [24] и вторичные инфекции с высокой смертностью, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [25]. Инфекции *Elizabethkingia meningoseptica* также были среди больных с COVID-19 [26]. *E. meningoseptica* поражает не только лиц с ослабленным иммунитетом, но и иммунокомпетентных [27]. Исторически первым сообщением об инфицировании человека *E. meningoseptica* была информация о 19 случаях менингита у младенцев в Соединенных Штатах Америки [28].

Настоящим клиническим наблюдением подтверждается приверженность возбудителя к иммунокомпрометированным пациентам.

Анализ последовательности всего генома вместе с оптическим картированием и масс-спектрометрией MALDI-TOF привел к пересмотру состава рода *Elizabethkingia* с выделением 8 видов, а именно *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anophelis*, *E. bruuniana*, *E. ursingii*, *E. occulta* [29], *E. argenteiflava* [30] и новейшего *E. umeracha* [31]. Необходимо сделать акцент на тот факт, что идентификация *Elizabethkingia* с использованием традиционных микробиологических методов затруднена [32], что обуславливает низкую выявляемость данного патогена.

У пациента К. *E. meningoseptica* была изолирована только из БАЛ, несмотря на обильное отхождение мокроты, и это произошло лишь на 35-е сутки госпитализации, что подтверждает сложность идентификации данного возбудителя и согласуется с уже опубликованными данными [32].

Представители рода *Elizabethkingia* по своей природе устойчивы к большинству β -лактамов, ингибиторзащищенным β -лактамам и карбапенемам из-за присутствия двух уникальных металло- β -лактамаз (MBL) класса В, а именно blaBlaV и blaGOB, а также β -лактамазы класса А расширенного спектра действия (БЛРС) — blaCME [33]. По данным, приведенным в рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» версии 2021-01, *E. meningoseptica* обладает природной резистентностью к следующим антибактериальным препаратам: ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, ампициллину/сульбактаму, тикарциллину, тикарциллину/клавулановой кислоте, пиперациллину, цефазолину, цефалотину, цефалексину, цефадроксилу, цефуроксиму, цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, эртапенему, имипенему, меропенему и полимиксину. Изоляты *Elizabethkingia* spp. часто устойчивы к аминогликозидам, макролидам, тетрациклину и ванкомицину, но могут сохранять чувстви-

тельность к пиперациллину/тазобактаму, фторхинолонам, миноциклину, тигециклину и триметоприму/сульфаметоксазолу [34, 35] и левофлоксацину [36]. В настоящее время не существует установленных критериев для оценки чувствительности к антимикробным препаратам для представителей рода *Elizabethkingia*. В нашем исследовании из-за отсутствия определенных пограничных значений для *E. meningoseptica* результаты интерпретировались с точки зрения пограничных значений МПК в соответствии с критериями EUCAST 2022 для *Pseudomonas* spp. и энтеробактерий. Выделенный изолят *E. meningoseptica* оказался чувствительным к фторхинолонам, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону/сульбактаму и триметоприму/сульфаметоксазолу, поэтому была назначена комбинация из трех антибактериальных препаратов с учетом возможной продукции MBL и БЛРС, off-label ребенку был назначен ципрофлоксацин совместно с пиперациллином/тазобактамом и триметопримом/сульфаметоксазолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение внебольничной пневмонии, вызванной нечасто диагностируемым патогеном *E. meningoseptica*, у пациента с тяжелой коморбидной патологией в виде церебрального паралича и его осложнений, а также факторами риска генерализации инфекционного процесса, связанными с использованием глюкокортикостероидов на фоне активной бактериальной инфекции. Приведенное клиническое наблюдение обращает внимание практикующего врача на особенности микробной колонизации дыхательных путей в когорте детей с тяжелым церебральным параличом, а также необходимость более раннего использования инвазивных диагностических процедур (бронхоскопия) с прицельной микробиологической диагностикой бронхоальвеолярной лаважной жидкости для идентификации патогенов микробиологическими рутинными методами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Лошкова — ведение пациента и подготовка выписки из медицинской документации, анализ данных литературы и их интерпретация, структурирование материала и написание статьи; А.В. Лямин — интерпретация результатов микробиологических исследований и их обсуждение, проверка и структурирование статьи; Г.Н. Янкина — обсуждение статьи; Т.С. Люлька — техническое сопровождение и обсуждение рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. E.V. Loshkova — patient management and preparation of extracts from medical records, analysis of literature data and their interpretation, structuring of the material and writing of the article; A.V. Lyamin — interpretation of the results of microbiological studies and their discussion, verification and structuring of the article; G.N. Yankina — discussion of the article; T.S. Lyulka — technical support and discussion of the manuscript. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rakocevic G., Alexopoulos H., Dalakas M.C. Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder. *BMC Neurol.* 2019; 19(1): 1.
2. Ryan J.M., Peterson M.D., Ryan N. et al. Mortality due to cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(8): 924–8.
3. Himmelmann K., Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(8): 762–7.
4. Myers L.L., Nerminathan A., Fitzgerald D.A. et al. Transition to adult care for young people with cerebral palsy. *Paediatr Respir Rev.* 2020; 33: 16–23.
5. Gerdung C.A., Tsang A., Yasseen A.S. 3rd. et al. Association Between Chronic Aspiration and Chronic Airway Infection with *Pseudomonas aeruginosa* and Other Gram-Negative Bacteria in Children with Cerebral Palsy. *Lung.* 2016; 194(2): 307–14. DOI: 10.1007/s00408-016-9856-5. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26883134.
6. Marpole R., Blackmore A.M., Gibson N. et al. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy. *Front Pediatr.* 2020; 8: 333. DOI: 10.3389/fped.2020.00333. PMID: 32671000; PMCID: PMC7326778.
7. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Prevalence of symptoms associated with respiratory illness in children and young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(7): 780–1.
8. Blackmore A.M., Bear N., Blair E. et al. Factors Associated with Respiratory Illness in Children and Young Adults with Cerebral Palsy. *J Pediatr.* 2016; 168: 151–7.e1.
9. Bonadies L., Zaramella P., Porzionato A. et al. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med.* 2020; 9(5): 1539. DOI: 10.3390/jcm9051539. PMID: 32443685; PMCID: PMC7290764.
10. Govindaswamy A., Bajpai V., Trikha V. et al. Multi-drug resistant *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia — Experience from a level 1 trauma centre in India. *Intractable Rare Dis Res.* 2018; 7(3): 172–6. DOI: 10.5582/iridr.2018.01077. PMID: 30181936; PMCID: PMC6119665.
11. Lau S.K., Chow W.-N., Foo C.-H. et al. *Elizabethkingia anophelis* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26045. DOI: 10.1038/srep26045.
12. Dziuban E.J., Franks J.L., So M. et al. *Elizabethkingia* in children: A comprehensive review of symptomatic cases reported from 1944 to 2017. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67: 144–9. DOI: 10.1093/cid/cix1052.
13. Opota O., Diene S.M., Bertelli C. et al. Genome of the carbapenemase-producing clinical isolate *Elizabethkingia miricola* EM_CHUV and comparative genomics with *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia anophelis*: Evidence for intrinsic multidrug resistance trait of emerging pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017; 49: 93–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.031.
14. Swain B., Rout S., Otta S., Rakshit A. *Elizabethkingia meningoseptica*: An unusual cause for septicaemia. *JMM Case Rep.* 2015; 2: e000005. DOI: 10.1099/jmmcr.0.000005.
15. Lee C.-H., Lin W.-C., Chia J.-H. et al. Community-acquired osteomyelitis caused by *Chryseobacterium meningosepticum*: Case report and literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 60: 89–93. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.07.009.
16. Gupta P., Zaman K., Mohan B., Taneja N. *Elizabethkingia miricola*: A rare non-fermenter causing urinary tract infection. *World J. Clin. Cases.* 2017; 5: 187. DOI: 10.12998/wjcc.v5.i5.187.
17. Raghavan S., Thomas B., Shastry B. *Elizabethkingia meningoseptica*: Emerging multidrug resistance in a nosocomial pathogen. *Case Rep.* 2017; 2017: bcr-2017-221076. DOI: 10.1136/bcr-2017-221076.
18. Young S.M., Lingam G., Tambyah P.A. *Elizabethkingia meningoseptica* Endogenous Endophthalmitis — A Case Report. *Antimicrob. Resist.*

- Infect. Control. 2014; 3: 35. DOI: 10.1186/2047-2994-3-35.
19. Yang J., Xue W., Yu X. Elizabethkingia meningosepticum endocarditis: A rare case and special therapy. Anatol. J. Cardiol. 2015; 15: 427. DOI: 10.5152/akd.2015.6014.
20. Chi S., Fekete T. Epididymo-orchitis. In: Schlossberg D., editor. Clinical Infectious Disease. 2nd ed. Cambridge University Press; Cambridge, UK. 2015: 401–5.
21. Gonzalez C., Coolen-Allou N., Allyn J. et al. Severe sepsis and pulmonary abscess with bacteremia due to Elizabethkingia miricola. Med. Mal. Infect. 2015; 46: 49–51. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.10.011.
22. aufiq Kadafi K., Yuliarto S., Aji Cahyono H. et al. Cerebral Salt Wasting Due to Bacteremia Caused by Elizabethkingia meningoseptica: A Case Report. Arch. Pediatr. Infect. Dis. 2020; 8: e44832. DOI: 10.5812/pedinfect.88432.
23. Kenna D.T., Fuller A., Martin K. et al. rpoB gene sequencing highlights the prevalence of an E. miricola cluster over other Elizabethkingia species among UK cystic fibrosis patients. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2018; 90: 109–14. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.014.
24. Amir A., IC Sam J., Nawi S. Elizabethkingia meningoseptica neonatal meningitis in a premature infant. Asian J. Med. Biomed. 2018; 2(Suppl. 1): 22.
25. Seong H., Kim J.H., Kim J.H. et al. Risk factors for mortality in patients with elizabethkingia infection and the clinical impact of the antimicrobial susceptibility patterns of elizabethkingia species. J. Clin. Med. 2020; 9: 1431. DOI: 10.3390/jcm9051431.
26. Nori P., Cowman K., Chen V. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2021; 42: 84–8. DOI: 10.1017/ice.2020.368.
27. Yang C., Liu Z., Yu S. et al. Comparison of three species of Elizabethkingia genus by whole-genome sequence analysis. FEMS Microbiol. Lett. 2021; 368: fnab018. DOI: 10.1093/femsle/fnab018.
28. King E.O. Studies on a group of previously unclassified bacteria associated with meningitis in infants. Am. J. Clin. Pathol. 1959; 31: 241–7. DOI: 10.1093/ajcp/31.3.241.
29. Nicholson A.C., Gulvik C.A., Whitney A.M. et al. Revisiting the taxonomy of the genus Elizabethkingia using whole-genome sequencing, optical mapping, and MALDI-TOF, along with proposal of three novel Elizabethkingia species: Elizabethkingia bruuniana sp. nov., Elizabethkingia ursingii sp. nov., and Elizabethkingia occulta sp. nov. Antonie Van Leeuwenhoek. 2018; 111: 55–72. DOI: 10.1007/s10482-017-0926-3.
30. Hwang J.-H., Kim J., Kim J.-H., Mo S. Elizabethkingia argenteiflava sp. nov., isolated from the pod of soybean, Glycine max. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2021; 71: 004767. DOI: 10.1099/ijsem.0.004767.
31. Hem S., Jarocki V.M., Baker D.J. et al. Genomic analysis of Elizabethkingia species from aquatic environments: Evidence for potential clinical transmission. Curr. Res. Microb. Sci. 2022; 3: 100083. DOI: 10.1016/j.crmicr.2021.100083.
32. Zajmi A., Teo J., Yeo C.C. Epidemiology and Characteristics of Elizabethkingia spp. Infections in Southeast Asia. Microorganisms. 2022; 10(5): 882. DOI: 10.3390/microorganisms10050882. PMID: 35630327; PMCID: PMC9144721.
33. Breurec S., Criscuolo A., Diancourt L. et al. Genomic epidemiology and global diversity of the emerging bacterial pathogen Elizabethkingia anophelis. Sci. Rep. 2016; 6: 30379. DOI: 10.1038/srep30379.
34. Lin J.-N., Lai C.-H., Yang C.-H., Huang Y.-H. Elizabethkingia infections in humans: From genomics to clinics. Microorganisms. 2019; 7: 295. DOI: 10.3390/microorganisms7090295.
35. Kwambana-Adams B., Laxton C., Foster-Nyarko E. et al. Isolation of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Multidrug-resistant Elizabethkingia meningoseptica from Neonates within Minutes of Birth. Pediatric Infect. Dis. J. 2017; 36: 123–4. DOI: 10.1097/INF.0000000000001368.
36. Huang Y., Huang Y., Lin Y. et al. Risk factors and outcome of levofloxacin-resistant Elizabethkingia meningoseptica bacteraemia in adult patients in Taiwan. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017; 36: 1–8. DOI: 10.1007/s10096-017-2942-7.

УДК 159.973+616.899.2+616.62-006.2+616.5
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.61.17.012

ПАЦИЕНТ С СИНДРОМОМ КОСТЕЛЛО: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Анна Никитична Завьялова, Иван Александрович Лисица,
Олег Валентинович Лисовский, Антон Игоревич Осипов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Иван Александрович Лисица — ассистент кафедры общей медицинской практики. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

Для цитирования: Завьялова А.Н., Лисица И.А., Лисовский О.В., Осипов А.И. Пациент с синдромом Костелло: обзор литературы и клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 99–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.61.17.012>

Поступила: 09.10.2023

Одобрена: 14.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Синдром Костелло относится к RAS-патиям и представляет собой полисистемное заболевание, в основе которого лежит гетерозиготная мутация гена *HRAS*. Частыми характерными особенностями является специфический фенотип с дисморфическими чертами лица, задержка умственного и психомоторного развития, склонность к развитию новообразований. Двухфазный рост пациентов с развитием после рождения выраженного нутритивного дефицита вызывает трудности в коррекции трофологического статуса. Широкий спектр заболеваний, входящий в круг дифференциальной диагностики при полиморфизме клинической картины заболевания, может вызвать затруднения в ранней диагностике и проведении адекватной терапии. В статье приводится обзор литературы, посвященный анализу механизмов развития синдрома Костелло, а также 4-летнее наблюдение за пациентом, клиническая картина которого заключалась в умственной отсталости, нарушении психомоторного и физического развития, выраженной белково-энергетической недостаточности, дерматологических осложнениях, а также развитии эмбриональной рабдомиосаркомы мочевого пузыря.

Ключевые слова: синдром Костелло; задержка развития; эмбриональная рабдомиосаркома; нутритивный статус.

PATIENT WITH COSTELLO SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

© Anna N. Zavyalova, Ivan A. Lisitsa, Oleg V. Lisovsky, Anton I. Osipov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Ivan A. Lisitsa — Assistant at the Department of General Medical Practice. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

For citation: Zavyalova AN, Lisitsa IA, Lisovsky OV, Osipov AI. Patient with Costello syndrome: literature review and clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):99–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.61.17.012>

Received: 09.10.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Costello syndrome belongs to RAS-pathies and is a multisystem disease based on a heterozygous mutation of the *HRAS* gene. Frequent characteristic features are a specific phenotype with dysmorphic facial features, delayed mental and psychomotor development, and a tendency to develop neoplasms. The biphasic growth of patients with the development of severe nutritional deficiency after birth causes difficulties in correcting the trophological status. A wide range of diseases included in the range of differential diagnosis with polymorphism of the clinical picture of the disease can cause difficulties in early diagnosis and adequate therapy. The article provides a review of the literature devoted to the analysis of the mechanisms of development of Costello syndrome, as well as a 4-year observation of a patient whose clinical picture consisted of mental retardation, impaired psychomotor and physical development, severe protein-energy deficiency, dermatological complications, as well as the development of embryonic rhabdomyosarcoma of the bladder.

Key words: Costello syndrome; developmental delay; embryonal rhabdomyosarcoma; nutritional status.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Костелло (OMIM № 218040) представляет собой частный случай RAS-патии (retrovirus associated sequences) и определяется как редкое полисистемное заболевание, вызываемое гетерозиготной мутацией в гене *HRAS* (190020) на хромосоме 11p15.5 и характеризуется дисморфическими чертами лица, двухфазным характером роста, двигательной и умственной отсталостью, эктодермальными аномалиями, развитием папиллом, патологических изменений сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной систем, повышенной склонностью к развитию онкологических заболеваний. Мутация гена *HRAS*, в норме кодирующего гуанозинтрифосфатазу (GTPase), приводит к изменению в каскаде митогенактивируемых протеинкиназ (MARK), которые определяют фундаментальные биологические функции, такие как пролиферация, дифференцировка и выживание клеток [1–3].

Синдром Костелло (СК) является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом мутаций *de novo* с частотой у живорожденных от 1:300 000 до 1:24 000 000 [4–6]. Отмечается пренатальное развитие крупного плода с последующим отставанием в физическом развитии в постнатальном периоде [7]. Задержки роста определяются нутритивной недостаточностью вследствие трудностей при кормлении. В 1971 году впервые и затем в 1977 году новозеландский врач-педиатр Джек Костелло описал двух детей из разных семей с синдромом, который включал в себя низкий рост, умственную отсталость, кожные проявления в виде избыточной кожи шеи, ладоней, подошв стоп и пальцев с явлениями гиперкератоза, выходящие тонкие волосы, папилломы [8, 9].

К основным патогенетическим путям развития СК относят нарушение образования эластических волокон из-за низкой продукции тропоэластина и микрофибриллярных белков, их неадекватная секреция и внеклеточная сборка [10]. В проведенном А. Hinek и соавт. исследовании причин развития СК у 6 детей с подтвержденным СК определено, что фибробласты продуцируют нормальные уровни растворимого тропоэластина, но не способны собирать эластичные волокна из-за вторичного дефицита эластинсвязывающего белка (ЭСБ) [10]. Поскольку нормальная связь между тропоэластином и ЭСБ может быть нарушена при контакте с фрагментами, содержащими галактосахар, и поскольку в фибробластах пациентов с СК отмечено накопление хондроитинсульфатсодержащих протеогликанов и бигликан, предположено, что хондроитинсульфат может индуцировать выделение ЭСБ из клеток и препятствовать нормальной рециркуляции этого многоазотистого шаперона тропоэластина [10, 11].

Доказаны корреляционные связи изменений генотипа и соответствующие фенотипические признаки [12]. У пациентов с мутацией *HRAS* и синдромом Костелло чаще наблюдаются многоводие, ульнарная девиация, дефицит гормона роста и тахикардия, чем у пациентов с мутациями *BRAF* или *MEK1* [13]. При этом у пациентов с изменениями *G13C* также отмечается полиморфизм клинической картины, включающий многоводие, макроцефалию, задержку физического и нервно-психического развития, гипертрофическую кардиомиопатию, скученность задней черепной ямки [14]. Вместе с тем у пациентов с изменением *p.G12A* или *p.G12C* *HRAS* фенотипические и морфофункциональные проявления более выражены, в отличие от пациентов с другими мутациями *HRAS* [15]. Независимо от мутации, тяжесть значительно не увеличивалась с течением времени. Практически все литературные источники указывают на отсутствие специфической терапии СК. Лечение носит симптоматический характер и направлено на нутритивную поддержку, профилактику развития и терапию возникающих кардиологических, желудочно-кишечных, респираторных нарушений.

Отмечено появление папиллом в детском возрасте, преимущественно на лице (в проекции носогубного треугольника) и перианальной области [16–18]. В структуре СК умственная отсталость разной степени выраженности является важным диагностическим и отчасти прогностическим фактором [19]. Дети с СК более подвержены развитию расстройств аутистического спектра, особенно дети 2–4 лет [20, 21].

Причина развития СК связана с мутациями в гене *HRAS*, однако установлено, что у пациентов могут появиться признаки сердечно-очно-лицевого синдрома (CFC — Cardiofaciocutaneous syndrome), относящегося также к RAS-патиям [22, 23].

Впервые Di Rosso и соавт. обратили внимание на орально-моторную апраксию и связанную с этим нутритивную недостаточность у пациентов с СК [24]. Анализ случаев показал изменение графиков роста по типу «маразматического» в постнатальном периоде у большинства пациентов с СК [4, 25, 26]. S. Umans и соавт. описали случай ротоглоточной дисфагии в структуре СК [27]. У части пациентов сопутствующими причинами трофологического дефицита является тяжелое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [28]. Помимо этого, описана склонность к язвенным поражениям желудка и двенадцатиперстной кишки [29]. Проблемы вскармливания пациентов и необходимости проведения искусственного питания высококалорийными смесями через зонд указаны у Н. Kawame [30]. Синдром дисфагии обычно купируется у детей с СК к 4 годам [9, 31].

Описаны клинические формы СК с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности нарушением ритма и экстрасистолией, а также утолщением митральных клапанов, развитием стеноза легочной артерии или гипертрофической кардиомиопатии [32–34]. В связи с этим всем пациентам с СК рекомендовано плановое кардиологическое наблюдение.

Задержка роста у таких пациентов часто связана с дефицитом гормона роста [35]. Отмечено также снижение концентрации кортизола и гипогликемия [36–38].

Замечена повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований, преимущественно мышечных тканей, в структуре СК [39]. Так, M. Feingold и соавт. сообщили о ребенке с подтвержденным СК, у которого развилась альвеолярная рабдомиосаркома правой стопы в грудном возрасте [40]. B. Kerr и соавт. не только сообщили о двух детях с СК, в грудном возрасте у которых выявлена забрюшинная эмбриональная рабдомиосаркома, но и связали повышенный риск малигнизации как структурную часть синдрома Костелло [41]. K.W. Gripp и соавт. в 2002 году также описали 5 случаев рабдомиосаркомы преимущественно органов брюшной полости, таза или урогенитальной области у пациентов с СК [42]. По литературным данным, у всех пациентов с СК и вариантами генотипа *p.Gly12Ser* или *p.Gly12Ala* развивались онкологические заболевания [14, 43]. У детей с СК также выявлялись внутригрудная ганглионейробластома, карцинома мочевого пузыря [44–46].

Вопросы пренатальной диагностики не разработаны ввиду редкой частоты встречаемости синдрома, а также отсутствия специфических признаков фетального фенотипа [47, 48].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим собственное 4-летнее наблюдение пациента с синдромом Костелло, типичная картина течения которого помимо умственной отсталости, нарушений психомоторного и физического развития, выраженной белково-энергетической недостаточности и дерматологических проявлений сопровождалась эмбриональной рабдомиосаркомой мочевого пузыря, оперативное лечение которой привело к рецидивирующему пузырно-мочеточниковому рефлюксу.

Пациент М., 2015 года рождения, наблюдался в клинике с января 2019 года по ноябрь 2022 года. Впервые поступил в стационар в возрасте 3 лет 11 месяцев в тяжелом состоянии с жалобами на рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей в связи с выявленным новообразованием малого таза и брюшной полости, сдавливающим левый мочеточник с развитием уретерогидронефроза слева.

Сопутствующим диагнозом был синдром Костелло. Поступил переводом из многопрофильного стационара для стентирования левого мочеточника в рамках предоперационной подготовки.

Анамнез жизни. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей без особенностей, вторых родов на 37-й неделе (1 — медицинский аборт, 2 — здоровый доношенный мальчик 3700 г, 53 см, в дальнейшем — здоровый ребенок, 3 — замершая беременность на сроке 8/9 недель). При пренатальных скринингах патологии плода не выявлено. Масса тела при рождении — 4750 г (7-центильный коридор (ц.к.), Z-score — 2,55). Длина при рождении — 54 см (7 ц.к., Z-score — 2,17). Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Родители ребенка здоровы (не имеют хронических соматических или диагностированных наследственных заболеваний), брак неродственный.

В раннем неонатальном периоде диагностированы псевдобульбарный синдром, синдром двигательных нарушений, выявлены множественные малые аномалии развития (килевидная грудная клетка, макроцефалия, широкая переносица, лицо с большим ртом, толстыми губами, складчатость кожи, большой лоб). При объективном осмотре отмечались непропорциональное увеличение кистей и стоп относительно конечностей. Диагностирован перелом правой ключицы, ранняя неонатальная гипогликемия, гепатоспленомегалия. На 2-е сутки жизни выявлена гипербилирубинемия 249 мкмоль/л за счет прямой фракции (238 мкмоль/л), дифференциальный диагноз проводился между мукополисахаридозом и синдромом Сотоса (впоследствии исключены). В возрасте 1 месяца при плановой нейросонографии выявлена тривентрикулодилатация, расширение субарахноидальных пространств, гипогенезия мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, расширение большой затылочной цистерны.

Грудное вскармливание до 2 месяцев, в связи со слабостью сосательного и глотательного рефлексов переведен на зондовое питание. В динамике выявлены выраженные задержки психомоторного развития, ходит с 2 лет за руку, задержка психоречевого развития. Самостоятельно не садится и не встает.

В связи с подозрением на генетическое заболевание проведено кариотипирование, секвенирование гена *HRAS*. Кариотип 46, XY, выявлена частичная миссенс-мутация *de novo* в кодоне 12с.35G>A (*p.Gly12Ala*) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагностирован синдром Костелло.

За первый год вырос на 3 см (до 57 см — 1 ц.к., Z-score — -7,87), прибавка массы тела 1,5 кг до 6,25 кг (1 ц.к., Z-score — -3,82). До 1,5 лет по рекомендации врача-диетолога проводилась ночная алиментация через назогастральный зонд.



Рис. 1. Ладони пациента (собственное наблюдение)
Fig. 1. Patient's palms (own observation)

Аллергоанамнез не отягощен. Профилактическая вакцинация до дебюта заболевания по индивидуальному календарю, с опозданием. Перенесенные заболевания: нечастые респираторные инфекции, травм не отмечалось. По поводу основного заболевания у врача-генетика не наблюдаются.

Анамнез заболевания. В возрасте 3 лет 11 месяцев мать самостоятельно заметила уплотнение в нижних отделах живота, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи ребенок доставлен в детский специализированный многопрофильный стационар. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей 03.01.2018 года обнаружено образование в области малого таза, пиелозктазия слева, расширение мочеточника слева. В связи с этим ребенку выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. По результатам выявлена КТ-картина интрапельвикального объемного образования с возможной инвазией *t. psoas* слева, выраженным объемным воздействием, признаки гидронефроза слева на фоне компрессии левого мочеточника. 05.01.2019 года лабораторно определено повышение концентрации нейронспецифической енолазы (NSE) до

39,8 мкг/л (норма до 18,3 мкг/л). При определении экскреции метаболитов катехоламинов в моче 05.01.2019 года — результаты в пределах референсных значений. 09.01.2019 года с целью дифференциальной диагностики выполнена инцизионная биопсия образования малого таза, аспирационная биопсия костного мозга из 4 точек, трепанобиопсия костного мозга из 2 точек. Патоморфологически установлена эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря, в костном мозге патологических изменений не выявлено. Учитывая сдавление левого мочеточника, рекомендовано его стентирование. В январе 2019 года ребенок поступил в хирургическое отделение клиники для стентирования левого мочеточника.

Объективно при поступлении: состояние пациента расценено как тяжелое по основному заболеванию, сознание ясное, интеллект снижен, дружелюбен, идет на контакт охотно. В неврологической картине — без острой очаговой симптоматики, грубая задержка психомоторного и речевого развития, нистагм. Выявлены множественные аномалии развития опорно-двигательного аппарата: деформация грудной клетки и конечностей, гидроцефальная форма черепа. Подкожно-жировой слой резко снижен, мышечная гипотония. Носовое дыхание затруднено. Тоны сердца ритмичные, звучные. Склонность к запорам. Фенотипические изменения ладоней, характерные для пациентов с СК и указанные в литературе, отмечены и у пациента (рис. 1) [14]. Выявлены перианальные папилломы.

При проведении предоперационного дообследования в 2019 году по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено образование малого таза и брюшной полости, размеры почек соответствовали возрастной норме (правая 73,9×29,1 мм, паренхима 11,7 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена; левая — 81,2×33,7 мм, переднезадний размер лоханки — 28,2×28,3 мм, паренхима — 9 мм), расширение левого мочеточника в верхней трети до 7,2 мм. Показатели NSE от 15.01.2019 года — 369,5 нг/мл. 17.01.2019 года проведено оперативное вмешательство в объеме стентирования левого мочеточника. При проведении контрольного УЗИ: лоханка левой почки 18×18 мм, паренхима 8 мм, левый мочеточник в верхней трети расширен до 7 мм. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в урологическое отделение детского онкологического центра для лечения онкологического заболевания.

После проведения 9 курсов таргетной полихимиотерапии 24.02.2019 года ребенку выполнена радикальная операция в объеме: лапаротомия, цистотомия, удаление опухоли мочевого пузыря с резекцией дистальной трети левого мочеточника, уретероцистонеоанастомоз, эпицистостомия;

биопсия подкапсульного образования левой почки, дренирование брюшной полости. В раннем послеоперационном периоде начат курс полихимиотерапии (ПХТ), согласно протоколу CWS-2009. Гистологическое заключение препарата: эмбриональная рабдомиосаркома с признаками созревания, посттерапевтический патоморфоз I степени.

При повторной госпитализации в клинику 11.09.2019 года выполнено удаление внутреннего мочеточникового стента слева. На этом фоне нарушения уродинамики, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей не выявлены.

В период с 17.10.2019 года по 26.11.2019 года проведен курс протонной лучевой терапии на область первоначальной опухоли и послеоперационного ложа опухоли малого таза с отступом на микрораспространение с последующим локальным бустом на область остаточной ткани образования.

По результатам контрольной цистогграфии 07.06.2020 года сохранялся пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) слева III степени, в связи с чем 19.06.2020 года выполнено эндоскопическое лечение ПМР слева (эндоскопическая гелевая пластика левого уретерovesикального соустья). По результатам контрольной цистогграфии выявлен ПМР слева III степени, при контрольном УЗИ почек и мочевого пузыря отмечено уменьшение размеров левой почки с расширением лоханки до 19,60×37,9 мм. В связи с этим 23.03.2021 года проведено повторное эндоскопическое лечение ПМР слева. Симультанно проведено лазерное удаление папиллом периаанальной области (по результатам гистологическо-

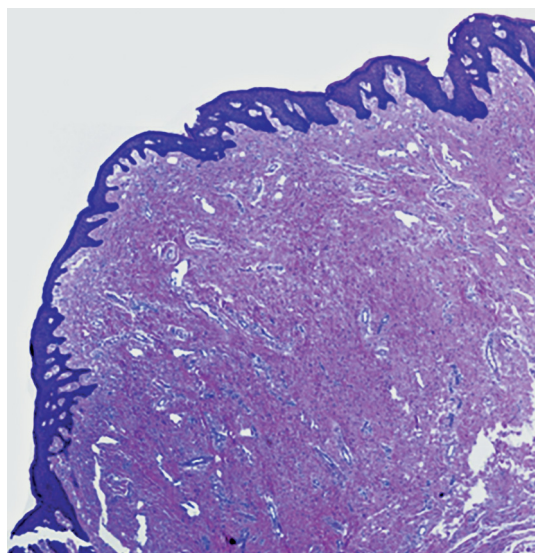
го исследования — кератиновые массы и пласты многослойного плоского эпителия без вакуольной дистрофии, с артификальными изменениями без подлежащей стромы) (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании на вирусы папилломы человека экспрессии в многослойном плоском эпителии не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений. При УЗ-контроле признаков острого нарушения уродинамики не выявлено. 27.10.2021 года выполнена контрольная цистогграфия: выявлено ПМР III степени слева. Повторно выполнено эндоскопическое лечение ПМР слева.

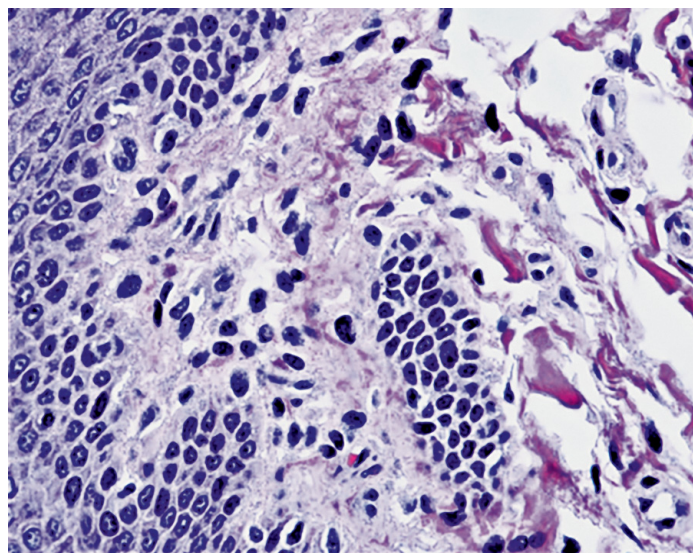
К возрасту 5 лет рост составил 71 см (Z-score — -8,55), масса тела — 7,9 кг (Z-score — -5,63), индекс массы тела — 15,7 (27,4-й перцентиль).

25.11.2021 года выполнено МРТ органов брюшной полости, органов забрюшинного пространства с контрастированием для определения дальнейшей тактики: состояние после оперативного лечения эмбриональной рабдомиосаркомы мочевого пузыря, ПХТ, без значимой динамики, активного накопления контрастного препарата не отмечается. Трактовка изменений в левой почке прежняя. Выявлена деформация мочевого пузыря.

Пациент повторно осмотрен диетологами и педиатрами во время плановой госпитализации в возрасте 7 лет. Масса тела составила 16 кг (1 ц.к.). Объективно также отмечались признаки выраженной белково-энергетической недостаточности (резкое снижение развития слоя подкожно-жировой клетчатки, снижение тургора тканей), множественные аномалии развития, деформации конечностей, дис-



А



Б

Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата кожи: А — увеличение ×40; Б — увеличение ×400. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2: Histologic study of skin biopsy: A — magnification ×40; B — magnification ×400. Hematoxylin and eosin staining

морфические черты лица, изменения ладоней, подошв стоп и пальцев с явлениями гиперкератоза.

За все время госпитализаций по данным контрольных электрокардиографических и эхокардиографических исследований нарушений не выявлено.

При проведении микционной цистографии 01.11.2022 года определялось сохранение ПМР III–IV степени слева, мочевого пузыря округлой формы с ровными контурами. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря отмечается нефросклероз левой почки до 57,1×26,9 мм, истончение паренхимы до 9,3 мм; правая почка нормальных размеров. При проведении динамической реносцинтиграфии (РСГ) на уретральном катетере: морфологическое состояние паренхимы функционирующей правой почки удовлетворительное, левая почка не функционирует. По данным МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненной в ноябре 2022 года, левая почка уменьшена (27×27×59 мм), представлена мультикистозными структурами, контуры неровные, кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается, лоханка левой почки умеренно расширена, мочеточник имеет неравномерный диаметр, в дистальном отделе парауретерально — в стенке мочеточника прослеживаются множественные мелкокистозные включения диаметром ~1–3 мм. При контрастировании зон активного патологического накопления не отмечается. Визуализируются лимфатические узлы в паранефральной клетчатке слева размерами до 3,5 мм. В забрюшинном пространстве слева, паравerteбрально на уровне Th_{х1}–L₁ сохраняются узловые участки по ходу почечных сосудов слева с четкими контурами, форма и размеры ~22×10×44 мм, которые муфтообразно окутывают почечные сосуды. Данных за рестрикцию диффузии не получено. После введения контрастного вещества зон активного накопления в очагах не отмечается. Мочевой пузырь деформирован в области дна, подтянут влево в проекцию деформированного левого мочеточника, зон патологического контрастирования не отмечается. Правая почка расположена обычно, размерами ~42×42×80 мм, кортикомедуллярная дифференцировка не нарушена. Контур почки четкий. Данных за расширение ЧЛС правой почки не получено. Паранефральная клетчатка не уплотнена. Надпочечники прослеживаются с обеих сторон. Форма и размеры их сохранены. Патологических образований в их структуре не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приводится редкий случай длительного наблюдения синдрома Костелло в результате частичной миссенс-мутации *de novo* в кодоне 12 с.35G>A (*p.Gly12Ala*). Ведущими фенотипическими проявлениями синдрома были умственная от-

сталость, задержка психомоторного развития, двухфазный характер роста (большие размеры плода для гестационного возраста, сменяющиеся постнатальной редукцией развития), выраженная белково-энергетическая недостаточность с синдромом дисфагии, макроцефалия, развитие новообразований, дисморфические изменения лица, типичные эктодермальные проявления, папилломы. Изучение физического, нейropsychического развития ребенка и их соответствие календарному возрасту позволило отметить выраженную задержку развития.

Фенотип СК *p.G12A* является второй по распространенности миссенс-мутацией, при которой отмечается более высокий уровень злокачественности [12]. В описанном случае у пациента в периоде второго детства развилась эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря. Оперативное лечение онкологического заболевания с частичной резекцией левого мочеточника и наложением анастомоза привело к формированию рецидивирующего пузырно-мочеточникового рефлюкса III–IV степени, резистентного к оперативному лечению с последующим нефросклерозом и мультикистозной трансформацией левой почки. Раннее развитие онкологического заболевания может свидетельствовать о степени активности протоонкогена *HRAS*.

Кроме злокачественного образования у пациента выявлены и доброкачественные — папилломы, не связанные с вирусом папилломы человека, что является следствием мутации в протоонкогене *HRAS* [17, 33, 47]. Их особенностями стали периаанальная локализация (более редкая по сравнению с носовыми папилломами) и более позднее проявление — в возрасте 4 лет (ранее встречавшиеся от рождения до 2–3 лет) [8].

Длительное выживание пациента во многом связано с нормализацией питания и восполнением имеющейся белково-энергетической недостаточности. У пациента в раннем возрасте отмечена дисфагия в структуре псевдобульбарного синдрома, которая потребовала не только перевода на искусственное вскармливание, но и применение режима ночной алиментации. При достижении возраста 4–5 лет клиническая картина дисфагии регрессировала, что позволило нормализовать энтеральное питание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное описание случая 4-летнего наблюдения синдрома Костелло у мальчика с развившейся эмбриональной рабдомиосаркомой мочевого пузыря расширяет представление о необходимости онконастороженности и онкопоиска у детей с диагностированным СК. Отсутствие достоверных критериев пренатальной УЗ-диагностики

определяет трудности в постановке диагноза до рождения ребенка. Устранение белково-энергетической недостаточности, характерной для детей с СК и связанной с патологией не только пищеварительной, но и нервной систем, является важной терапевтической целью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного учета НИОКТР ААА-А-18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции». Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информированное согласие. Согласие родителей пациента на публикацию описания пациента не получали. Представленные в статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. The article was written as a result of the research work (No. of the state registration NIOCTR AAA-A-18-118113090077-0 from 30.11.18) "Screening of nutritional status in children with somatic, surgical and neurological pathology, correction possibilities".

Informed consent. The informed consent on publication of patient's data from patient's parents was not received. All the provided information in this article is impersonal, any identifying information has been deleted.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габитова Н.Х., Казакова Ф.М., Хакимова Р.Н. Случай редкого заболевания у новорожденного ребенка. Практическая медицина. 2012; 9(65): 185–7.

2. Karnoub A.E., Weinberg R.A. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2008; 9(7): 517–31. DOI: 10.1038/nrm2438.
3. Dard L., Hubert C., Esteves P. et al. HRAS germline mutations impair LKB1/AMPK signaling and mitochondrial homeostasis in Costello syndrome models. *The Journal of clinical investigation*. 2022; 132(8): e131053. DOI: 10.1172/JCI131053.
4. Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н. и др. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 5: 27–30.
5. Vurallia D., Kosukub C., Taskiranb E. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with Costello syndrome: an etiology to consider in hypoglycemia. *Molecular syndromology*. 2020; 11: 207–16. DOI: 10.1159/000510171.
6. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nature genetics*. 2005; 37: 1038–40. DOI: 10.1038/ng1641.
7. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д. и др. Синдром Костелло в практике неонатолога. Клинический случай. Медицинский оппонент. 2021; 4(16): 76–80.
8. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Australian paediatric journal*. 1977; 13: 114–8. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1977.tb01135.x.
9. Peixoto I.L., Carreno A.M., Prazeres V.M. et al. Syndrome in question. Costello syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(6): 1005–6. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143062.
10. Hinek A., Teitell M.A., Schoyer L. et al. Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of medical genetics*. 2005; 133A(1): 1–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.30495.
11. Privitera S., Prody C.A., Callahan J.W. et al. The 67-kDa enzymatically inactive alternatively spliced variant of beta-galactosidase is identical to the elastin/laminin-binding protein. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273(11): 6319–26. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6319.
12. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *American journal of medical genetics*. 2019; 179(9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270.
13. Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syn-

- drome. American journal of medical genetics. 2007; 143A: 1472–80. DOI: 10.1002/ajmg.a.31815.
14. Gripp K.W., Hopkins E., Sol-Church K. et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. American journal of medical genetics. 2011; 155A: 706–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.33884.
15. McCormick E.M., Hopkins E., Conway L. et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2013; 15: 554–7. DOI: 10.1038/gim.2013.6.
16. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. Journal of medical genetics. 2006; 43: 401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352.
17. Martin R.A., Jones K.L. Delineation of the Costello syndrome. American journal of medical genetics. 1991; 41: 346–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320410316.
18. Der Kaloustian V.M., Moroz B., McIntosh N. et al. Costello syndrome. American journal of medical genetics. 1991; 41: 69–73. DOI: 10.1002/ajmg.1320410118.
19. Okamoto N., Chiyo H., Imai K. et al. A Japanese patient with the Costello syndrome. Human genetics. 1994; 93: 605–6. DOI: 10.1007/BF00202834.
20. Schwartz D.D., Katzenstein J.M., Highley E.J. et al. Age-related differences in prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2017; Part A, 173(5): 1294–1300. DOI: 10.1002/ajmg.a.38174.
21. Young O., Perati S., Weiss L.A. et al. Age and ASD symptoms in Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2018; Part A, 176(4): 1027–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.38641.
22. Leoni C., Romeo D.M., Pelliccioni M. et al. Musculo-skeletal phenotype of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome: insights on the functional assessment status. Orphanet journal of rare diseases. 2021; 16(1): 43. DOI: 10.1186/s13023-021-01674-y.
23. Qian W., Zhang M., Huang H. et al. Costello syndrome with special cutaneous manifestations and HRAS G12D mutation: A case report and literature review. Molecular genetics & genomic medicine. 2021; 9(6): e1690. DOI: 10.1002/mgg3.1690.
24. Di Rocco M., Gatti R., Gandullia P. et al. Report on two patients with Costello syndrome and sialuria. American journal of medical genetics. 1993; 47(7): 1135–40. DOI: 10.1002/ajmg.1320470737.
25. Gripp K.W., Rauen K.A. Costello syndrome. Gene Reviews. 2020: 1–29.
26. Zampino G., Pantaleoni F., Carta C. et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. Human mutation. 2007; 28(3): 265–72. DOI: 10.1002/humu.20431.
27. Umans S., Decock P., Fryns J.P. Costello syndrome: the natural history of a true postnatal growth retardation syndrome. Genetic counseling. 1995; 6(2): 121–5.
28. Fryns J.P., Vogels A., Haegeman J. et al. Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype. Genetic counseling. 1994; 5(4): 337–43.
29. Costello J.M. Costello syndrome: update on the original cases and commentary. (Letter). American journal of medical genetics. 1996; 62(2): 199–201. DOI: 10.1002/ajmg.1320620203.
30. Kawame H., Matsui M., Kurosawa K. et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2003; 118A(1): 8–14. DOI: 10.1002/ajmg.a.10236.
31. Leoni C., Giorgio V., Onesimo R. et al. Impact of Costello syndrome on growth patterns. Am American journal of medical genetics. 2020; Part A, 182(11): 2797–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.61812.
32. Ishida S., Mutsuga M., Fujita T. et al. Surgical techniques for infectious endocarditis of the mitral valve with hypertrophic cardiomyopathy in Costello syndrome. Journal of cardiology cases. 2022; 25(6): 367–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.12.010.
33. Lin A.E., Rauen K.A., Gripp K.W. et al. Clarification of previously reported Costello syndrome patients. (Letter). American journal of medical genetics. 2008; Part A, 146A(7): 940–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.32164.
34. Smith L.P., Podraza J., Proud V.K. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2009; Part A, 149A(4): 779–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.32778.
35. Torrelo A., Lopez-Avila A., Mediero I.G. et al. Costello syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995; 32(5 Pt 2): 904–7. DOI: 10.1016/0190-9622(95)91559-1.
36. Gripp K.W., Lin A.E. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2012; 14(3): 285–92. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822dd91f.
37. Leoni C., Flex E. Costello Syndrome: The Challenge of Hypoglycemia and Failure to Thrive. EBioMedicine. 2018; 27: 5–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.006.
38. Leoni C., Onesimo R., Giorgio V. et al. Understanding growth failure in Costello syndrome: increased res-

- ting energy expenditure. *The Journal of pediatrics*. 2016; 170: 322–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.076.
39. Sánchez-Montenegro C., Vilanova-Sánchez A., Barrena-Delfa S. et al. Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature. *Case reports in genetics*. 2017; 1587610. DOI: 10.1155/2017/1587610.
 40. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. (Letter). *Journal of medical genetics*. 1999; 36(7): 582–3.
 41. Kerr B., Eden O.B., Dandamudi R. et al. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *Journal of medical genetics*. 1998; 35(12): 1036–9. DOI: 10.1136/jmg.35.12.1036.
 42. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *American journal of medical genetics*. 2002; 10(1): 80–7. DOI: 10.1002/ajmg.10241.
 43. Menke J., Pauli S., Sigler M. et al. Uniparental trisomy of a mutated HRAS proto-oncogene in embryonal rhabdomyosarcoma of a patient with Costello syndrome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(13): e62–5. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6539.
 44. Moroni I., Bedeschi F., Luksch R. et al. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome? *Clinical dysmorphology*. 2000; 9(4): 265–8. DOI: 10.1097/00019605-200009040-00006.
 45. Franceschini P., Licata D., Di Cara G. et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *American journal of medical genetics*. 1999; 86(2): 174–9.
 46. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2000; 90(3): 256–9. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000319)90:3<256::aid-ajmg16>3.0.co;2-d.
 47. Lin A.E., O'Brien B., Demmer L.A. et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(7): 682–90. DOI: 10.1002/pd.2276.
 48. Leoni C., Viscogliosi G., Tartaglia M. et al. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022; 15: 1277–96. DOI: 10.2147/JMDH.S291757.
 2. Karnoub A.E., Weinberg R.A. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2008; 9(7): 517–31. DOI: 10.1038/nrm2438.
 3. Dard L., Hubert C., Esteves P. et al. HRAS germline mutations impair LKB1/AMPK signaling and mitochondrial homeostasis in Costello syndrome models. *The Journal of clinical investigation*. 2022; 132(8): e131053. DOI: 10.1172/JCI131053.
 4. Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N. i dr. Klinicheskaya diagnostika redkogo nasledstvennogo zabolovaniya — sindroma Kostello. [Clinical diagnosis of a rare hereditary disease — Costello's syndrome]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; 5: 27–30. (In Russian).
 5. Vurallia D., Kosukub C., Taskiranb E. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with Costello syndrome: an etiology to consider in hypoglycemia. *Molecular syndromology*. 2020; 11: 207–16. DOI: 10.1159/000510171.
 6. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nature genetics*. 2005; 37: 1038–40. DOI: 10.1038/ng1641.
 7. Kharitonova N.A., Basargina M.A., Mitish M.D. i dr. Sindrom Kostello v praktike neonatologa. Klinicheskii sluchay. [Costello syndrome in the practice of a neonatologist. A clinical case.]. *Meditsinskiy opponent*. 2021; 4(16): 76–80. (in Russian).
 8. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Australian paediatric journal*. 1977; 13: 114–8. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1977.tb01135.x.
 9. Peixoto I.L., Carreno A.M., Prazeres V.M. et al. Syndrome in question. Costello syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(6): 1005–6. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143062.
 10. Hinek A., Teitell M.A., Schoyer L., et al. Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of medical genetics*. 2005; 133A(1): 1–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.30495.
 11. Privitera S., Prody C.A., Callahan J.W. et al. The 67-kDa enzymatically inactive alternatively spliced variant of beta-galactosidase is identical to the elastin/laminin-binding protein. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273(11): 6319–26. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6319.
 12. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *American journal of medical genetics*. 2019; 179(9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270.
 13. Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate car-

REFERENCES

1. Gabitova N.Kh., Kazakova F.M., and Khakimova R.N. Sluchay redkogo zabolovaniya u novorozhdenno go rebenka. [The case of rare diseases at the newborn child]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 9(65): 185–7. (In Russian).

- dio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2007; 143A: 1472–80. DOI: 10.1002/ajmg.a.31815.
14. Gripp K.W., Hopkins E., Sol-Church K. et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *American journal of medical genetics*. 2011; 155A: 706–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.33884.
15. McCormick E.M., Hopkins E., Conway L. et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013; 15: 554–7. DOI: 10.1038/gim.2013.6.
16. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *Journal of medical genetics*. 2006; 43: 401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352.
17. Martin R.A., Jones K.L. Delineation of the Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 1991; 41: 346–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320410316.
18. Der Kaloustian V.M., Moroz B., McIntosh N. et al. Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 1991; 41: 69–73. DOI: 10.1002/ajmg.1320410118.
19. Okamoto N., Chiyo H., Imai K. et al. A Japanese patient with the Costello syndrome. *Human genetics*. 1994; 93: 605–6. DOI: 10.1007/BF00202834.
20. Schwartz D.D., Katzenstein J.M., Highley E.J. et al. Age-related differences in prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2017; Part A, 173(5): 1294–1300. DOI: 10.1002/ajmg.a.38174.
21. Young O., Perati S., Weiss L.A. et al. Age and ASD symptoms in Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2018; Part A, 176(4): 1027–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.38641.
22. Leoni C., Romeo D.M., Pelliccioni M. et al. Musculo-skeletal phenotype of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome: insights on the functional assessment status. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021; 16(1): 43. DOI: 10.1186/s13023-021-01674-y.
23. Qian W., Zhang M., Huang H. et al. Costello syndrome with special cutaneous manifestations and HRAS G12D mutation: A case report and literature review. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021; 9(6): e1690. DOI: 10.1002/mgg3.1690.
24. Di Rocco M., Gatti R., Gandullia P. et al. Report on two patients with Costello syndrome and sialuria. *American journal of medical genetics*. 1993; 47(7): 1135–40. DOI: 10.1002/ajmg.1320470737.
25. Gripp K.W., Rauen K.A. Costello syndrome. *GeneReviews*. 2020: 1–29.
26. Zampino G., Pantaleoni F., Carta C. et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Human mutation*. 2007; 28(3): 265–72. DOI: 10.1002/humu.20431.
27. Umans S., Decock P., Fryns J.P. Costello syndrome: the natural history of a true postnatal growth retardation syndrome. *Genetic counseling*. 1995; 6(2): 121–5.
28. Fryns J.P., Vogels A., Haegeman J. et al. Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype. *Genetic counseling*. 1994; 5(4): 337–43.
29. Costello J.M. Costello syndrome: update on the original cases and commentary. (Letter). *American journal of medical genetics*. 1996; 62(2): 199–201. DOI: 10.1002/ajmg.1320620203.
30. Kawame H., Matsui M., Kurosawa K. et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2003; 118A(1): 8–14. DOI: 10.1002/ajmg.a.10236.
31. Leoni C., Giorgio V., Onesimo R. et al. Impact of Costello syndrome on growth patterns. *Am American journal of medical genetics*. 2020; Part A, 182(11): 2797–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.61812.
32. Ishida S., Mutsuga M., Fujita T. et al. Surgical techniques for infectious endocarditis of the mitral valve with hypertrophic cardiomyopathy in Costello syndrome. *Journal of cardiology cases*. 2022; 25(6): 367–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.12.010.
33. Lin A.E., Rauen K.A., Gripp K.W. et al. Clarification of previously reported Costello syndrome patients. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2008; Part A, 146A(7): 940–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.32164.
34. Smith L.P., Podraza J., Proud V.K. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2009; Part A, 149A(4): 779–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.32778.
35. Torrelo A., Lopez-Avila A., Mediero I.G. et al. Costello syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 32(5 Pt 2): 904–7. DOI: 10.1016/0190-9622(95)91559-1.
36. Gripp K.W., Lin A.E. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2012; 14(3): 285–92. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822dd91f.
37. Leoni C., Flex E. Costello Syndrome: The Challenge of Hypoglycemia and Failure to Thrive. *EBioMedicine*. 2018; 27: 5–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.006.
38. Leoni C., Onesimo R., Giorgio V. et al. Understanding growth failure in Costello syndrome: increased res-

- ting energy expenditure. *The Journal of pediatrics*. 2016; 170: 322–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.076.
39. Sánchez-Montenegro C., Vilanova-Sánchez A., Barrena-Delfa S. et al. Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature. *Case reports in genetics*. 2017; 1587610. DOI: 10.1155/2017/1587610.
 40. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. (Letter). *Journal of medical genetics*. 1999; 36(7): 582–3.
 41. Kerr B., Eden O.B., Dandamudi R. et al. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *Journal of medical genetics*. 1998; 35(12): 1036–9. DOI: 10.1136/jmg.35.12.1036
 42. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *American journal of medical genetics*. 2002; 10(1): 80–7. DOI: 10.1002/ajmg.10241.
 43. Menke J., Pauli S., Sigler M. et al. Uniparental trisomy of a mutated HRAS proto-oncogene in embryonal rhabdomyosarcoma of a patient with Costello syndrome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(13): e62–5. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6539.
 44. Moroni I., Bedeschi F., Luksch R. et al. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome? *Clinical dysmorphology*. 2000; 9(4): 265–8. DOI: 10.1097/00019605-200009040-00006.
 45. Franceschini P., Licata D., Di Cara G. et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *American journal of medical genetics*. 1999; 86(2): 174–9.
 46. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2000; 90(3): 256–9. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000131)90:3<256::aid-ajmg16>3.0.co;2-d.
 47. Lin A.E., O'Brien B., Demmer L.A. et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(7): 682–90. DOI: 10.1002/pd.2276.
 48. Leoni C., Viscogliosi G., Tartaglia M. et al. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022; 15: 1277–96. DOI: 10.2147/JMDH.S291757.

УДК 616.98-036.8+616-053.2+614.1+579.61+618.33+612.822
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.44.47.013

ЛИСТЕРИОЗ. ВРОЖДЕННЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Дмитрий Григорьевич Пеньков¹, Елена Сергеевна Ульяничева^{1,2},
Анастасия Сергеевна Древницкая¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Специализированный дом ребенка №3 (психоневрологический) Фрунзенского района. 192288, г. Санкт-Петербург,
Загребский бул., 42

Контактная информация:

Елена Сергеевна Ульяничева — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; заведующая педиатрическим отделением СПб ГКУЗ «Специализированный дом ребенка № 3 (психоневрологический) Фрунзенского района»; врач-педиатр высшей категории. E-mail: uliylicheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0002-3595-3197 SPIN: 8185-5282

Для цитирования: Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С., Древницкая А.С. Листериоз. Врожденный неонатальный сепсис. Клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 110–114. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.44.47.013>

Поступила: 10.10.2023

Одобрена: 15.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Неонатальный листериоз, относящийся к внутриутробным инфекциям, имеет высокий процент летальности, связано это с морфологией и физиологией патогена, характером течения инфекции и органами, которые поражаются. В данной статье рассмотрены основные характеристики микроорганизма и клинический случай течения данного заболевания.

Ключевые слова: неонатальный листериоз; врожденный неонатальный сепсис; антибактериальная терапия; внутриутробные инфекции; гидроцефальный синдром.

LISTERIOSIS. CONGENITAL NEONATAL SEPSIS. CLINICAL CASE

© Dmitry G. Penkov¹, Elena S. Ulyanicheva^{1,2}, Anastasiya S. Drevnitskaya¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Specialized Children's Home N 3 (neuropsychiatric) Frunzensky district. Zagrebkiy 42, Saint Petersburg, Russian Federation, 192288

Contact information:

Elena S. Ulyanicheva — Assistant of the Department of Children's Diseases with a Course of Neonatology of the First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Head of the Pediatric Department Saint Petersburg State Public Health Institution "Specialized Children's Home N 3 (neuropsychiatric) Frunzensky district", Pediatrician of the highest category. E-mail: uliylicheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0002-3595-3197 SPIN: 8185-5282

For citation: Penkov DG, Ulyanicheva ES, Drevnitskaya AS. Listeriosis. Congenital neonatal sepsis. Clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):110–114. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.44.47.013>

Received: 10.10.2023

Revised: 15.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Neonatal listeriosis, related to intrauterine infection, has a high mortality rate, this is due to the morphology and physiology of the pathogen, the rate of infection and the organs that are affected. This article discusses the main characteristics of the microorganism and the clinical case of the course of this disease.

Key words: neonatal listeriosis; congenital neonatal sepsis; antibacterial therapy; intrauterine infections; hydrocephalus syndrome.

Листериоз — инфекционное заболевание бактериальной природы. Возбудитель — *Listeria monocytogenes* — грамположительная факультативно внутриклеточная палочка, устойчивая в окружающей среде, в том числе при температуре до –1,5 °C. Вне клетки способны к «кувыркающейся» подвижно-

сти (tumbling motility), при движении внутри клетки задействуется механизм actin rockets. Является каталазо-положительным микроорганизмом.

Заболевание передается алиментарно (при употреблении в пищу непастеризованного молока, сырых сыров, мяса, рыбы), при этом бактерия спо-

собна проходить через кишечный барьер, инвазия происходит из-за взаимодействия интерналина A (InlA) и E-кадгерина (hEcad) с участием посредника фосфоинозитид-3-киназы (PI3-K), что впоследствии приводит к вторичной гематогенной диссеминации [1, 2].

Помимо алиментарного пути передачи возможен трансплацентарный путь. При работе с экспериментальными моделями было доказано, что передача трансплацентарным путем осуществляется благодаря взаимодействию белка на поверхности клетки бактерии интерналина A (InlA) и B (InlB) в комплексе с с-Met и E-кадгерином (hEcad), который, являясь трансмембранным белком, находится на апикальной и базальной мембране синцитиотрофобластов (SYN) [3], при этом взаимодействие InlB с с-Met имеет решающее значение для активации PI3-K в SYN и необходимо для InlA-опосредованного проникновения *L. monocytogenes* через плацентарный барьер [4]. В настоящее время также изучается возможность участия в данном виде распространения интерналина P (InlP) [14].

Активное влияние на процесс заражения оказывает синтезируемый бактериями токсин — листериолизин O (LLO), необходимый для выхода бактериальной клетки из вакуоли клетки хозяина, также рассматривается в современных исследованиях его способность модулировать сигнальные пути [5]. Фосфатидилинозитол — специфичная липаза C (PICA) и лецитиназа также необходимы для выхода из фагосомы, а металлопротеиназа осуществляет посттрансляционную модификацию лецитиназы.

Белок ActA регулирует полимеризацию актина, опосредуя движение и инвазию бактерий [7].

Факторами риска являются беременность, иммунодефициты, пожилой возраст. Инкубационный период занимает от 3 до 70 дней, в среднем — 21 день [8, 9].

Наиболее часто встречающаяся форма листериоза — нейролистериоз у беременных, встречается крайне редко. У новорожденных выделяют две формы листериоза — с ранним началом, когда проявления инфицирования приходятся на 1–2-е сутки после рождения, летальность при этом может достигать 50%, листериоз с поздним началом развивается через 10–12 дней и связан с внутрибольничной инфекцией [15, 16].

Инфицирование в первой половине беременности сопровождается хориоамнионитом, гриппоподобными симптомами, при этом лихорадка наблюдается в 85% случаев, спонтанными абортами, формированием пороков развития плода [10, 11].

Инфицирование во второй половине беременности приводит к преждевременным родам, мертворождению, менингиту, сепсису, пневмонии новорожденных, поражению нервной системы [12, 13].

Возможно также заражение в результате аспирации околоплодных вод, интранатально. Для такого заражения характерно более позднее развитие симптомов, как правило, протекает в виде менингита. При таком заражении возможна транзиторная колонизация, которая не приведет к развитию заболевания.

Повреждение плода связано как непосредственно с инфицированием, так и с уменьшением количества или нарушениями в работе Т-регуляторных клеток (Treg), заключающимися в снижении их регулирующей способности, что приводит к иммуноопосредованной гибели плода [17]. Стимуляция цитокинами, вырабатываемыми Т-лимфоцитами, клеток иммунной системы приводит к формированию гранулем — листериом, которые носят системный характер и рассматриваются как гранулематозный сепсис.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.К. родилась преждевременно на 25 6/7 неделе, в результате второй беременности, первая — в 2019 году, срочные роды. Течение беременности без особенностей, по данным УЗИ на 25-й неделе выявлены многоводие, гемодинамические нарушения III степени, хроническая фетоплацентарная недостаточность. Вес при рождении 940 г (1 центильный коридор, ц.к.), длина тела 30 см (1 ц.к.), окружность головы 25 см (1 ц.к.), окружность груди 23 см (1 ц.к.). Оценка по шкале Апгар — 2/3 балла.

Состояние при рождении расценивается как крайне тяжелое из-за дыхательной недостаточности, недоношенности, морфофункциональной незрелости, интранатальной асфиксии тяжелой степени. Проведены реанимационные мероприятия, подключена к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На осмотр реагировала усилением двигательной активности, мышечный тонус и рефлексы новорожденных снижены. Дыхание ослабленное, выслушивалась крепитация, снижение сатурации до 70%, ослабление дыхания справа — правосторонний гидроторакс, по данным УЗИ плевральных полостей с двух сторон определяются следы выпота, легкие с признаками интерстициального воспаления. Была выполнена плевральная пункция, дренирование.

В клиническом анализе крови — тромбоцитопения и анемия. Кислотное-основное состояние (КОС) — смешанный ацидоз, лактат-ацидоз. ЭхоКГ — трикуспидальная регургитация I степени. Нейросонография (НСГ) — повышение перивентрикулярной эхоплотности в лобно-теменно-затылочных отделах. Полнокровные сосудистые сплетения, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени слева, I степени справа, расширение затылочных рогов.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек наблюдалось диффузное изменение паренхимы почек с обеднением кровотока на периферии, умеренное количество свободной жидкости во всех отделах брюшной полости анэхогенного характера.

Осмотр офтальмолога — сетчатка в стадии васкуляризации (II зона).

По результатам гистологии плаценты выявлены: острый очаговый хориоамнионит, хориодецидуит, острый субхорионит, продуктивный плацентит, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, острая плацентарная недостаточность.

По совокупности клинико-лабораторных данных выставлен диагноз «ранний неонатальный сепсис».

По данным посевов крови, мокроты и из-за ушной складки имелся рост бактерий рода *Listeria*, вследствие чего ребенку выставлен диагноз «неонатальный листериоз». Была назначена антибактериальная терапия ципрофлоксацином, амикацином и меропенемом.

В первые две недели состояние трактовалось как крайне тяжелое, наблюдалась отрицательная внутричерепная клиническая картина с нарастанием внутричерепных кровоизлияний, показатели центральной гемодинамики были нестабильны, осуществлялась инотропная и вазопрессорная терапия. Из-за недостаточности диуреза развился отечный синдром до анасарки, в связи с асцитом был выполнен лапароцентез. На второй неделе по дренажу, стоявшему в брюшной полости, началось отхождение кишечного содержимого, в ходе операции было обнаружено, что стенка подвздошной кишки в дистальном отделе на протяжении 15 см дряблая, с множественными перфорациями, в связи с чем была осуществлена резекция участка тонкой кишки с илеоцекальным углом, выведена двойная энтероколостома, к концу второй недели состояние ребенка ухудшилось в связи с прекращением работы стомы и изменением инфекционного статуса с нарастанием лейкоцитоза. Была проведена люмбальная пункция в связи с гидроцефальным синдромом.

По данным НСГ наблюдалась картина медленной отрицательной динамики нарастания вентрикуломегалии на фоне сохраняющейся повышенной перивентрикулярной эхоплотности в лобно-теменно-затылочных отделах, полнокровные сосудистые сплетения, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени слева, II степени справа, выраженное расширение затылочных рогов. Гидроцефальный синдром не прогрессировал после проведения люмбальной пункции. По результатам повторного исследования через два дня наступила устойчивая стабилизация вентрикуломегалии.

В течение третьей и четвертой недель состояние ребенка очень тяжелое с положительной динамикой, течение заболевания волнообразно, отмечался выход эвентрированной пряжи сальника между швами у отводящей стомы, было выполнено оперативное вмешательство, помимо этого в связи с анемией и гипокоагуляцией была осуществлена трансфузия эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. В динамике отмечалась стабилизация состояния, в связи с возможностью самостоятельного дыхания ребенок был экстубирован, но сохранялась респираторная поддержка через носовые канюли.

К концу четвертой недели — ухудшение состояния на фоне прогрессирования неврологической клинической картины с проявлениями в виде апноэ.

В дальнейшем состояние стабилизировалось, наблюдалась положительная динамика на фоне проводимого лечения, признаков нарастания дыхательной недостаточности не наблюдалось, пациентка нуждалась в респираторной поддержке через носовые канюли. Показатели центральной гемодинамики были компенсированы.

По данным ЭхоКГ наблюдалась гипертрофия левого желудочка, минимальная без динамической обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Трикуспидальная регургитация I степени.

Ребенок был переведен на отделение патологии новорожденных, где находился до момента проведения операции по поводу закрытия энтероколостомы, через четыре дня выполнена повторная операция из-за несостоятельности анастомоза, произведена релапаротомия, резекция зоны анастомоза, энтероколостомия. Учитывая данные посевов содержимого брюшной полости с высевами *K. pneumonia* и *S. maltophilia*, а также несостоятельность анастомоза, которая могла быть вызвана течением инфекционного процесса, была выполнена смена антибактериальной терапии по чувствительности, назначен ципрофлоксацин, а амикацин, меропенем отменены.

Через две недели после операции ухудшение состояния: выраженное втяжение верхней апертуры грудной клетки и межреберий на вдохе, выраженный стридор, была осуществлена попытка снять отек гортани, верхних дыхательных путей путем ингаляции с адреналином, дексазоном. Была проведена интубация из-за сохраняющегося декомпенсированного респираторного ацидоза по данным КОС и выраженного нарушения механики дыхания по типу инспираторной одышки. Из трахеобронхиального дерева санировалось умеренное количество мокроты белого цвета, по данным ее посевов выявлена грибковая инфекция, была начата терапия амфотерицином В. После стабилизации состояния было осуществлено наложение Т-образного илеоколоанастомоза.

Повторные НСГ без изменений, при динамическом ультразвукографическом (УС) мониторинге выявлено нарастание задних рогов и большой цистерны, были заподозрены ретроцеребеллярная киста/гипоплазия мозжечка, была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, в ходе которой были обнаружены МР-признаки корково-подкорковой субатрофии больших полушарий мозга и мозжечка, нормотоничной окклюзионной на уровне водопровода среднего мозга тривентрикулярной гидроцефалии вследствие перенесенного субарахноидального кровоизлияния и двустороннего внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне недоношенности. По данным УС-мониторирования гидроцефальный синдром не прогрессировал. Было продолжено наблюдение неврологом совместно с хирургами вследствие необходимости проведения операции по поводу закрытия колостомы. По данным УС-мониторирования было установлено, что гидроцефальный синдром не прогрессирует, имеется темповая задержка развития, установочная кривошея.

В послеоперационном периоде состояние расценивалось как тяжелое, был выявлен субсегментарный ателектаз в правом легком, по поводу которого был осуществлен рентген-контроль. Учитывая положительную рентген-картину, отсутствие дыхательной недостаточности, в дальнейшей терапии не нуждалась. Было продолжено динамическое наблюдение офтальмологом по поводу ретинопатии недоношенных, отмечалась стабилизация.

На данный момент состояние ребенка стабилизировано за счет проводимого ранее лечения, девочка находится на постоянном наблюдении у педиатров, неврологов и офтальмологов.

Имеется грубая задержка психомоторного развития, органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) как последствие кровоизлияния в герминальный матрикс обеих гемисфер большого мозга, червь и правую гемисферу мозжечка, в боковые и четвертый желудочек, понтоцеребеллярную цистерну, правосторонняя хроническая субдуральная гематома, стеноз водопровода, расширение боковых и третьего желудочка мозга, атрофия мозолистого тела, уменьшение объема белого вещества мозга, атрофия червя, гемисфер мозжечка, моста, продолговатого мозга. Гидроцефальный синдром компенсирован. Отмечаются синдром двигательных нарушений, пирамидная недостаточность, синдром мышечной дистонии.

ВЫВОД

Описанный клинический случай демонстрирует тяжесть течения врожденного листериоза, при этом неврологическая клиническая картина про-

является множественными повреждениями головного мозга. Помимо ЦНС негативное влияние также оказывается на другие органы и системы. Стабилизация состояния была достигнута за счет антибактериальной, вазопрессорной и симптоматической терапии, а также за счет своевременно оказываемого хирургического лечения проявлений сепсиса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the representative patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ireton K., Payrastra B., Chap H. et al. A role for phosphoinositide 3-kinase in bacterial invasion. *Science*. 1996; 274(5288): 780–2.
2. Ireton K., Payrastra B., Cossart P. The listeria monocytogenes protein InlB is an agonist of mammalian phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem*. 1999; 274: 24.
3. Lecuit M., Nelson D.M., Smith S.D. et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 6152–7.
4. Gessain G., Tsai Y.H., Travier L. et al. PI3-kinase activation is critical for host barrier permissiveness to

- Listeria monocytogenes. J Exp Med. 2015; 212(2): 165–83.
5. Hamon M.A., Ribet D., Stavru F. et al. Listeriolysin O: the Swiss army knife of Listeria. Trends Microbiol. 2012; 20(8): 360–8.
6. Le Monnier A., Autret N., Join-Lambert O.F. et al. ActA is required for crossing of the fetoplacental barrier by Listeria monocytogenes. Infect Immun. 2007; 75(2): 950–7.
7. Angelo K.M., Jackson K.A., Wong K.K. et al. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. Clin Infect Dis. 2016; 63: 1487–9.
8. Goulet V., King L.A., Vaillant V. et al. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013; 13: 11.
9. Lamont R.F., Sobel J., Mazaki-Tovi S. et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. J Perinat Med. 2011; 39: 227–36. DOI: 10.1515/JPM.2011.035.
10. Mylonakis E., Paliou M., Hohmann E.L. et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. Medicine (Baltimore). 2002; 81: 260–9. DOI: 10.1097/00005792-200207000-00002.
11. Robbins J.R., Bakardjiev A.I. Pathogens and the placental fortress. Curr Opin Microbiol. 2012; 15: 36–43. DOI: 10.1016/j.mib.2011.11.006.
12. Vigliani M.B., Bakardjiev A.I. First trimester typhoid fever with vertical transmission of Salmonella Typhi, an intracellular organism. Case Rep Med. 2013; 2013: 973297. DOI: 10.1155/2013/973297.
13. Faralla C., Bastounis E.E., Ortega F.E. et al. Listeria monocytogenes InlP interacts with afadin and facilitates basement membrane crossing. PLoS Pathog. 2018; 14(5): e1007094.
14. Angelo K.M., Jackson K.A. Wong K.K. et al. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. Clin Infect Dis. 2016; 63: 1487–9.
15. Goulet V., King L.A., Vaillant V. et al. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013; 13: 11.
16. Rowe J.H., Ertelt J.M., Xin L. et al. Listeria monocytogenes cytoplasmic entry induces fetal wastage by disrupting maternal Foxp3+ regulatory T-cell-sustained fetal tolerance. PLoS Pathog. 2012; 8(8): e1002873.

УДК [616.74-009.54-06-07-092+616.61-008.64-036.1+615.87]-053.2

DOI: 10.56871/CMN-W.2023.16.90.014

РАБДОМИОЛИЗ КАК СЛЕДСТВИЕ ЧРЕЗМЕРНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Федор Петрович Романюк¹, Наталья Васильевна Гончар^{1, 2},
Ольга Васильевна Козловская³, Юлия Андреевна Моисеенкова³,
Диана Сергеевна Михальченко¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Пискаревский пр., 47

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

³ Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалены. 199053, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 2-я линия, 47

Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии; ведущий научный сотрудник.

E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

Для цитирования: Романюк Ф.П., Гончар Н.В., Козловская О.В., Моисеенкова Ю.А., Михальченко Д.С. Рабдомиолиз как следствие чрезмерной физической нагрузки у детей и подростков // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 115–125.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CMN-W.2023.16.90.014>

Поступила: 20.09.2023

Одобрена: 01.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Рабдомиолиз остается большой диагностической и лечебно-профилактической проблемой для клиницистов, особенно при работе со спортсменами детского и подросткового возраста. Разнообразная этиология, отсутствие специфических симптомов, поздняя диагностика, развитие системных осложнений ухудшают прогноз заболевания и затрудняют лечение. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой, у детей и подростков по своему происхождению относится к нетравматическому, часто обусловлен наследственными причинами и провоцируется на фоне инфекционных заболеваний и нарушений метаболизма. Своевременное проведение корректной инфузионной терапии остается краеугольным камнем лечения рабдомиолиза. Представлен клинический случай успешного лечения подростка с рабдомиолизом, осложненным острым поражением почек.

Ключевые слова: нетравматический рабдомиолиз; дети и подростки; острое повреждение почек; обзор литературы; клинический случай.

RHABDOMYOLYSIS AS A CONSEQUENCE OF EXCESSIVE PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Fedor P. Romanyuk¹, Natalya V. Gonchar^{1, 2}, Olga V. Kozlovskaya³,
Yuliya A. Moiseenkova³, Diana S. Mihalchenko¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

² Children's Scientific-Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ St. Mary Magdalene Children's City Hospital № 2. Vasilevsky Island, 2nd line, 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 199053

Contact information:

Natalya V. Gonchar — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology; Leading Researcher.

E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

For citation: Romanyuk FP, Gonchar NV, Kozlovskaya OV, Moiseenkova YuA, Mihalchenko DS. Rhabdomyolysis as a consequence of excessive physical activity in children and adolescents. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):115-125.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CMN-W.2023.16.90.014>

Received: 20.09.2023

Revised: 01.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Rhabdomyolysis remains a major diagnostic and therapeutic and preventive problem for clinicians, especially when working with athletes of child and adolescent age. A diverse etiology, the absence of specific symptoms, late diagnosis, the development of systemic complications worsen the prognosis of the disease and

complicate treatment. Rhabdomyolysis associated with physical activity in children and adolescents is non-traumatic in origin, is often caused by hereditary causes and is provoked against the background of infectious diseases and metabolic disorders. Timely implementation of correct infusion therapy remains the cornerstone of the treatment of rhabdomyolysis. A clinical case of successful treatment of a teenager with rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury is presented.

Key words: *non-traumatic rhabdomyolysis; children and adolescents; acute kidney injury; literature review; clinical case.*

ВВЕДЕНИЕ

Рабдомиолиз (код по МКБ-10: М60–М63 Болезни мышц) — клиничко-лабораторный синдром повреждения и деструкции миоцитов поперечно-полосатой мускулатуры, проявляющийся миалгией, мышечной слабостью, отеком пораженных мышц, уменьшением объема и появлением мочи темного цвета за счет высвобождения и попадания в системный кровоток продуктов миолиза, прежде всего миоглобина (МГ), а также креатинфосфокиназы (КФК), лизосомальных и митохондриальных ферментов, гистамина, серотонина, олиго- и полипептидов и других, с последующей манифестацией эндогенной интоксикации. Различают травматический и нетравматический рабдомиолиз [1, 2]. В общеврачебной практике рабдомиолиз чаще ассоциируется с травматическим повреждением мышечной ткани [3]. Отсутствие настороженности педиатров в отношении возможности развития нетравматического рабдомиолиза у детей и подростков может приводить к диагностическим ошибкам и росту неблагоприятных исходов [4]. Среди многих причин нетравматического рабдомиолиза следует помнить о реальности угрозы повреждения мышечной ткани из-за высокоинтенсивной физической нагрузки [5, 6].

В тяжелых случаях рабдомиолиз представляет собой крайнюю степень миопатии с последующим развитием острого повреждения почек (ОПП), выраженных нарушений гомеостаза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности с угрозой для жизни больного [7, 8]. Острая пигментная нефропатия, или миоглобинурическое ОПП, миоглобинурийный нефроз, миоренальный синдром — наиболее частое системное осложнение рабдомиолиза.

Встречаемость *нетравматического рабдомиолиза* во взрослой и детской популяции точно не установлена, но частота ОПП при данной патологии известна и составляет по разным данным от 10 до 55%, что свидетельствует об актуальности изучения данной проблемы [9]. В ряду причин ОПП доля рабдомиолиза достигает 25%, а частота летальности у пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, превышает 10% [3, 10].

ЭТИОЛОГИЯ РАБДОМИОЛИЗА

Заболеваемость нетравматическим рабдомиолизом зависит от этиологии (спорадическая и рецидивирующая формы) [4, 11, 12]. В детском, подростковом и молодом взрослом возрасте развитию нетравматического рабдомиолиза способствуют наследственные нарушения обмена веществ, при этом заболевание характеризуется рецидивирующим течением [13–15]. Аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание из группы генетических нарушений транспорта жирных кислот, а именно миопатическая форма дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы II (CPT II), — одна из частых причин миоглобинурии [16, 17]. Другими наследственными причинами рабдомиолиза могут быть дефицит ацилКоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью, врожденная мышечная дистрофия, идиопатический пароксизмальный рабдомиолиз (синдром Мейера–Бетца) [12, 14, 18].

Триггерами нетравматического рабдомиолиза в детском и подростковом возрасте, помимо продолжительных тяжелых физических нагрузок, служат инфекционные заболевания вирусной (грипп, COVID-19, энтеровирусы и другие агенты) [19–21] и бактериальной (риккетсиоз, легионеллез, сальмонеллез, туляремия, малярия и др.) этиологии [22], судороги, переохлаждение, перегревание, стрессовые ситуации, метаболические нарушения (водная интоксикация, дегидратация, гипокалиемия, гипо- и гиперкальциемия, голодание) [23, 24], некоторые лекарственные средства [4, 5, 25, 26], а также идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит или антисинтетазный синдром) [27].

ПАТОГЕНЕЗ РАБДОМИОЛИЗА

При *травматическом рабдомиолизе* разрушение скелетных мышц происходит в результате прямого на них воздействия, повреждения или компрессии (синдром длительного давления), ишемии конечностей из-за нарушений магистрального кровотока и увеличения тканевого давления внутри фасциальных пространств. Нарушение артериального кровотока длительностью более 4 часов ведет к мышечным изменениям, поступлению про-

дуктов миолиза в системный кровоток и возникновению полиорганных нарушений. Разновидностью синдрома длительного сдавления является синдром позиционной ишемии, при котором сдавление мышц осуществляется тяжестью собственного тела при бессознательном состоянии пациента [28]. Длительная иммобилизация конечности гипсовой повязкой также может вызывать повышение уровня МГ и активности КФК в сыворотке крови [29]. Следует отметить, что рабдомиолиз вследствие чрезмерной физической нагрузки отдельные авторы неправомерно относят к травматическому [30].

Патофизиологические механизмы развития нетравматического рабдомиолиза различны и в большинстве случаев предполагаемы [29]. Рабдомиолиз при очень тяжелой физической нагрузке обусловлен недостаточной оксигенацией скелетной мускулатуры, а также дегидратацией вследствие высокого потоотделения.

В результате разрушения мышц происходит прекращение синтеза АТФ с аэробного на анаэробный путь, при котором запасы АТФ быстро истощаются; последующее накопление молочной кислоты ведет к внутриклеточному ацидозу. Вследствие гипоксии и снижения pH нарушается функционирование K^+ - Na^+ -АТФазы, при этом ионы K^+ выходят из клеток в сосудистое русло, а ионы Ca^{2+} и Na^+ движутся в обратном направлении, что способствует повышению осмотического давления в миоците, отеку и нарушению его целостности, усилению перекисного окисления липидов в мембранах клеток с образованием пероксильных радикалов. Последние, взаимодействуя со структурными единицами клеточных мембран, вызывают фрагментацию белков, повреждения ДНК и липидов, что ингибирует биоэнергетические процессы в миоцитах, приводя к их гибели, это сопровождается повышением содержания в крови КФК и МГ. МГ как переносчик кислорода обеспечивает оксигенацию мышц во время их сокращения. Гипермиоглобинемия является следствием повреждений мышц и маркером эндотоксикоза, поскольку существует прямая связь между уровнем МГ сыворотки и тяжестью тканевой гипоксии. Окислительный стресс — ведущий фактор развития ОПП при рабдомиолизе [31]. КФК является компонентом мышечной клетки и одним из ключевых ферментов энергетического обмена. Уровень КФК, как правило, коррелирует с содержанием МГ, но его пиковое содержание достигается значительно позднее. МГ способен проникать через гломерулярную базальную мембрану, связываться с белком Тамма–Хорсфалла и вызывать канальцевую обструкцию, образуя в просвете дистальных канальцев осадок в виде пигментированных цилиндров. На фоне имеющейся гиповолемии МГ вызывает почечную вазоконстрикцию и дополнительную

активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Патогенез ОПП при рабдомиолизе включает гиповолемию, снижение почечной перфузии, обструкцию почечных канальцев слепками миоглобина, миоглобинурийный нефроз [32]. В то же время при немедленном выявлении и адекватном лечении рабдомиолиза методами обильной гидратации состояние большинства пациентов вскоре улучшается и осложнений не наблюдается [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАБДОМИОЛИЗА

Клинические проявления рабдомиолиза, связанного с физической нагрузкой, характеризуются триадой симптомов: мышечная боль, слабость, изменение цвета мочи (красновато-коричневая, бурая). Чаще поражаются проксимальные мышечные группы (плечи, бедра, поясница, икры). В тяжелых случаях отмечаются тошнота, рвота, нарушения сознания различной тяжести, снижение диуреза вплоть до анурии [5, 33]. Субклиническая форма рабдомиолиза характеризуется «чувствительностью» определенных групп мышц и невыраженной болью при движениях, ощущаемых через 1–2 дня после физической нагрузки, что называют синдромом отсроченной мышечной болезненности. Иногда пациенты не предъявляют каких-либо жалоб, в этих случаях заболевание диагностируют по изменениям биохимических показателей крови [34].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАБДОМИОЛИЗА

Биохимический анализ крови. Рабдомиолиз (миоглобинурия) диагностируется, когда уровень миоглобина в сыворотке крови превышает 80 нг/мл, уровень креатинкиназы увеличивается в 5 раз относительно верхней границы нормы, превышая 1000 ед/л [6, 7]. Концентрация МГ достигает максимума в 1-е сутки болезни, КФК — на 3–5-е сутки, что объясняется низкой скоростью элиминации КФК из кровотока. Повышение МГ в крови опережает увеличение активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Показатели КФК зависят от половой принадлежности, возраста, расы, уровня физического развития пациентов. Уровень КФК повышается в периоды интенсивного роста детей [35]. Характерными изменениями для данной патологии являются ацидоз, повышение креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия [5].

Оценка диуреза. Снижение диуреза на 8–10% свидетельствует о начале развития ОПП. При дальнейшем развитии патологического процесса диурез уменьшается на 25% и более; возможно развитие анурии. В период выздоровления суточный диурез значительно повышается.

Общий анализ мочи. Наиболее характерно изменение цвета мочи от темно-бурого до черного, нарушение плотности мочи, протеинурия, ацетонурия, наличие пигментированных цилиндров [5, 16, 27]. Возможно появление гематурии [6].

Генетическое исследование. Для обнаружения наследственных причин рабдомиолиза обычно проводятся молекулярно-генетические исследования (секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-тест), полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру и пр.), направленные на выявление полиморфизмов генов, влияющих на активность ферментов, регулирующих метаболизм липидов [5, 13, 15].

С появлением тандемной масс-спектрометрии (TMC) стала возможна ранняя диагностика большого числа наследственных болезней обмена, возраст манифестации и спектр клинических проявлений которых очень вариабелен [36]. Отдельные варианты дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот определяют развитие нетравматического рабдомиолиза. Так, миопатия, проявляющаяся непереносимостью физической нагрузки, обусловлена дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы 2-го типа (CPT 2). Для данного заболевания характерен дебют в подростковом или во взрослом возрасте. Могут отмечаться эпизоды рабдомиолиза с сопутствующим риском развития ОПП. Методом TMC выявляется повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18), определяется мутация в гене *CPT2*, который картирован на 1p32.3.

Другой наследственной причиной рабдомиолиза может быть недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD). Полный дефицит проявляется в неонатальном периоде тяжелой кардиомиопатией и зачастую имеет летальный исход. Частичная недостаточность дебютирует в подростковом или во взрослом возрасте гипокетотической гипогликемией, миопатией и рабдомиолизом. Ген *ACADVL* расположен на 17p13.1 [37]. При выполнении TMC обнаруживается повышение ацилкарнитина (C14) в крови.

Дефицит митохондриального трифункционального белка (TFP) и недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD) имеют сходные клинические проявления, однако TFP протекает тяжелее. У больных отмечаются кардиомиопатия, гипокетотическая гипогликемия, дисфункция печени (синдром Рейе), холестаз, рабдомиолиз. У половины пациентов имеется пигментная ретинопатия. При LCHAD выявляется мутация в гене *HADHA* (2p23.3) [37], при TFP — *HADHA* (2p23.3), *HADHB* (2p23.3). При проведении TMC у пациентов с TFP отмечается повыше-

ние C16OH ацилкарнитина и у больных с LCHAD — повышение C16OH и C18OH ацилкарнитинов [37]. Для точной верификации диагноза после TMC проводится молекулярно-генетическое исследование для обнаружения патогенных нуклеотидных вариантов, структурных перестроек и вариаций числа копий соответствующих генов [36].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАБДОМИОЛИЗА

Ультразвуковое исследование (УЗИ). На ранних стадиях некроза скелетных мышц выявляются УЗ-признаки отека и разрушения мышечной ткани: определяется диффузное повышение либо снижение эхогенности мышц, их утолщение. Отмечается снижение структурности, стертости мышечного рисунка, выявляются аркоподобные выбухания мышечной фасции, появление межмышечно расположенных жидкостных включений. Формирование кальцинатов свидетельствует в пользу поздней стадии заболевания. Однако изменения, выявляемые в режиме серой шкалы, не являются специфичными для рабдомиолиза и могут наблюдаться при других патологических состояниях мышц. УЗИ скелетных мышц чаще используется при тяжелом состоянии пациента и недоступности магнитно-резонансной томографии [38].

Компрессионная соноэластография и соноэластография сдвиговой волны. Данные методы используются для более точной оценки структурных изменений мышц, поскольку позволяют провести оценку не только качественных, но и количественных показателей плотности мышц [32, 39].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ является высокоинформативным и чувствительным методом диагностики рабдомиолиза, особенно в случаях атипичного распределения повреждений, вовлечения небольших мышечных групп и высокой вероятности компримирующего воздействия на сосудисто-нервные пучки. По данным МРТ пораженные рабдомиолизом мышцы обладают повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенных и STIR-режимах, а также сниженной интенсивностью в T1-взвешенных режимах. Исследование в T2-взвешенном режиме позволяет выявить участки некроза мышц. Усовершенствованная методика МРТ мышц с количественной оценкой T2 времени релаксации имеет высокую чувствительность и специфичность (94 и 82% соответственно) в диагностике рабдомиолиза [40, 41].

Морфологическая диагностика некроза скелетных мышц. В отдельных случаях при подозрении на рабдомиолиз выполняется биопсия и гистоморфологическое исследование мышечной ткани, вовлеченной в патологический процесс [41].

В судебно-медицинской экспертной практике встречаются случаи, когда необходима дифференциальная диагностика рабдомиолиза травматического и нетравматического характера, что достигается по результатам гистологического исследования аутопсийного материала скелетных мышц [28].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина нетравматического рабдомиолиза довольно неспецифична, что требует проведения дополнительных исследований, в том числе исключения гломерулонефрита и ряда инфекционных заболеваний (вирусный гепатит, лептоспироз и др.).

ЛЕЧЕНИЕ РАБДОМИОЛИЗА

Больные рабдомиолизом нуждаются в возможном более раннем назначении адекватной регидратационной инфузионной терапии, назначаемой в первые 6 часов от момента повреждения мышц, коррекции электролитных нарушений (гипо- и гиперкалиемии, гиперфосфатемии). Назначается диета с ограничением белка и калийсодержащих продуктов. Объем медикаментозной терапии зависит от тяжести состояния больного и направлен на профилактику развития ОПП. Экстракорпоральные методы детоксикации, элиминирующие продукты миолиза из системного кровотока, служат наиболее эффективными методами лечения осложнений рабдомиолиза [1, 4, 8, 32].

ПРОГНОЗ

Прогноз рабдомиолиза определяется риском развития жизнеугрожающих состояний. ОПП, гиперкалиемия, сопровождаемая тяжелыми аритмиями, гиповолемический шок и ДВС-синдром могут быть причинами гибели больных.

Тяжелое течение рабдомиолиза сопровождается развитием вторичного иммунодефицитного состояния, способствующего активизации условно-патогенного микробиома с высоким риском развития манифестации сепсиса [8, 19, 28].

В качестве иллюстрации вышеизложенного приводим один из клинических случаев типичного нетравматического рабдомиолиза у подростка, вызванного интенсивной физической нагрузкой и осложненного нарушением функции почек в остром периоде болезни.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 14 лет, поступил экстренно по скорой помощи в приемное отделение СПб ГБУЗ ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины в сопровождении матери с диагнозом: Закрытая травма поясничного отдела позвоночника от 08.11. Макрогематурия? Миозит спины, бедра.

На момент поступления в стационар отмечались жалобы на сильные боли в спине, изменение цвета мочи (цвет «темного пива»).

Анамнез болезни. 07.11 на занятиях в волейбольной секции длительно выполнял однотипные упражнения на тренажере «гиперэкстензия». В период занятий ограничивал водную нагрузку. К вечеру появились боли в спине и икроножных мышцах, мышцах задней поверхности бедра. В течение двух последующих суток болевой синдром нарастал без эффекта на прием внутрь нурофена. 09.11 появилась выраженная слабость, потемнение мочи до цвета «темного пива». Температура тела повысилась до 37,3 °С.

Анамнез жизни. Рос и развивался без признаков отставания. Прививочный анамнез соответствует календарю вакцинопрофилактики по возрасту. На диспансерном учете по заболеваниям не состоит. Аллергологический анамнез неотягощен. Травм, операций не было. Наследственность неотягощена. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Периодически в течение последнего года отмечаются миалгии после длительной физической нагрузки, купируются в течение двух суток.

Данные объективного осмотра при поступлении в стационар. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Питание удовлетворительное. Рост — 182 см (7 баллов; высокое физическое развитие). Вес — 65 кг (4 балла; гармоничное развитие). ИМТ — 19,7 (в пределах нормальных значений). ЧСС — 66 в минуту. АД — 120/80–110/70 мм рт.ст. Температура тела 37,0 °С. Сознание ясное. Телосложение правильное. Кожные покровы розовые, сыпи нет. Видимые слизистые оболочки розовые. Язык чистый, влажный. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Над легкими перкуторный звук ясный. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, доступен глубокой пальпации, не вздут, мягкий, безболезненный, патологические образования не пальпируются. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Мочеиспускание не затруднено. Моча цвета «темного пива».

Местный статус. Перкуссия остистых отростков позвоночника безболезненна. Мышцы спины паравerteбрально отечные, пальпация их резко болезненна; мышцы задней поверхности бедер болезненны при пальпации.

Данные лабораторных методов исследования. Клинический анализ крови: 10.11 — гемоглобин — 142 г/л; эритроциты — $4,84 \times 10^{12}/л$; гематокрит — 0,39; средняя концентрация гемоглобина — 366 г/л; среднее содержание гемо-

глобина — 29,9 пг; тромбоциты — $238,1 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $7,7 \times 10^9/\text{л}$ (14.11 — $5,3 \times 10^9/\text{л}$; 24.11 — $5,0 \times 10^9/\text{л}$); нейтрофилы — 70,7%; нейтрофилы абс. количество — $5,47 \times 10^9/\text{л}$ (24.11 — $2,29 \times 10^9/\text{л}$); эозинофилы — 3,8%; базофилы — 0,38%; лимфоциты 19% (11.11 — 27,1%); лимфоциты абс. количество — $1,47 \times 10^9/\text{л}$; моноциты — 10% (24.11 — 9,1%); СОЭ — 5 мм/ч. Изменения в клиническом анализе крови 10.11 свидетельствовали о наличии косвенных признаков гипоксии (повышение средней концентрации гемоглобина; норма 346–354 г/л) [42] и воспалительных проявлений в виде нейтрофилии (относительного и абсолютного), лимфоцитопении (относительной и абсолютной), моноцитоза. В динамике наблюдения (11.11, 14.11, 24.11) отмечалось появление лейкопении, нейтропении, сохранение моноцитоза, что наряду с субфебрильной температурой не исключало течения инфекционного заболевания.

Биохимический анализ крови: 10.11 — выявлено повышение АЛТ — 267 ед/л (24.11 — 39 ед/л); АСТ — 1218 ед/л (11.11 — 1316 ед/л; 24.11 — 23 ед/л); ЛДГ — 2156 ед/л (24.11 — 436 ед/л); КФК — 107 990 ед/л (24.11 — 238 ед/л); КФК-МВ — 3762 ед/л; миоглобина — 1801,1 мкг/л; билирубина общего — 31,3 мкмоль/л; билирубина прямого — 12,1 мкмоль/л; глюкозы — 5,8 ммоль/л (24.11 — 4,9 ммоль/л); холестерина липопротеидов низкой плотности — 1,9 ммоль/л; фосфора — 1,48 ммоль/л; хлора — 109 ммоль/л (24.11 — 105 ммоль/л) при нормальных показателях тропонина — 0,02 нг/мл; С-реактивного белка — 2 мг/л; креатинина — 86 ммоль/л; мочевины — 3,9 ммоль/л; ревматоидного фактора — 3 МЕ/мл; гамма-глутамат трансферазы — 18,2 ед/л; общего белка — 66 г/л; альбумина — 44 г/л; общего холестерина — 3,5 ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности — 1,21 ммоль/л; мочевой кислоты — 293 ммоль/л; кальция общего — 2,45 ммоль/л; калия — 4,1 ммоль/л; натрия — 146 ммоль/л; железа — 24,6 мкмоль/мл. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz при поступлении 83 мл/мин/1,73 м², при выписке — 130,4 мл/мин/1,73 м². Значения и динамика показателей АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, миоглобина, электролитов (фосфора, хлора), СКФ свидетельствовали о рабдомиолизе с ОПП без снижения азотовыделительной функции, токсическом гепатите и наличии холестаза. Дислипидемия отражала исходное нарушение метаболизма липидов у пациента.

Исследование гуморальных факторов иммунитета в крови выявило снижение IgG (10.11 — 621 мг/дл; 24.11 — 663 мг/дл) при нормальных значениях уровней IgA и IgM — 117 и 76 мг/дл соответственно, компонентов комплемента C3 — 117 мг/дл и C4 — 29 мг/дл.

Клиническое исследование мочи: 09.11 — количество — 40 мл (24.11 — 80 мл); цвет бурый (24.11 — соломенно-желтый); прозрачность — слабомутная; относительная плотность — 1,030 (24.11 — 1,018); реакция — слабокислая; белок — 0 г/л; глюкоза — 0 г/л; гемоглобин 10.11 — 3+. Микроскопия осадка мочи: 09.11 — эпителий плоский — 0–1 в поле зрения (п/зр); лейкоциты — 3–5 в п/зр; эритроциты неизмененные — 1–2 в п/зр (10.11 — 15–20 в п/зр); эритроциты измененные — 1–3 в п/зр; слизь — 2–3; соли оксалаты — 1–2; соли ураты — 0–1. Суточный диурез 11.11 — 950 мл; белок суточный — 0,170 г. Посев мочи стерилен. Изучение данных анализов мочи выявило характерные для рабдомиолиза признаки: изменение цвета, гематурию, протеинурию [6].

Показатели коагулограммы в пределах нормы. Исследование крови на РНГА с сальмонеллезным, псевдотуберкулезным, дизентерийными (Зонне, Флекснер, Ньюкастл), иерсиниозным (О3 и О9) диагностикумами — отрицательно. Мазок из носоглотки — экспресс-тест на антиген COVID-19 — отрицательно. Антистрептолизин-О сыворотки крови незначительно повышен — 211 МЕ/мл. Исследование антител к гельминтозам (аскаридозу, токсокарозу, анизакидозу) в крови — отрицательно. Исследование IgG и IgM к цитомегаловирусу, IgG к вирусу герпеса 6-го типа, IgM к капсидному, ядерному и раннему антигенам вируса Эпштейна–Барр — отрицательно, IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типов — титр 1:1600 (положительный) при нормальных значениях IgM. Полученные данные исключали наличие у пациента текущих инфекционных заболеваний и гельминтозов.

Результаты инструментальных методов исследования. ЭКГ: ЧСС — 65 уд./мин; эктопический предсердный ритм, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение реполяризации (выявленные изменения расценены как функциональные). Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в двух проекциях: поясничный лордоз сохранен, высота межпозвоночных дисков не изменена; соотношение задних отделов позвонков и форма тел позвонков не нарушены; у нижнего контура острого отростка L_{III} определяется дополнительная тень костной плотности размером 5×3 мм с четкими контурами и однородной структурой (несросшееся ядро окостенения). При проведении УЗИ почек отмечена гиперэхогенность коркового слоя, характерная для заболевания почек. Данные мочевого пузыря без патологии.

Первые двое суток пациент получал лечение в отделении интенсивной терапии, где проводилась внутривенная инфузия глюкозо-солевых растворов, затем был переведен в отделение нефрологии, где продолжалась дезинтоксикационная терапия.

Выписан на 14-й день госпитализации с улучшением клинико-лабораторных показателей под наблюдением участкового педиатра и нефролога, рекомендована консультация генетика, плановая госпитализация в отделение нефрологии через год, освобождение от физкультуры на месяц, далее — занятия возможны после контроля функции почек и разрешения спортивного врача.

Данный пример демонстрирует типичную клиническую картину рабдомиолиза, осложненного ОПП, у подростка высокого физического развития, возникшего вследствие чрезмерной физической нагрузки во время занятий в спортивной секции. Учитывая анамнестические данные на ранее наблюдаемые длительные миалгии после тяжелой физической нагрузки, нельзя исключить наследственные причины заболевания. Триггерами рабдомиолиза могли послужить малосимптомное течение инфекционного заболевания и наличие дислипидемии. Особенностью развившегося ОПП стало отсутствие снижения азотовыделительной функции и быстрое восстановление СКФ на фоне дезинтоксикационной и регидратационной терапии. Лабораторные проявления гипоксии, токсического гепатита и холестаза отражали тяжесть эндотоксикоза, обусловленного рабдомиолизом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой (посттравматический), у детей и подростков по своему происхождению относится к нетравматическому, часто обусловлен наследственными причинами и провоцируется на фоне инфекционных заболеваний и нарушений метаболизма. Острое поражение почек — типичное потенциально обратимое осложнение рабдомиолиза, требует проведения дифференциальной диагностики, своевременного адекватного лечения и последующего диспансерного наблюдения пациентов для профилактики развития хронической патологии почек [43].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the representative patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. и др. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор). Общая реаниматология. 2022; 18 (3): 59–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68.
2. Chalchat E., Charlot K., Garcia-Vicencio S. et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. Scand J Med Sci Sports. 2021; 31(9): 1782–95. DOI: 10.1111/sms.14000.
3. Кутепов Д.Е., Фёдорова А.А., Бажина Е.С. и др. Эффективность системы cytosorb у больных рабдомиолизом различной этиологии. Пилотное исследование. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 2: 29–35. DOI: 10.26269/g87h-2h50.
4. Борисов А.Г., Чернов С.А., Потехин Н.П., Романов В.П. Нетравматический рабдомиолиз как причина острого повреждения почек. Нефрология. 2019; 23(приложение 1): 44–54. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54.
5. Бобрышева А.В., Крюгер Е.А., Рымаренко Н.В., Щедрова О.В. Особенности течения наследственно-обусловленного рабдомиолиза у подростка в практике инфекциониста. Таврический медико-биологический вестник. 2021; 24(4): 42–9. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-4-42-50.
6. Park Y.S., Song J.Y., Kim S.Y., Kim S.H. Clinical Characteristics of Rhabdomyolysis in Children: Single Center Experience. Child Kidney Dis. 2018; 22(2): 52–7. DOI: 10.3339/jkspn.2018.22.2.52.
7. Mannix R., Tan M.L., Wright R., Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. Pediatrics. 2006; 118: 2119–25. DOI: 10.1542/peds.2006-1352.
8. Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Котенок О.Н. и др. Комплексная терапия сепсиса, осложненного развитием массивного рабдомиолиза. Лечение и профилактика. 2019; 9(2): 63–8.

9. Stahl K., Rastelli E., Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020; 267(4): 877–82. DOI: 10.1007/s00415-019-09185-4.
10. Albaba I., Chopra A., Al-Tarbsheh A.H. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection. *Cureus.* 2021; 13(11): e19802. DOI: 10.7759/cureus.19802.
11. Musumeci O., Ferlazzo E., Rodolico C. et al. A Family With a Complex Phenotype Caused by Two Different Rare Metabolic Disorders: GLUT1 and Very-Long-Chain Fatty Acid Dehydrogenase (VLCAD) Deficiencies. *Front. Neurol.* 2020; 11: 514. DOI: 10.3389/fneur.2020.00514.
12. Alaygut D., Torun Bayram M., Kasap B. et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6(4): 161–8. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i4.161.
13. Katz J., Labilloy A., Lee A. Recurrent, non-traumatic, non-exertional rhabdomyolysis after immunologic stimuli in a healthy adolescent female: a case report. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 515. DOI: 10.1186/s12887-022-03561-2.
14. Schnadthorst P.G., Schulze C., Grunwald M. Sportmedizinische Beratung nach akuter Rhabdomyolyse bei erblicher Myopathie — eine herausfordernde Leistungsdiagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022; 147(8): 481–4. DOI: 10.1055/a-1769-9073.
15. Tong K., Yu G.S. Acute recurrent rhabdomyolysis in a Chinese boy associated with a novel compound heterozygous *LPIN1* variant: a case report. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 42. DOI: 10.1186/s12883-021-02050-w.
16. Донской Д.Н., Мстиславская С.А. Рабдомиолиз как причина острого повреждения почек. *Инновационная наука.* 2021; 7: 148.
17. Zach C., Unterkofler K., Fraunberger P. et al. Unrecognized High Occurrence of Genetically Confirmed Hereditary Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency in an Austrian Family Points to the Ongoing Underdiagnosis of the Disease. *Front Genet.* 2019; 10: 497. DOI: 10.3389/fgene.2019.00497.
18. Fatehi F., Okhovat A.A., Nilipour Y. et al. Adult onset Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD). *Eur J Neurol.* 2020; 27(11): 2257–66. DOI: 10.1111/ene.14402.
19. Сабина Т.С., Солдатова Е.Ю., Мелехина Е.В. Рабдомиолиз при острых респираторных инфекциях у детей. *Клинический случай. Инфекционные болезни.* 2022; 20(4): 108–19. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-4-108-119.
20. Бердников Г.А., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В. и др. Развитие рабдомиолиза в отдаленном периоде перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2021; 10(3): 452–9. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-452-459.
21. Hannah J.R., Ali S.S., Nagra D. et al. Skeletal muscles and Covid-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40(2): 329–38. DOI: 10.55563/clin-exprheumatol/mkfmxt.
22. Lee I.H., Ahn D.J. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with Salmonella infection: a report of 2 cases. *Am J Case Rep.* 2022; 23: e936407. DOI: 10.12659/AJCR.936407.
23. Галенко С.Г., Охотникова К.Д., Иванов А.А. и др. Клинический случай гипокалиемии, осложненной развитием рабдомиолиза. *University Therapeutic Journal.* 2022; 4(3): 30–8.
24. Rangan G.K., Dorani N., Zhang M.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11(12): e046539. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046539.
25. Шабунин А.В., Логинов С.П., Дроздов П.А. и др. Случай рабдомиолиза после назначения аторвастатина реципиенту печеночного трансплантата, находящемуся на иммуносупрессивной терапии циклоспорином. *Трансплантология.* 2021; 13(2): 158–64. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
26. Ионов С.Н., Долбня А.А., Михайлова В.А., Заикина О.А. Злокачественная гипертермия. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 2: 147.
27. Моисеев С.В., Буланов Н.М. Острое или прогрессирующее ухудшение функции почек при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2023; 32(1): 4–13.
28. Соколова С.Л., Долгова О.Б., Якунина И.В. Диагностика синдрома позиционного сдавления в токсикологической и судебно-медицинской практической деятельности. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 3(147): 137–42.
29. Теплова Т.Н. Рабдомиолиз в клинической практике. *Вятский медицинский вестник.* 2016; 4(52): 37–45.
30. Волков Е.В., Гуров А.Ю., Фишер В.В., Батчаева Л.Х. Случай оказания медицинской помощи пациенту с нетипичным дебютом синдрома травматического рабдомиолиза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020; (2): 98–102. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-98-102.
31. Загорский И.И., Унгуриян Т.Н., Мельничук С.П. Антиоксидантная активность церулоплазмينا в условиях рабдомиолиз-индуцированного острого повреждения почек. *Биофизика.* 2019; 64(6): 1221–4. DOI: 10.1134/S000630291905022X.
32. Фёдорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В. и др. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лече-

- нии? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 102–9. DOI: 10.26269/4n94-0746.
33. Омарова Х.С., Сайланова Д.К. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста (клинический случай). Вестник Казахского национального медицинского университета. 2022; 1: 90–3.
 34. Chalchat E., Charlot K., Garcia-Vicencio S. et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2021; 31(9): 1782–95. DOI: 10.1111/sms.14000.
 35. Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *РМЖ*. 2021; 2: 18–25.
 36. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н. и др. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(6S): 522–8. DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2503.
 37. Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богонослова Г.П. и др. Наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β-окисления. Краткий обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112–5. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.11.
 38. Фёдорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В. и др. Оценка структуры 4-х главой мышцы бедра у пациентки с рабдомиолизом. *Лечение и профилактика*. 2019; 9(4): 87–91.
 39. Емельянец А.А., Бардаков С.Н., Бойков И.В. и др. Эластография сдвиговой волны в диагностике рабдомиолиза. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2022; 41(1): 23–30. DOI: 10.17816/rmmar104383.
 40. Емельянец А.А., Железняк И.С., Бардаков С.Н. и др. МР-релаксометрия в диагностике рабдомиолиза. *REJR* 2021; 11(1): 191–9. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-191-199.
 41. Емельянец А.А., Железняк И.С., Бардаков С.Н. и др. Клинический случай острого постнагрузочного рабдомиолиза верхних конечностей. *Радиология — Практика*. 2019; 6(78): 103–14.
 42. Голубев В.Н., Королев Ю.Н., Мургаева Н.В., Стрельцова К.Г. Адаптивные реакции организма человека на воздействие гипоксии. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2019; 38(3): 178–82.
 43. Gaut J.P., Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clin Kidney J*. 2020; 14(2): 526–36. DOI: 10.1093/ckj/sfaa142.
 44. poral'noj detoksikacii dlya pri rabdomiolize (obzor). [A modern view on the use of extracorporeal detoxification methods in rhabdomyolysis (review)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2022; 18(3): 59–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68. (In Russian).
 2. Chalchat E., Charlot K., Garcia-Vicencio S. et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2021; 31(9): 1782–95. DOI: 10.1111/sms.14000.
 3. Kutevov D.E., Fyodorova A.A., Bazhina E.S. i dr. Effektivnost' sistemy cytosorb u bol'nyh rabdomiolizom razlichnoj etiologii. Pilotnoe issledovanie. [Effectiveness of cytosorb system in patients with rhabdomyolysis of different etiologies. Pilot study]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2021; 2: 29–35. DOI: 10.26269/g87h-2h50. (In Russian).
 4. Borisov A.G., Chernov S.A., Potekhin N.P., Romanov V.P. Netravmaticheskij rabdomioliz kak prichina ostrogo povrezhdeniya pochk. [Non-traumatic rhabdomyolysis as a cause of acute kidney injury]. *Nefrologiya*. 2019; 23(prilozhenie 1): 44–54. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54. (In Russian).
 5. Bobrysheva A.V., Kryuger E.A., Rymarenko N.V., Shchedrova O.V. Osobennosti techeniya nasledstvenno-obuslovlennogo rabdomioliza u podrostka v praktike infekcionista. [Features of the course of hereditary rhabdomyolysis in a teenager in the practice of an infectious disease specialist]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021; 24(4): 42–9. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-4-42-50. (In Russian).
 6. Park Y.S., Song J.Y., Kim S.Y., Kim S.H. Clinical Characteristics of Rhabdomyolysis in Children: Single Center Experience. *Child Kidney Dis*. 2018; 22(2): 52–7. DOI: 10.3339/jkspn.2018.22.2.52.
 7. Mannix R., Tan M.L., Wright R., Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006; 118: 2119–25 DOI: 10.1542/peds.2006-1352.
 8. Pas'ko V.G., Ardashev V.N., Kutenok O.N. i dr. Kompleksnaya terapiya sepsisa, oslozhnennogo razvitiem massivnogo rabdomioliza. [Complex therapy of sepsis complicated by the development of massive rhabdomyolysis]. *Lechenie i profilaktika*. 2019; 9(2): 63–8. (In Russian).
 9. Stahl K., Rastelli E., Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020; 267(4): 877–82. DOI: 10.1007/s00415-019-09185-4.
 10. Albaba I., Chopra A., Al-Tarbsheh A.H. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection. *Cureus*. 2021; 13(11): e19802. DOI: 10.7759/cureus.19802.
 11. Musumeci O., Ferlazzo E., Rodolico C. et al. A Family With a Complex Phenotype Caused by Two

REFERENCES

1. Masolitin S.V., Prochenko D.N., Tyurin I.N. i dr. Sovremennyy vzglyad na primeneniye metodov ekstrakor-

- Different Rare Metabolic Disorders: GLUT1 and Very-Long-Chain Fatty Acid Dehydrogenase (VLCAD) Deficiencies. *Front. Neurol.* 2020; 11: 514. DOI: 10.3389/fneur.2020.00514.
12. Alaygut D., Torun Bayram M., Kasap B. et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6(4): 161–8. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i4.161.
13. Katz J., Labilloy A., Lee A. Recurrent, non-traumatic, non-exertional rhabdomyolysis after immunologic stimuli in a healthy adolescent female: a case report. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 515. DOI: 10.1186/s12887-022-03561-2.
14. Schnadthorst P.G., Schulze C., Grunwald M. Sportmedizinische Beratung nach akuter Rhabdomyolyse bei erblicher Myopathie — eine herausfordernde Leistungsdiagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022; 147(8): 481–4. DOI: 10.1055/a-1769-9073.
15. Tong K., Yu G.S. Acute recurrent rhabdomyolysis in a Chinese boy associated with a novel compound heterozygous LPIN1 variant: a case report. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 42. DOI: 10.1186/s12883-021-02050-w.
16. Donskoj D.N., Mstislavskaya S.A. Rabdomioliz kak prichina ostrogo povrezhdeniya pochk. [Rhabdomyolysis as a cause of acute kidney injury]. *Innovacionnaya nauka.* 2021, 7: 148. (In Russian).
17. Zach C., Unterkofler K., Fraunberger P. et al. Unrecognized High Occurrence of Genetically Confirmed Hereditary Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency in an Austrian Family Points to the Ongoing Underdiagnosis of the Disease. *Front Genet.* 2019; 10: 497. DOI: 10.3389/fgene.2019.00497.
18. Fatehi F., Okhovat A.A., Nilipour Y. et al. Adult onset Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD). *Eur J Neurol.* 2020; 27(11): 2257–66. DOI: 10.1111/ene.14402.
19. Sabinina T.S., Soldatova E.Yu., Melekhina E.V. Rabdomioliz pri ostryh respiratornyh infekciyah u detej. *Klinicheskij sluchaj. [Rhabdomyolysis in acute respiratory infections in children. A clinical case]. Infekcionnye bolezni.* 2022; 20(4): 108–19. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-4-108-119. (In Russian).
20. Berdnikov G.A., Kudryashova N.E., Migunova E.V. i dr. Razvitie rabdomioliza v otdalennom periode perenesennoj novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 (klinicheskoe nablyudenie). [Development of rhabdomyolysis in the long-term period of a new coronavirus infection COVID-19 (clinical observation)]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Netolozhnaya medicinskaya pomoshch'.* 2021; 10(3): 452–9. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-452-459. (In Russian).
21. Hannah J.R., Ali S.S., Nagra D. et al. Skeletal muscles and Covid-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40(2): 329–38. DOI: 10.55563/clin-exprheumatol/mkfmxt.
22. Lee I.H., Ahn D.J. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with Salmonella infection: a report of 2 cases. *Am J Case Rep.* 2022; 23: e936407. DOI: 10.12659/AJCR.936407.
23. Galenko S.G., Ohotnikova K.D., Ivanov A.A. i dr. Klinicheskij sluchaj gipokaliemii, oslozhennoj razvitiem rabdomioliza. [A clinical case of hypokalemia complicated by the development of rhabdomyolysis]. *University Therapeutic Journal.* 2022; 4(3): 30–8. (In Russian).
24. Rangan G.K., Dorani N., Zhang M.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11(12): e046539. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046539.
25. Shabunin A.V., Loginov S.P., Drozdov P.A. i dr. Sluchaj rabdomioliza posle naznacheniya atorvastatina recipientu pechenochnogo transplantata, nahodyashchemusya na immunosuppressivnoj terapii ciklosporinom. [A case of rhabdomyolysis after administration of atorvastatin to a liver transplant recipient undergoing immunosuppressive therapy with cyclosporine]. *Transplantologiya.* 2021; 13(2): 158–64. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
26. Ionov S.N., Dolbnya A.A., Mihajlova V.A., Zaikina O.A. Zlokachestvennaya gipertermiya. [Malignant hyperthermia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2022; 2: 147. (In Russian).
27. Moiseev S.V., Bulanov N.M. Ostroe ili progressivnyy uhudshenie funktsii pochk pri immunovospalitel'nyh revmaticheskikh zabolevaniyah. [Acute or progressive deterioration of kidney function in immuno-inflammatory rheumatic diseases]. *Klin farmakol ter* 2023; 32(1): 4–13. (In Russian).
28. Sokolova S.L., Dolgova O.B., Yakunina I.V. Diagnostika sindroma pozitsionnogo sdavleniya v toksikologicheskoy i sudebno-medicinskoj prakticheskoy deyatel'nosti. [Diagnosis of positional compression syndrome in toxicological and forensic practice]. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2017; 3(147): 137–42. (In Russian).
29. Teplova T.N. Rabdomioliz v klinicheskoy praktike. [Rhabdomyolysis in clinical practice]. *Vyatskij medicinskij vestnik.* 2016; 4(52): 37–45. (In Russian).
30. Volkov E.V., Gurov A.Yu., Fisher V.V., Batchaeva L.H. Sluchaj okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientu s netipichnym debyutom sindroma travmaticheskogo rabdomioliza. [A case of providing medical care to a patient with an atypical onset of traumatic rhabdomyolysis syndrome]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2020; (2): 98–102. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-98-102. (In Russian).

31. Zamorskij I.I., Unguryan T.N., Mel'nychuk S.P. Antioksidantnaya aktivnost' ceruloplazmina v usloviyah rabdomioliz-inducirovannogo ostrogo povrezhdeniya pochk. [Antioxidant activity of ceruloplasmin in conditions of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury]. *Biofizika*. 2019; 64(6): 1221–4. DOI: 10.1134/S000630291905022X. (In Russian).
32. Fyodorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. i dr. Rabdomioliz: chto novogo v diagnostike i lechenii? [Rhabdomyolysis: what's new in diagnosis and treatment?] *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2020; 2: 102–9. DOI: 10.26269/4n94-0746. (In Russian).
33. Omarova H.S., Sajlanova D.K. Rabdomioliz, svyazannyj s fizicheskoy nagruzkoj u lic molodogo vrzrasta (klinicheskij sluchaj). [Rhabdomyolysis associated with physical activity in young people (clinical case)]. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2022; 1: 90–3. (In Russian).
34. Chalchat E., Charlot K., Garcia-Vicencio S. et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2021; 31(9): 1782–95. DOI: 10.1111/sms.14000.
35. Evdokimova N.E., Cygankova O.V., Latynceva L.D. Sindrom povyshennoj kreatinfosfokinazy plazmy kak diagnosticheskaya dilemma. [Elevated plasma creatine phosphokinase syndrome as a diagnostic dilemma]. *RMZH*. 2021; 2: 18–25. (In Russian).
36. Zhurkova N.V., Vashakmadze N.D., Surkov A.N. i dr. Selimzyanova L.R. Narusheniya mitohondrial'nogo beta-okisleniya zhirnyh kislot u detej: obzor literatury. [Disorders of mitochondrial beta-oxidation of fatty acids in children: literature review]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2022; 21(6S): 522–8. DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2503. (In Russian).
37. Bugun O.V., Martynovich N.N., Bogonosova G.P. i dr. Nasledstvennye bolezni obmena: aminoacidopatii, organicheskie acidemii, defekty mitohondrial'nogo β -okisleniya. *Kratkij obzor*. [Hereditary metabolic diseases: aminoacidopathies, organic acidemia, defects of mitochondrial β -oxidation]. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112–25. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.11. (In Russian).
38. Fyodorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. i dr. Ocenka struktury 4-h glavoy myshcy bedra u pacientki s rabdomiolizom. [Evaluation of the structure of the 4-chapter thigh muscle in a patient with rhabdomyolysis]. *Lechenie i profilaktika*. 2019; 9(4): 87–91. (In Russian).
39. Emel'yancev A.A., Bardakov S.N., Bojkov I.V. i dr. Elastografiya sdvigovoj volny v diagnostike rabdomioliza. [Shear wave elastography in the diagnosis of rhabdomyolysis]. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2022; 41(1): 23–30. DOI: 10.17816/rmmar104383. (In Russian).
40. Emel'yancev A.A., Zheleznyak I.S., Bardakov S.N. i dr. MR-relaksometriya v diagnostike rabdomioliza. [MR-relaxometry in the diagnosis of rhabdomyolysis]. *REJR* 2021; 11(1): 191–9. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-191-199. (In Russian).
41. Emel'yancev A.A., Zheleznyak I.S., Bardakov S.N. i dr. Klinicheskij sluchaj ostrogo postnagruzochnogo rabdomioliza verhnih konechnostej. [A clinical case of acute post-loading rhabdomyolysis of the upper extremities]. *Radiologiya — Praktika*. 2019; 6(78): 103–14. (In Russian).
42. Golubev V.N., Korolev Yu.N., Murgaeva N.V., Strel'cova K.G. Adaptivnye reakcii organizma cheloveka na vozdejstvie gipoksii. [Adaptive reactions of the human body to the effects of hypoxia]. *Izvestiya Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2019; 38(3): 178–82.
43. Gaut J.P., Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clin Kidney J*. 2020; 14(2): 526–36. DOI: 10.1093/ckj/sfaa142. (In Russian).

УДК 614.23+929+616-091.0
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.47.30.015

РУСЛАН АБДУЛЛАЕВИЧ НАСЫРОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Ольга Леонидовна Красногорская, Елена Павловна Федотова,
Надежда Александровна Сидорова, Елена Юрьевна Калинина,
Злата Вячеславовна Давыдова, Николай Мильевич Аничков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Ольга Леонидовна Красногорская — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-6256-0669 SPIN: 2460-4480

Для цитирования: Красногорская О.Л., Федотова Е.П., Сидорова Н.А., Калинина Е.Ю., Давыдова З.В., Аничков Н.М. Руслан Абдуллаевич Насыров (к 70-летию со дня рождения) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 126–128.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.47.30.015>

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 18.10.2023

Принята к печати: 21.12.2023

RUSLAN ABDULLAEVICH NASYROV (ON THE OCCASION OF THE 70TH BIRTHDAY)

© Olga L. Krasnogorskaya, Elena P. Fedotova, Nadezhda A. Sidorova,
Elena Yu. Kalinina, Zlata V. Davydova, Nikolay M. Anichkov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Professor D.D. Lokhov Department of Pathological Anatomy with the course of Forensic Medicine. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Olga L. Krasnogorskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor D.D. Lokhov Department of Pathological Anatomy with the course of Forensic Medicine. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-6256-0669 SPIN: 2460-4480

For citation: Krasnogorskaya OL, Fedotova EP, Sidorova NA, Kalinina EYu, Davydova ZV, Anichkov NM. Ruslan Abdullaevich Nasyrov (on the occasion of the 70th birthday). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):126-128. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.47.30.015>

Received: 04.09.2023

Revised: 18.10.2023

Accepted: 21.12.2023

11 ноября 2023 года исполнилось 70 лет Руслану Абдуллаевичу Насырову — одному из ведущих современных ученых в области патологической анатомии болезней детского возраста и инфекционной патологии, профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, проректору по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (СПбГПМУ).

Более 50 лет Руслан Абдуллаевич посвятил научной деятельности в патоморфологии, интерес к которой возник еще на студенческой скамье под руководством заведующего кафедрой анатомии человека Семипалатинского государственного медицинского института профессора Е.П. Цветова. Основное становление Руслана Абдуллаевича как специалиста и ученого проходило в отделе пато-

логической анатомии Института экспериментальной медицины академии медицинских наук СССР, которым руководил профессор В.Е. Пигаревский. В 1984 г. Руслан Абдуллаевич успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние нейронов спинномозговых узлов и спинного мозга при гипокинезии» (научный руководитель профессор Г.В. Коновалов), в 1995 г. — докторскую диссертацию на тему «Патоморфология и вопросы патогенеза герпетической инфекции головного мозга» (научный консультант профессор В.П. Туманов). Еще работая над докторской диссертацией, в 1989 г. Р.А. Насыров возглавил патоморфологическую группу НИИ детских инфекций.

Педиатрический профиль научных интересов закономерно продолжился при переходе Руслана Абдуллаевича в 2007 г. в Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую медицинскую академию на должность заведующего кафедрой

патологической анатомии (с 2009 г. — кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины). В 2010 г. Р.А. Насыров был назначен проректором по научной работе. Руслан Абдуллаевич является членом Президиума Российского общества патологоанатомов, членом аттестационной комиссии по патологической анатомии, заместителем главного редактора журнала «Педиатр», входящего в перечень научных журналов и изданий ВАК. В период 2009–2019 гг. Р.А. Насыров был главным внештатным специалистом по патоморфологии болезней детского возраста Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

Руслан Абдуллаевич чтит своих учителей и бережно сохраняет традиции предшественников. По инициативе Р.А. Насырова в конце 2022 г. кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины присвоено имя ее основателя, основоположника Санкт-Петербургской школы детских патологоанатомов профессора Дмитрия Дмитриевича Лохова. Р.А. Насыров искренне предан науке, он — талантливый руководитель, педагог и врач. Руслан Абдуллаевич поднял на новый уровень морфологические исследования в вузе, организовав на своей кафедре иммуногистохимическую (ИГХ) лабораторию.

Профессор Р.А. Насыров создал современную научно-практическую школу патологической анатомии перинатальной патологии и болезней детского возраста, которая оказывает консультативную помощь врачам и пациентам всех регионов Российской Федерации. Под руководством Руслана Абдуллаевича проходят заседания секции детской патологии Санкт-Петербургского общества патологоанатомов, с 2018 г. в рамках конгресса «Здоровые дети — будущее страны» организуются конференции детских патологов, в которых участвуют врачи-патологоанатомы и судебно-медицинские эксперты с научными докладами из различных регионов России и зарубежья.

Руслан Абдуллаевич Насыров вносит большой вклад в подготовку медицинских, преподавательских и научно-исследовательских кадров для всей России, в развитие отечественной патологической анатомии. Р.А. Насыров открыл путь в науку и практическую медицину многим своим ученикам, продолжающим его дело в разных уголках мира. Им и его учениками выявлены ИГХ-маркеры диагностики и прогноза дифтерии, хронического тонзиллита, инфекционного мононуклеоза, вирусных гепатитов, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, эритродермии, синдрома внезапной смерти у детей, патологии органов желудочно-кишечного тракта. Впервые Р.А. Насыровым при ИГХ-исследовании обнаружен антиген вируса лейкоза коров в отдельных формах рака молочной железы, получены оригинальные



данные по значимости инфекционного фактора при раке яичника. На основе изучения широкого ряда ИГХ-маркёров хронического эндометрита разработана эффективная тактика восстановления детородной функции у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, что может существенно повлиять на увеличение показателя общей рождаемости в России. Исследования профессора Р.А. Насырова и его учеников показали, что структуры стенки сосудов микроциркуляторного русла являются наиболее ранней мишенью воздействия факторов патогенности при герпетической нейровирусной инфекции. В дальнейшем доминирующая роль сосудистого фактора была показана на примерах бактериальных (гемофильной, пневмококковой) и грибковой (криптококковой) инфекций. Полученные результаты имели фундаментальное значение и определили новое научное направление в изучении роли стенки сосудов микроциркуляторного русла в патогенезе инфекционных заболеваний. Эти данные привнесли новое в понимание генеза и тактики лечения инфекционных болезней, а также в дальнейшее развитие теории патологии.

Руслан Абдуллаевич, обладая богатым клиническим опытом, принимает непосредственное участие в диагностической работе патологоанатомического отделения вуза, проводя клинко-анатомические разборы каждого летального случая, что способствует решению актуальной проблемы — изучению причин и механизмов смерти при перинатальной патологии и патологии детского возраста.

Результаты работы Руслана Абдуллаевича отражены в монографиях, руководствах и пособиях,

среди них «Дифтерия у детей» (2000), «Вирусные менингиты и менингоэнцефалиты у детей» (2008), «Гнойные менингиты у детей» (2017), «Патолого-анатомический диагноз в перинатологии» (2019), «Патоморфологические исследования в перинатологии» (2020) и др. Общее количество научных трудов превышает 300 публикаций, из которых более 100 опубликовано за последние пять лет, при этом 32 работы — в журналах из списка Scopus. С участием и под руководством Р.А. Насырова за последние три года опубликованы учебник «Патологическая анатомия. Общая часть» (2021), 6 руководств (одно из них издано в Германии), 12 учебно-методических пособий. Профессор Р.А. Насыров является соавтором 14 патентов на изобретения. Под его руководством защищено 14 кандидатских и 3 докторских диссертации. В настоящее время выполняются 4 кандидатские и 1 докторская диссертации.

За достижения в области высшего образования профессор Р.А. Насыров в 2020 г. удостоен благодарности Законодательного собрания Санкт-Петербурга, в 2022 г. на съезде патологоанатомов России награжден грамотой за существенный вклад в развитие патологической анатомии и активное участие в работе Российского общества патологоанатомов, в 2023 г. стал лауреатом общенациональной премии Российского профессорского собрания «Проректор года по научно-исследовательской работе» в номинации медицинских вузов.

Коллектив кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, редколлегия журнала «Детская медицина Северо-Запада», ученики и коллеги сердечно поздравляют Руслана Абдуллаевича с юбилеем и желают крепкого здоровья, успешного творческого поиска, новых научных открытий и профессиональных достижений.

УДК 614.23+929+378.095

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.15.27.016

К ЮБИЛЕЮ ЕВГЕНИИ ВИКТОРОВНЫ БОЙЦОВОЙ

© Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Для цитирования: Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. К юбилею Евгении Викторовны Бойцовой // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 129–130. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.15.27.016>

Поступила: 14.11.2023

Одобрена: 01.12.2023

Принята к печати: 21.12.2023

TO THE ANNIVERSARY OF EVGENIA VIKTOROVNA BOYTSOVA

© The staff of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care

For citation: The staff of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. To the anniversary of Evgenia Viktorovna Boytsova // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 129–130. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.15.27.016>

Received: 14.11.2023

Revised: 01.12.2023

Accepted: 21.12.2023



В последний день уходящего года отмечает юбилей профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Евгения Викторовна Бойцова.

Она родилась 31 декабря 1953 г. в Пензе в семье инженера и военного. В 1970 г. закончила среднюю школу в Петропавловске-Камчатском, в 1977 г. — Ленинградский педиатрический институт по специальности «Педиатрия». В 1977–1978 гг. обучалась в интернатуре, затем работала участковым врачом в детской поликлинике. В 1980–1982 гг. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Пульмонология» в Ленинградском НИИ пульмонологии под руководством профессоров А.В. Богдановой и К.Ф. Ширяевой. После ординатуры Евгения Викторовна работала детским пульмонологом в детском пульмонологическом отделении НИИ пульмонологии. В 1987 г. она была избрана на должность младшего научного сотрудника лаборатории дет-

ской пульмонологии НИИ пульмонологии. В 1993 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Недоразвитие легких у детей», в 2003 г. — докторскую диссертацию на тему «Облитерирующий бронхиолит у детей (клинико-функциональные и рентгенологические особенности)» под научным консультированием профессора А.В. Богдановой. В ее диссертации впервые в нашей стране были подробно изучены клинические и функциональные особенности болезни и разработаны критерии диагностики на основании современных рентгенологических и функциональных методов. До 2019 г. Евгения Викторовна работала в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова в должности ведущего научного сотрудника и по совместительству в СПбГПМУ профессором кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, работает профессором пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Евгения Викторовна имеет действующие сертификаты по специальности «Пульмонология» и «Педиатрия»; с 2012 г. является внештатным детским пульмонологом Ленинградской области, консультантом Детской областной клинической больницы. Она смотрит всех сложных больных в областной больнице, проводит клинические разборы и медицинские экспертизы. Ее мнение всегда авторитетно; сотрудники областной больницы относятся к ней с большим уважением и любовью.

Евгения Викторовна является автором и соавтором более 350 публикаций, в том числе соавтором 4 монографий («Интерстициальные заболевания легких у младенцев», «Бронхолегочная дисплазия: от Норсвея до наших дней», «Фармакотерапия хронических обструктивных болезней легких у детей», «Хро-

ническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей», 10 учебных и учебно-методических пособий, более 50 статей в ведущих рецензируемых журналах. Индекс Хирша РИНЦ — 16. Евгения Викторовна принимала активное участие в составлении Федеральных клинических рекомендаций по бронхолегочной дисплазии, научно-практической программы «Бронхолегочная дисплазия» Российского респираторного общества (РРО), Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), Федерации педиатров стран СНГ, Педиатрического респираторного общества. В настоящее время готовится к печати обновленное клиническое руководство по бронхолегочной дисплазии с ее участием. Евгения Викторовна также активно занимается созданием национального регистра больных муковисцидозом, является членом РРО, Европейского респираторного общества.

Под руководством Евгении Викторовны выполнены 2 кандидатские диссертации: «Распространенность и клинические особенности бронхиальной астмы у детей Ленинградской области» (Арестова Н.Я.) и «Исходы бронхолегочной дисплазии у детей и подростков» (Запевалова Е.Ю.).

Таким образом, сферой научных интересов профессора Е.В. Бойцовой являются хронические

обструктивные заболевания легких у детей, неонатальная пульмонология, неонатология, интерстициальные болезни детского возраста, муковисцидоз. Вместе с другими специалистами на основании проведенных исследований ею создана и клинически апробирована система этапного ведения детей, страдающих бронхолегочной дисплазией и ее осложнениями, установлены исходы бронхолегочной дисплазии в старшем детском и подростковом возрасте, разработан алгоритм диагностики последствий этой патологии и определено ее значение для респираторного здоровья в старшем возрасте. Впервые в нашей стране с участием Евгении Викторовны были опубликованы наблюдения редких заболеваний, включая интерстициальные заболевания легких и генетические синдромы.

Прекрасный педагог, методист, вдумчивый и эрудированный врач, отличный лектор, Евгения Викторовна пользуется любовью и уважением в коллективе. Она всесторонне образованный человек, хорошо знает отечественную и зарубежную литературу, любит путешествовать, увлекается садоводством. У Евгении Викторовны прекрасная дружная семья: муж, дочь и уже взрослый внук. И коллеги, и родные поздравляют Евгению Викторовну с юбилеем, желают ей здоровья, творческих успехов, и новых ярких впечатлений.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.03.2021 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's medicine of the North-West (Детская медицина Северо-Запада)» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, пред-

ставляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

Для публикации в Журнале необходимо предоставить рукопись и направление на публикацию от учреждения с разрешением на публикацию в открытой печати.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's medicine of the North-West» и

размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. **Резюме** (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заго-

ловков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53.

Список формируется в порядке упоминания источников (если источник упоминается несколько раз, то используется номер ссылки первого упоминания). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б.С., Тёмкин Я.С., Лихачёв А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–111.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирущенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм наблюдения кульминации экспериментального ни-

стагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V.E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. In: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in

intrauterine fetal death]. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S.M. Vremya reaktsii slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах приводятся на русском и английском языках.**

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения ре-

дакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

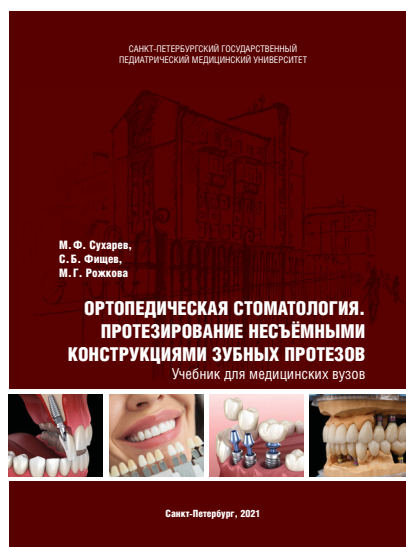
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

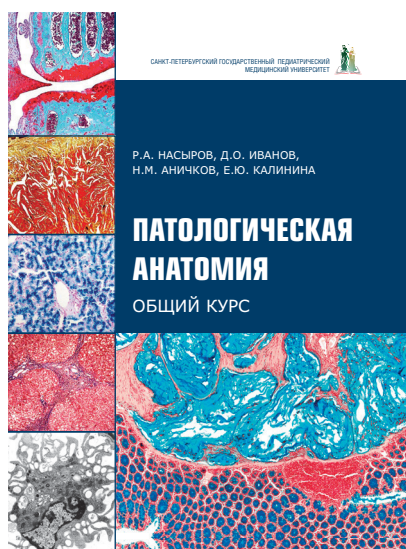
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>
