

18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

PEDIATRICS

VOL. 22, No. 7 (2023)

MAZANKOVA, L.N.

For an interview with
Head of Chair of Children's
Infectious Diseases at the Russian
Medical Academy of Continuous
Professional Education
see pages 4-6

**Мазанкова
Людмила
Николаевна**

Интервью с заведующей
кафедрой детских
инфекционных болезней
Российской медицинской
академии непрерывного
профессионального
образования
читайте на с. 4-6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПЕДИАТРИЯ

ТОМ 22, № 7 (2023)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2022 — 0,525

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 22, № 7 (2023)

Гепле Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Болотова Е.В., д. м. н., доцент
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор
Витебская А.В., к. м. н.
Зайцева О.В., д. м. н., профессор
Карпович Е.И., д. м. н.
Павличенко М.В., к. м. н.
Сахарова Е.С., д. м. н.
Стадникова А.С., к. м. н.
Яблокова Е.А., к. м. н.

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@journaldoctor.ru

Шеф-редактор

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Козьякина А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,
пом. XXII, ком.1, оф.62.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию
врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность
цитат и библиографических данных ответственность
несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru
и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413; на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 21.11.2023

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,
ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 30 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 7 (2023)

ПЕДИАТРИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 Профессор Мазанкова Л.Н.: «...лечить детей без знания инфекций просто невозможно»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 7–12 **Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный энтерит у детей**
Бережная И.В., Захарова И.Н., Османов И.М., Скоробогатова Е.В., Гончарова Л.В., Дмитриева Д.К.
- 13–17 **Мембраны жировых глобул молока: значение для адаптации жирового компонента молочных смесей**
Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.

ДЕРМАТОЛОГИЯ

- 18–23 **Особенности ухода за чувствительной кожей детей в возрасте до 7 лет**
Гепле Н.А., Великорецкая М.Д., Сакания Л.Р., Корсунская И.М., Исаичкина Т.В., Лесникова О.А., Соболева В.А.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 24–30 **Эпидемиология ожирения у детей и подростков Новосибирской области в 2018–2022 гг.**
Коваренко М.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Анохина Т.Ю., Пилипенко О.В., Лиханов А.В.
- 31–36 **Особенности пищевого поведения у детей и подростков с ожирением**
Пересецкая О.В., Козлова Л.В.
- 37–42 **Дифференциальная диагностика прогероидного неонатального синдрома**
Кунгурцева А.Л., Витебская А.В.

НЕВРОЛОГИЯ

- 43–47 **Особенности клинико-anamnestических показателей у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации**
Малышкина А.И., Самсонова Т.В., Кривоногов В.А.
- 48–52 **Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации**
Букреева Е.А., Соколов П.Л., Сергеев Е.Ю., Крапивкин А.И., Лайшева О.А., Чебаненко Н.В.
- 53–57 **Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта**
Нуржанова З.М., Башкина О.А., Самотруева М.А., Шилова А.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 58–61 **Клинический случай аутоиммунного гепатита 1 типа у ребенка 10 лет**
Асатрян О.А., Симонян К.Г., Апресян Р.В., Саргсян Т.В., Оганесян Н.Р.
- 62–65 **Семейный случай наследственной агаммаглобулинемии типа Брутона**
Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Злодеева Е.А., Кириченко О.В.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 7 (2023)

PEDIATRICS

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor L.N. Mazankova:** "...it is hardly possible to treat children without the knowledge of infections"

GASTROENTEROLOGY

- 7–12 **Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. Eosinophilic Enteritis in Children**
I.V. Berezhnaya, I.N. Zakharova, I.M. Osmanov, E.V. Skorobogatova, L.V. Goncharova, D.K. Dmitrieva
- 13–17 **Milk Fat Globule Membranes: Significance for Adaptation of the Fat Components of Formulas**
I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva

DERMATOLOGY

- 18–23 **Sensitive Skin Management in Children up to 7 Years Old**
N.A. Geppe, M.D. Velikoretskaya, L.R. Sakaniya, I.M. Korsunskaya, T.V. Isaichkina, O.A. Lesnikova, V.A. Soboleva

ENDOCRINOLOGY

- 24–30 **Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents of the Novosibirsk Region in 2018–2022**
M.A. Kovarenko, E.G. Kondyurina, V.V. Zelenskaia, T.Yu. Anokhina, O.V. Pilipenko, A.V. Likhanov
- 31–36 **Features of Eating Behavior in Obese Children and Adolescents**
O.V. Peresetskaya, L.V. Kozlova
- 37–42 **Differential Diagnosis of Progeroid Neonatal Syndrome**
A.L. Kungurtseva, A.V. Vitebskaya

NEUROLOGY

- 43–47 **Features of Clinical and Anamnestic Indicators of Infants of the First Year of Life with Impaired Motor Development, Born at Different Stages of Gestation**
A.I. Malyshkina, T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov
- 48–52 **Long-Term Results of the Study of Motor Functions in Epilepsy Patients with Motor Disorders who Passed the Course of Rehabilitation Treatment**
E.A. Bukreeva, P.L. Sokolov, E.Yu. Sergeenko, A.I. Krapivkin, O.A. Laisheva, N.V. Chebanenko
- 53–57 **Pathogenetic Role of Monocyte Chemoattractant**
Z.M. Nurzhanova, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva, A.A. Shilova

CLINICAL OBSERVATION

- 58–61 **A Clinical Case of Autoimmune Hepatitis Type 1 in a Patient Aged 10 Years**
O.A. Asatryan, K.G. Simonyan, Hr.V. Apresyan, T.V. Sargsyan, N.R. Hovhannisyan
- 62–65 **Familial Case of Hereditary Agammaglobulinemia Bruton Type**
L.Yu. Popova, G.D. Alemanova, E.A. Zlodeeva, O.V. Kirichenko

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2022): 0.525

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 22, No. 7 (2023)

Geppe, N.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Bolotova, E.V., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Borovik, T.E., Professor, Doctor of Medical Sciences

Vitebskaya, A.V., Candidate of Medical Sciences

Zaitseva, O.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Karpovich, E.I., Doctor of Medical Sciences

Pavlichenko, M.V., Candidate of Medical Sciences

Sakharova, E.S., Doctor of Medical Sciences

Stadnikova, A.S., Candidate of Medical Sciences

Yablokova, E.A., Candidate of Medical Sciences

Medical Counselor

Elisova, O.V., Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antonjadi, E.G., eg.antonjadi@journaldoctor.ru

Managing Editor

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

Kozyavkina, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,

Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement
of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription); 80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 21.11.2023

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St., Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 30,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evssegneevev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullyn, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevoev Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyryna, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Mismnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasiltieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...лечить детей без знания инфекций просто невозможно»



Мазанкова Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям у детей Минздрава России по ЦФО и Департамента здравоохранения г. Москвы. Заслуженный врач РФ.

Автор 526 научных и учебно-методических публикаций, 6 монографий, 2 патентов, соавтор 10 российских клинических рекомендаций и протоколов. Под ее руководством защищены 1 докторская и 14 кандидатских диссертаций.

Член Клинического комитета Департамента здравоохранения г. Москвы, Ассоциации педиатров-инфекционистов России, экспертного совета Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, Комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита Роспотребнадзора, Центральной аккредитационной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

“...it is hardly possible to treat children without the knowledge of infections”

An interview with Professor Lyudmila Nikolayevna Mazankova, Dr. Med. Sci., Head of Chair of Children’s Infectious Diseases at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief External Specialist in Children’s Infections in the Central Federal District of the Ministry of Health of Russian and the Moscow Healthcare Department. An Honoured Doctor of the Russian Federation.

Lyudmila Nikolayevna told us about her path in the profession: the impact of one clinical case on the area of her scientific activities; about new guidelines for the preventive vaccination against pneumococcal disease in children and adults; about the vaccines, which will appear in the national calendar in the near future; and about the fight against anti-vaccination lobbyists.

Also, the interview addressed such important topics as the rising number of COVID-19 cases in children, prevailing strains and possible measures to prevent infectious diseases.

— **Уважаемая Людмила Николаевна, как Вы пришли в профессию?**

— Медицина меня пленила с 6-летнего возраста. Еще в детском саду я очень полюбила нашу медсестру и бегала в изолятор, чтобы почувствовать запахи, услышать, как кипит стерилизатор со шприцами и инструментами. После окончания школы я поступила в меди-

цинское училище и окончила его с отличием, работала медицинской сестрой, а затем поступила во 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на педиатрический факультет и тоже окончила его с отличием. Во время учебы я твердо решила стать детским инфекционистом, занималась в кружке на кафедре академика Н.И. Нисевич. После окончания учебы

в институте по распределению была направлена на работу врачом в Детскую инфекционную больницу № 5 города Москвы и очень скоро стала заведующей отделением кишечных инфекций для детей до года. Это было тяжелое отделение, где в осенне-зимнее время одновременно находились до 75 детей и 45 матерей. Я много работала,

интересовалась наукой, и меня заметила профессор Н.В. Воротынцева — мой Учитель, и пригласила в Центральный НИИ эпидемиологии Минздрава СССР, которым руководил академик РАМН, профессор Валентин Иванович Покровский, на должность научного сотрудника. Так я пришла в науку.

«... очень люблю лечить детей, консультировать пациентов, искать и находить новые подходы к терапии разных заболеваний и, конечно, преподавать»

В Институте эпидемиологии я защитила кандидатскую диссертацию по ротавирусной инфекции у детей. Тогда еще мало кто знал, что это такое. Некоторые врачи не очень верили, что, кроме бактерий (шигелл, сальмонелл), есть еще кишечные вирусы. Сейчас они представляют собой мировую проблему.

Потом судьба привела меня на кафедру педиатрии с детскими инфекциями РГМУ им. Н.И. Пирогова, где я прошла путь от ассистента до профессора и защитила докторскую диссертацию по кишечным инфекциям, а затем — в РМАПО (ныне РМАНПО) Минздрава России на должность заведующей кафедрой детских инфекционных болезней. И вот уже 22-й год я работаю в Академии. Но по-прежнему очень люблю лечить детей, консультировать пациентов, искать и находить новые подходы к терапии разных заболеваний и, конечно, преподавать.

— Какой случай в клинической практике Вам запомнился больше всего?

— Когда я еще была молодым доктором, меня пригласили к годовалому ребенку, который целый год страдал диареей, и никто не мог с ней справиться. Он был маленький, худенький, плохо прибавлял в весе. При консультировании я обратила внимание, что клиническая картина заболевания по симптоматике не совсем похожа на кишечную инфекцию. Тогда я впервые заинтересовалась так называемыми синдромами нарушенного всасывания после инфекционных процессов, в дальнейшем изучение постинфекционных синдромов стало еще одним

направлением моей работы. Мы долго лечили ребенка, подбирая диету, препараты. Мне удалось его вылечить примерно через полгода. Нормализовались все показатели, стул, он стал прибавлять в весе. Сейчас это прекрасный молодой человек, ему уже 37 лет. Мы дружим с его родителями, я наблюдаю за его жизнью до настоящего времени, и никаких проблем у него нет. Радуюсь, когда его вижу, когда он или его родители звонят мне и поздравляют с праздниками.

— Совсем недавно вышли новые методические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Что нового в них содержится?

— Новые рекомендации пока находятся на стадии обсуждения. Почему они так важны? Потому что пневмонии, развивавшиеся у пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе у детей, связаны не только с коронавирусом, но и с пневмококковой инфекцией, которая протекала крайне тяжело и нередко являлась непосредственной причиной смерти пациентов. Пневмококк очень агрессивен, он представляет очень серьезную угрозу для детей, вызывает менингиты, артриты, сепсис, пневмонии, от которых дети умирают. Пневмококк вместе с менингококком занимают ведущее место среди возбудителей нейроинфекций детского возраста, в частности бактериальных менингитов. Пневмококковые менингиты протекают крайне тяжело. В остром периоде они сопровождаются такими страшными осложнениями, как абсцессы мозга, тромбозы, гидроцефалия.

«... должны использоваться отечественные вакцины, сконструированные из тех вариантов пневмококка, которые циркулируют в России в данный момент»

Все известные осложнения гнойных бактериальных менингитов чаще всего вызваны пневмококком, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции очень актуальна и важна не только для детей. Именно поэтому вакцинация входит в национальный календарь профилактических прививок, который

внедрен с января 2022 года, где указано, что от пневмококковой инфекции необходимо прививать детей уже с 2-месячного возраста.

В новых методических рекомендациях четко прослеживается основная концепция, которую мы должны развивать, — концепция специфической профилактики у детей и взрослых, особенно групп риска. Это пациенты с хроническими заболеваниями, в первую очередь с бронхолегочной патологией, с иммунодефицитами, онкологическими, гематологическими заболеваниями, для которых заражение пневмококковой инфекцией может быть очень опасным и приводить к летальному исходу. Конечно, у людей пожилого возраста, как и у маленьких детей, пневмонии протекают крайне тяжело, дают осложнения, у них частота развития менингитов пневмококковой этиологии очень высока. Поэтому положение о том, что прививаться нужно в течение всей жизни, имеет большое значение. Оно касается многих инфекций, в том числе коклюша. Наблюдается колоссальный рост заболеваемости коклюшем и у детей, и у подростков, и у взрослых.

Второе важное положение нашей концепции — то, что должны использоваться отечественные вакцины, сконструированные из тех вариантов пневмококка, которые циркулируют в России в данный момент.

— В региональный календарь Москвы включены вакцины для профилактики ветряной оспы, гепатита А, вируса папилломы человека, менингококковой и ротавирусной инфекций. Следует ли ожидать расширения национального календаря прививок, других региональных календарей?

— Наш национальный календарь пока содержит только 12 вакциноконтролируемых инфекций, но мы считаем, что он будет расширяться. Руководство Департамента здравоохранения города Москвы проводит большую работу, чтобы региональный календарь выполнялся в том виде, в каком был принят в 2019 году. Он включает сейчас 17 инфекций, против которых мы прививаем детей. Например, в него добавлена живая оральная вакцина против ротавирусной инфекции, ее получают дети с 2-месячного возраста трехкратно в течение первых 8 месяцев жизни. Это широко распространенная инфекция, вызывающая тяжелые гастроэнтериты у детей младше 5 лет, очень часто

требуемая госпитализации. Вслед за успешным московским опытом еще в 19 регионах страны она включена в региональные календари прививок.

Еще одна серьезная проблема может быть устранена с помощью вакцинации — менингококковая инфекция. Особое внимание уделено менингококку W, с которым связан подъем заболеваемости в 2016–2017 гг. с высокой летальностью и у детей, и у взрослых. Данный штамм был завезен к нам, он распространился по миру с 2000 года. Благодаря 4-валентной вакцине, куда входит штамм W вместе с менингококками A и C, удалось снизить заболеваемость этой ужасной инфекцией, но проблемы остаются.

Следует сказать и о ревакцинации против коклюша в 6–7 лет. Оказалось, что высокий уровень антител после вакцинации в течение первого года жизни в последующем снижается и уже не защищает от повторного заражения *Bordetella pertussis*. Особенно опасна инфекция для новорожденных и детей первых месяцев жизни, не привитых от коклюша, у которых он протекает крайне тяжело с возможностью летального исхода. Они заражаются от старших детей с коклюшем. Спасти их можно только благодаря вакцинопрофилактике детей всех возрастов от коклюша.

— Как бороться с антивакцинальным лобби?

— Это настоящая беда. Выросло поколение, которое черпает информацию из Интернета, думает, что знает все про болезни и, к сожалению, не понимает, к чему может привести отказ от прививок. Антиваксеров не так много, но они сильно мешают нам работать. В частности, охват вакцинацией против кори невероятно важен, потому что если вирус кори заносится в непривитый коллектив, то она распространяется моментально, и все непривитые обязательно переболеют, многие в тяжелой форме.

Департамент здравоохранения города Москвы проводит колоссальную работу по выполнению принятых программ по вакцинопрофилактике. Снимаются фильмы, выпускаются информационные программы, проводится работа с родителями, но до конца решить эту проблему, мне кажется, невозможно. Она существует не только в России, но и во всем мире.

— Наблюдается ли в настоящее время в Центральном округе России рост заболеваемости COVID-19 среди детей? Какой штамм превалирует? Какие меры профилактики используются сейчас и планируются в перспективе? Те вакцины, которые были разработаны ранее, сейчас уже не очень защищают от вируса?

— За прошедшие годы с начала эпидемии постоянно наблюдалась смена геновариантов — дельта, омикрон. Каждый геновариант имеет несколько сублиний. Возможность появления новых геновариантов никуда не исчезла. Со временем COVID-19 может перейти в разряд сезонных вирусных инфекций, как и предыдущие коронавирусы, но пока появляются достаточно активные сублинии омикрона, они очень быстро распространяются, приводя к повышению заболеваемости. Правда, эти сублинии не вызывают тяжелые формы заболевания.

У детей младшего возраста COVID-19 преимущественно протекает как острое респираторное заболевание. Пневмонии как осложнения не так часты, но они тоже встречаются, в основном у детей более старшего возраста.

Коронавирус остался, но в Москве по сравнению с сезоном с января по сентябрь 2022 года заболеваемость многократно снизилась. Однако ослабляться нельзя.

Директор Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи А.Л. Гинцбург осенью объявил, что вакцина «Спутник» уже не действует против тех геновариантов и сублиний, которые сейчас циркулируют среди населения. В настоящий момент завершились клинические испытания обновленного «Спутника», и в первой декаде декабря вакцина может поступить в гражданский оборот, так что обязательно нужно будет продолжать профилактическую вакцинацию от COVID-19.

— Что бы Вы хотели сказать делегатам конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»? Какие наиболее важные темы Вы бы отметили?

— В свое время мы задумали конференцию «Инфекционные аспекты соматической патологии» вместе с профессором Ниной Алексеевной Коровиной как междисциплинарную,

на которой обсуждали не просто актуальные проблемы инфекций, а именно их роль в соматической патологии. Для чего нужно изучать роль инфекций? Например, можно очень долго и безуспешно лечить артрит, пока не поймешь, что он ассоциирован с иерсиниями. Если врач не знает об этой бактерии и вызываемой ею инфекции и не сделает анализ на иерсиниоз, то не назначит антибиотики и никогда артрит не вылечит. В результате пациент может стать инвалидом.

Я очень благодарна всем коллегам, кто 15 лет вместе с нами участвует в конференции. В ней с самого начала принимали активное участие кардиологи, нефрологи, онкологи, окулисты, хирурги, иммунологи — специалисты самых разных направлений. Именно такой междисциплинарный подход нам помог во время пандемии коронавирусной инфекции. В 2023 году мы вновь собираемся, чтобы обсудить кардиологические, нефрологические проблемы. В конференции этого года участвуют и фтизиатры, чья специальность находится на стыке изучения инфекций и соматики.

«... можно очень долго и безуспешно лечить артрит, пока не поймешь, что он ассоциирован с иерсиниями»

Наша конференция проводится в онлайн-формате. Научная программа очень интенсивная: около 80 докладов мы вместили в 2 дня, трансляция идет из 2 залов. На первых конференциях мы больше внимания уделяли вирусным инфекциям, а сейчас на повестке дня очень много вопросов, связанных с медико-генетическими, иммунологическими, аутоиммунными проблемами. Запланировано много других важных сообщений. Я надеюсь, что конференция вызовет интерес у врачей, которые должны понимать, что инфекционные болезни — самая интегрированная специальность педиатрии, и лечить детей без знания инфекций просто невозможно.

Специально для *Doctor.Ru*
Сергеева Е.Б.

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный энтерит у детей

И.В. Бережная^{1, 2}✉, И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², Е.В. Скоробогатова², Л.В. Гончарова², Д.К. Дмитриева¹

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

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Проанализировать современные данные по эпидемиологии, патофизиологии развития эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ) у детей с акцентом на поражении тонкой кишки.

Основные положения. ЭГИЗ — это воспалительные состояния желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся тканевой эозинофилией с глубиной повреждения органа от слизистой оболочки до мышечного и серозного слоя, что приводит к грубым нарушениям их структуры и функции. Значимость пищевой аллергии до настоящего момента остается недооцененной, хотя ею страдают около 5% детей и до 3–4% взрослых. Эозинофильные заболевания пищеварительного тракта привлекают пристальное внимание экспертов во всем мире. Несколько десятилетий назад данные болезни описывали как редкие, и в статьях были представлены единичные клинические наблюдения, а в настоящее время количество публикаций выросло на несколько порядков. Появляется все больше доказательств роли аэроаллергенов и пищевых аллергенов в патогенезе эозинофильных эзофагита, гастрита, энтерита, поскольку у детей и взрослых с ЭГИЗ часто выявляются положительные кожные тесты на пищевые аллергены и/или семейный анамнез аллергических заболеваний.

Ключевые слова: эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, пищевая аллергия, атопия.

Для цитирования: Бережная И.В., Захарова И.Н., Османов И.М., Скоробогатова Е.В., Гончарова Л.В., Дмитриева Д.К. Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный энтерит у детей. Доктор.Ру. 2023;22(7):7–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-7-12

Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. Eosinophilic Enteritis in Children

I.V. Berezhnaya^{1, 2}✉, I.N. Zakharova¹, I.M. Osmanov², E.V. Skorobogatova², L.V. Goncharova², D.K. Dmitrieva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² Z.A. Bashlyaeva Municipal Children's Hospital at Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev Str., Moscow, Russian Federation 125373

ABSTRACT

Aim. To analyze current data on epidemiology, pathophysiology of eosinophilic gastrointestinal diseases (EGID) in children with focus on small intestinal affection.

Key points. EGID are inflammatory conditions of the gastrointestinal tract, characterized by tissue eosinophilia with a depth of organ damage from the mucous layer to the muscular and serous layer, resulting in severe damage to their structure and function. Importance of food allergy is still underestimated, although it affects about 5% of children and up to 3–4% of adults. Eosinophilic diseases of the digestive tract are receiving close attention from experts all over the world. A few decades ago, these diseases were described as rare and articles presented isolated clinical cases, but nowadays the publications have increased by several times. There is increasing evidence of the role of aeroallergens and food allergens in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis, gastritis, and enteritis, as children and adults with EGID are often found to have positive skin tests for food allergens and/or a family history of allergic diseases.

Keywords: eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract, eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis, food allergy, atopy.

For citation: Berezhnaya I.V., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Skorobogatova E.V., Goncharova L.V., Dmitrieva D.K. Eosinophilic gastrointestinal diseases. Eosinophilic enteritis in children. Doctor.Ru. 2023;22(7): 7–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-7-12

Распространенность аллергической патологии в мире за последние 30 лет выросла в 2 раза, многие эксперты расценивают это как неинфекционную эпидемию. Около 5% детей и до 3–4% взрослых имеют те или иные проявления аллергии. В рамках Национального месяца осведомленности об астме и аллергии Single Care в США опрошены 2000 участников, из них поллиноз диагностирован у 44%,

аллергия на шерсть животных — у 12%, сочетанные атопические заболевания — у 59%, лекарственная и пищевая аллергия — у 12–15% [1]. У 15% респондентов с выраженными гастроинтестинальными расстройствами в виде болей в животе без четкой локализации, тошноты, рвоты, неустойчивого стула диагноз не установлен и полное обследование не проведено. Пациенты наблюдаются с предварительным

✉ Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru



диагнозом «синдром раздраженного кишечника» у терапевта и психиатра без значимого эффекта терапии.

Теоретически аллергическую реакцию может вызвать любой продукт, даже относящийся к группе редких аллергенов. Большинство аллергических реакций связывают с коровьим молоком, соей, пшеницей, яйцами, арахисом, древесными орехами, рыбой, моллюсками и кунжутом. В недавнем канадском перекрестном исследовании при анкетировании более 3000 семей показано, что частота пищевой аллергии только на 1 продукт составляет более 8%. Например, в Саудовской Аравии распространенность поливалентной пищевой аллергии среди взрослых достигает 17,5%, в Китае аллергия на пшеницу выявлена у 7,3%, в Европе — примерно у 6% на молоко и 2,5% на яйца, частота других вариантов не превышает 1,5% [2–4].

В России около 6–10% детей имеют пищевую аллергию, а среди детей с уже состоявшимся атопическим маршем ее частота увеличивается до 30–35%. Так, по данным профессора А.Н. Пампуры и соавт., у детей с бронхиальной астмой распространенность пищевой аллергии составляет около 6% и до 35% у детей с атопическим дерматитом [5]. В среднем дети с бронхиальной астмой страдают пищевой аллергией в 4–8% случаев, и примерно у 50% пациентов с пищевой аллергией нередко возникают аллергические реакции с респираторными проявлениями [6, 8].

Масштабное эпидемиологическое исследование International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей), проведенное в нескольких странах, показывает, что астмоподобные симптомы в среднем выявляются у 2,4–37,4% детей 6–7 лет с максимальной частотой в Австралии и Бразилии. [7]. Среди подростков астмоподобные симптомы имеют от 0,8 до 32,6% с более низкими показателями в Китае и Индии и наиболее высокими в Австралии, Бразилии, Новой Зеландии, Ирландии и Великобритании.

Наибольшая частота респираторной атопии в индустриально развитых странах коррелирует с пищевыми пристрастиями «западной диеты». По данным крупного международного исследования Global Asthma Report 2018, около 1150 человек в мире умирают от бронхиальной астмы ежедневно, что сопоставимо со смертностью от малярии (1175 человек) [9].

По данным Global Burden of Disease 2013 года, пациенты с бронхиальной астмой не получают адекватное лечение, что приводит к ранней инвалидизации, хотя существуют общепринятые критерии диагностики и терапии [10]. В России, согласно данным официальной статистики, цифры соответствуют таковым в странах с высоким уровнем индустриального развития.

Пищевая аллергия может протекать в виде острых IgE-опосредованных реакций, замедленных ответов Т-хелперов 2-го типа (Th2), а также она бывает смешанного типа. Пищевая аллергия, протекающая по не-IgE-опосредованному варианту, встречается чаще, клинические проявления у нее более стертые и неспецифичные, отсутствуют единые критерии диагностики, что отсрочивает начало диетической коррекции и терапии [11].

Трудности диагностики пищевой аллергии часто заключаются в отсутствии четких лабораторных маркеров. Диагноз нередко основывается только на глубоком анализе жалоб, их связи с введением и элиминацией определенных пищевых продуктов, а также на оценке динамики клинических проявлений болезни. В отличие от аллергических заболеваний, сопровождающихся респираторными проявлениями, для диагностики аллергического поражения органов желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ) до настоящего времени не разработаны стандарты и единые клинические рекомендации, что вызывает споры и противоречия при постановке диагноза.

Согласительный документ по эозинофильным поражениям ЖКТ впервые опубликован только в 2022 году. Мировые эксперты в области гастроэнтерологии и аллергии создали консенсус по номенклатуре эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ), который предлагает разделить эозинофильные поражения ЖКТ по «этажам»: эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный дуоденит, эозинофильный энтерит (ЭоЭт), эозинофильный колит (ЭоК). В предложенном контексте понятие «эозинофильный гастроэнтерит» предложено разделить на ЭоГ и ЭоЭт и кодировать их отдельно даже при сочетанном поражении у одного пациента [12].

Впервые ЭоГ описан еще в 1937 году Р. Кайсером и с тех пор считается крайне редким заболеванием, однако последние публикации говорят об обратном [13]. Популяционное исследование 2017 года с использованием базы данных системы здравоохранения США выявило 1820 пациентов с диагнозом ЭоЭт среди 35 826 830 человек. Общая распространенность ЭоЭт расценивалась в 5,1 случая на 100 000 человек [14]. Описана частота ЭоГ от 1,5 до 6,4 на 100 000 человек, сочетанных состояний ЭоГ и ЭоЭт — от 2,7 до 8,3 на 100 000 человек, а ЭоК — от 1,7 до 3,5 на 100 000 человек. Исследование М. Chehade и соавт. показывает распространенность 15 на 100 000 человек [15].

ЭоЭт среди всех ЭГИЗ — наименее изученное состояние, нередко скрывающееся за другими диагнозами. Истинная частота эозинофильного поражения двенадцатиперстной и тонкой кишки неизвестна, что связано с отсутствием общепринятых диагностических критериев и недостаточной осведомленностью врачей. В исследовании J.M. Spergel и соавт. приведены результаты опроса врачей-членов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (n = 3621), Американской коллегии гастроэнтерологии (n = 5789) и Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (n = 1423). По полученным данным, критерий диагностики ЭГИЗ, в частности ЭоЭ, — инфильтрация эозинофилами 20 и более в поле зрения при высоком разрешении. Частота встречаемости ЭоЭ и ЭоК, согласно опросу врачей, — 28 на 100 000 человек [16].

Отсутствуют единые общепринятые рекомендации по клиническому ведению пациентов с ЭГИЗ. Данные из клинических разборов и небольших неконтролируемых серий случаев свидетельствуют об использовании диетической коррекции и кортикостероидных препаратов в качестве средств лечения первой линии. Существуют три различные модели течения заболевания: впервые выявленная проблема на фоне острого поражения, рецидивирующее и хроническое течение.

В связи с неспецифичностью гастроинтестинальных симптомов, особенно у детей, время постановки правильного диагноза значительно увеличено. Так, в работе М. Votto и соавт. проанализировано время от появления симптомов до постановки диагноза ЭГИЗ и выявлены потенциальные клинические факторы или предсказуемые осложнения, связанные с более длительным диагностическим поиском [17]. Авторы провели ретроспективный анализ (с июня 2021 по июль 2022 года) данных о детях, наблюдавшихся в Центре детских эозинофильных расстройств ЖКТ в Павии, Италия. Из 60 обследованных у 2/3 диагноз ЭоЭ подтвержден морфологически, причем клинические жалобы были

типичными для этой группы пациентов. При ЭГИЗ ниже пищевода у 38% больных основная жалоба — это диарея, у 14% — недостаточность или потеря массы. Время от первых проявлений до момента постановки диагноза — около 2 лет, как для ЭоЭ с типичными жалобами, так и для ЭоГ, ЭоЭт, ЭоК с неспецифическими проявлениями.

В работе М. Shehade и соавт. показано, что у 38,2% больных ЭГИЗ диагноз был поставлен спустя 3,6 года от дебюта заболевания [15]. В 2021 году Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США организовало семинар, на котором указано, что длительность диагностики ЭоЭт достигает 4–9 лет от дебюта заболевания [18].

Причина развития эозинофильного поражения ЖКТ до настоящего времени остается неизвестной. Не у каждого пациента с atopическими заболеваниями и пищевой аллергией возникает эозинофильное поражение органов ЖКТ.

В научной литературе обсуждается несколько возможных аспектов, предрасполагающих к развитию эозинофильного поражения тонкой кишки как одного из проявлений ЭГИЗ.

Инфекционная теория. Бактериальные инфекции и гигиенический статус могут способствовать развитию ЭГИЗ. В 2011 году E.S. Dellon и соавт. сообщили, что инфекция *Helicobacter pylori* была обратно пропорционально связана с ЭоЭ [19]. В 2013 году K. Furuta и соавт. показали, что снижение частоты инфицирования *H. pylori* может способствовать повышению восприимчивости к ЭГИЗ [20]. Гипотеза: люди, которые не подвергались воздействию бактериальных инфекций в детстве, могут сохранять способность к выработке Th2 как доминирующей иммунной реакции во взрослом возрасте и, следовательно, подвергаются большему риску появления аллергии различных типов. Авторы предположили, что ЭоЭ и ЭоГ, ЭоЭт имеют общую этиологию [19].

Наследственные факторы. Во многих западных публикациях сообщается о семейном анамнезе ЭоЭ, что указывает на потенциальную роль факторов не только окружающей среды, но и наследуемого измененного иммунного ответа. Согласно Национальной административной базе данных США, 45,6% пациентов с ЭоГ и ЭоЭт имеют аллергический ринит и бронхиальную астму [21].

Генетические особенности. M.M. Zadeh-Esmaeel и соавт. [22] идентифицировали семь центральных генов (*TXN*, *PRDX2*, *NR3C1*, *GRB2*, *PIK3C3*, *AP2B1* и *REPS1*), экспрессия которых высока в антральном отделе желудка пациентов с ЭоГ и ЭоЭт и которые предложено рассматривать как потенциальные биомаркеры. В 2020 году T. Shoda и соавт. [23] создали платформу для диагностики с использованием тканей желудка и крови под названием EDGP18, применяя 18 специфических генов с нарушением регуляции, и обнаружили прямую корреляцию между этими генами и гистологическими и эндоскопическими данными у пациентов с ЭоГ. Среди 18 генов восемь имеют связь с цитокинами/хемокинами, эозинофилией, клеточной адгезией, антимикробной защитой и эпителием, тогда как десять — с антимикробной защитой, фиброзом, транспортом ионов, нейросенсорной активностью и процессами, связанными с желудком.

Клинические проявления ЭГИЗ малоспецифичны, поэтому предложены критерии диагностики:

- рекуррентно повторяющиеся диспепсические симптомы (боль, тошнота, дискомфорт);
- регургитация пищи, изжога и т. д.;
- повышенная эозинофильная инфильтрация при высокой мощности поля в образцах биопсии, отсутствие сопутствующих патологий, сопровождающихся эозинофилией, как периферической, так и тканевой.

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭНТЕРИТА

В 1990 году N.J. Talley и соавт. [24] предложили следующие диагностические критерии:

- наличие желудочно-кишечных симптомов;
- результаты биопсии, показывающие эозинофильную инфильтрацию в одной или нескольких областях ЖКТ от пищевода до толстой кишки, и характерные рентгенологические данные с периферической эозинофилией;
- отсутствие признаков паразитарного, аутоиммунного или гематологического заболевания.

Диагнозы ЭоГ и ЭоЭт часто ставятся с задержкой и, предположительно, вообще не ставятся в связи с невозможностью или нежеланием проведения эндоскопии, отсутствием биопсии и/или морфологической оценки с подсчетом эозинофилов.

Лабораторные показатели

1. Клинический анализ крови: эозинофилия периферической крови наблюдается у 30–80% пациентов с ЭоГ и ЭоЭт. По абсолютному количеству эозинофилов периферическую эозинофилию разделяют на легкую (600–1500 эозинофилов/мкл), умеренную (1500–5000 эозинофилов/мкл) и тяжелую (> 5000 эозинофилов/мкл) [25].

2. Снижение уровня сывороточного альбумина.

3. Повышение уровня α 1-антитрипсина в 24-часовых образцах кала указывает на потерю белков.

4. Паразитологическое исследование кала помогает исключить диагноз паразитарных инфекций.

5. В случае развития асцита при тяжелом течении ЭоЭт необходимо оценить количество асцитических эозинофилов.

6. Оценка уровней интерлейкинов (ИЛ) 5, ИЛ-13, ИЛ-33, эотаксина 3 и TSLP в сыворотке крови [26].

7. Молекулярный диагностический критерий для ЭоГ и ЭоЭт (называемый оценкой EGDP18) с использованием транскрипта мРНК желудка и уровней циркулирующего белка имеют высокую чувствительностью (88–95%) и специфичность до 100%, однако они мало доступны в рутинной практике.

8. Комбинированные уровни эотаксина 3 в плазме и ИЛ-5 обеспечивают способность контролировать активность ЭоГ и ЭоЭт с высокой чувствительностью и специфичностью (100 и 72% соответственно) [26].

9. Для выявления специфических пищевых аллергенов и аллергенов окружающей среды обычно определяют уровень общего IgE в сыворотке крови, реже можно использовать кожные пробы, радиоаллергосорбентный тест и пластырь. Положительный результат возможен только в случае IgE-опосредованного иммунного ответа, при не-IgE-опосредованной иммунной реакции данные варианты диагностики не работают.

Эндоскопия и биопсия играют ключевую роль в первоначальной диагностике заболевания. В японском исследовании у 287 пациентов определены некоторые эндоскопические признаки: эритема — 72%, язвы — 39%, изменения цвета — 33%, эрозии — 28%, узелки — 28%, полипы — 28% [27]. Было также несколько уникальных и редких наблюдений, таких как подслизистые опухолевидные глубокие язвы, похожие на антральный *Penthorum* (антральные образования, подобные *Penthorum*, — небольшие узелки, радиально выровненные по направлению к пилорическому кольцу), на мускусную дыню, множественные белые зернистые возвышения, трещины и антральные кольца [27].

Однако в нескольких крупных проспективных исследованиях наиболее распространенной находкой (от 60 до 90%)

оказалась нормальная эндоскопическая картина [28, 29]. Это говорит о необходимости проведения биопсии из всех осматриваемых отделов даже при отсутствии внешних изменений слизистой верхних отделов ЖКТ.

Морфологические критерии диагностики эозинофильных гастрита и энтерита

В 2021 году С.С. Reed и соавт. изучили образцы биопсий здоровых добровольцев для определения пороговых значений эозинофилов в норме. Отобраны 92 образца биопсии желудка и 94 из двенадцатиперстной кишки. Среднее количество эозинофилов в желудке > 20 в пяти полях высокой мощности (HPF) или пиковое количество > 20 в двух HPF обеспечивает специфичность 100%. В двенадцатиперстной кишке пиковое значение эозинофилов > 30 в трех HPF дает специфичность 94% [30].

Кроме количества, стоит оценивать и степень дегрануляции эозинофилов. Новый полуавтоматический метод выявления дегрануляции эозинофилов — иммуногистохимическое исследование с использованием эозинофильной пероксидазы — показал значительное повышение уровня эозинофильной пероксидазы в образцах биопсии, в которых были превышены числовые гистологические пороговые значения для ЭоГ и/или ЭоЭт [31].

ДИЕТА И ЛЕЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГАСТРИТА И ЭНТЕРИТА

Целями терапии ЭоЭт являются достижение клинической (купирование боли и диспепсии) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений.

Под гистологической ремиссией ЭоГ и ЭоЭт подразумевают разрешение эозинофильного воспаления.

Разработаны три диетические стратегии:

1) целевая элиминационная диета, основанная на тестировании на аллергию с целью распознавания потенциальных аллергенов и исключения их из рациона;

2) эмпирическая элиминационная диета, или элиминационная диета с шестью продуктами, при которой исключаются продукты, наиболее часто вызывающие аллергические реакции (например, «большая шестерка»: коровье молоко, яйца, соя, пшеница, арахис/лесные орехи и рыба/моллюски);

3) элементная диета, полностью исключающая все потенциальные аллергенные пищевые белки.

После установления гистологического разрешения активности заболевания исключенные продукты должны быть повторно введены отдельно для достижения менее строгой и более эффективной диеты. Элиминационная диета может быть эффективна от 45 до 90% случаев в зависимости от различных подходов [32, 33].

Эмпирическая диета, называемая 6-FED, исключает шесть наиболее распространенных пищевых аллергенов, а именно молоко, сою, яйца, пшеницу, арахис/орехи и моллюсков/рыбу [34]. Поэтапный подход к исключению продуктов из рациона помогает с большей вероятностью выявить важнейший триггер (сначала от двух до четырех продуктов, а затем от четырех до шести) и облегчить повторное введение [35].

Цель элементной диеты — избежать воздействия всех белковых антигенов, при ней используется полноценная формула на основе аминокислот, больной не употребляет какие-либо интактные или гидролизованные белки [36].

Самый важный вопрос: после какого периода элиминации возможно повторное введение триггерного продукта? Повторное введение продуктов питания может свести к мини-

муму ненужный дефицит питательных веществ и повысить качество жизни пациента, с одной стороны, но свести к нулю все положительные клинические эффекты терапии, с другой стороны [37]. В настоящее время распространенным методом является последовательное введение продуктов с наименьшим или наибольшим риском через 12 месяцев элиминации.

Лечение

На сегодняшний день нет окончательного консенсуса относительно наилучшей терапии ЭоГ и ЭоЭт. Лечение в основном эмпирическое. К настоящему времени предложено несколько терапевтических вариантов, доказавших свою эффективность, кроме диетического вмешательства, — кортикостероиды, стабилизаторы тучных клеток (кромоллин натрия и др.), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст и др.), иммуномодуляторы, биологические препараты и, редко, хирургическое вмешательство.

Большинству пациентов первоначально назначают 20–40 мг преднизолона в день в течение 2–6 недель с последующим постепенным снижением дозы, больные принимают его от недель до месяцев. У некоторых пациентов могут наблюдаться множественные рецидивы, и им требуются повторные курсы терапии. При разной длительности лечения частота рецидивов варьировала от 25 до 60% [38, 39]. Среди 20 пациентов, получавших лечение кортикостероидами на момент постановки диагноза, у 60% (12/20) были рецидивы, а у 15% (3/20) развилась гормонозависимость из-за рецидивов [39].

Топические стероиды могут использоваться в качестве альтернативы системным стероидам. Например, будесонид способен действовать в форме кишечнорастворимых капсул с замедленным высвобождением, которые можно принимать больным с заболеваниями тощей и подвздошной кишки. Наиболее распространенные топические стероиды — это флутиказона пропионат и вязкий будесонид для перорального введения, но такое применение противоастматических препаратов является нецелевым [40, 41].

Длительность приема топического стероида при терапии ЭоГ и ЭоЭт постоянно обсуждается экспертами. Чаще рекомендуется длительность приема не менее 8–12 недель, однако в некоторых случаях — до 1–2 лет без снижения дозы [42].

Вопрос, следует ли каждому пациенту с ЭоГ и ЭоЭт изначально назначать кортикостероиды, требует рассмотрения, поскольку спонтанная ремиссия наблюдалась у 40% пациентов с ЭГИЗ только на фоне элиминационной диеты [39]. Проспективное исследование показало, что системные стероиды нужно назначать первоначально лицам, страдающим тяжелой формой заболевания и с увеличением абсолютного количества эозинофилов в периферической крови [29].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст и другие противоаллергические средства, такие как стабилизаторы тучных клеток и антигистаминные препараты, служат в качестве терапии второй линии при ЭоГ и ЭоЭт.

Иммунные клетки, цитокины и хемокины, опосредуют процесс эозинофильной инфильтрации. Биологические препараты, нацеленные на эти молекулы, можно считать эффективными и многообещающими для лечения ЭоГ и ЭоЭт. Однако недостаточно клинических данных для четких клинических рекомендаций по их использованию при ЭГИЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эозинофильные заболевания пищеварительного тракта привлекают пристальное внимание экспертов во всем мире. Несколько десятилетий назад данные болезни описывали

как редкие, и в статьях были представлены единичные клинические наблюдения, а в настоящее время количество публикаций выросло на несколько порядков. Появляется все больше доказательств роли аэроаллергенов и пищевых

аллергенов в патогенезе ЭоЭ, ЭоГ, ЭоЭт, поскольку у детей и взрослых с ЭГИЗ часто выявляются положительные кожные тесты на пищевые аллергены и/или семейный анамнез аллергических заболеваний.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Захарова И.Н., Османов И.М. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи для публикации; Бережная И.В. — написание текста, утверждение рукописи для публикации; Дмитриева Д.К. — подбор научной литературы для публикации, перевод на английский язык; Скоробогатова Е.В., Гончарова Л.В. — наблюдение и лечение пациентов с эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями в стационаре, подбор литературы для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zakharova, I.N., Osmanov, I.M. — development of the concept of the article, approval of the manuscript for publication; Berezhnaya, I.V. — writing the text, approving the manuscript for publication; Dmitrieva, D.K. — selection of scientific literature for publication, English translation; Skorobogatova, E.V., Goncharova, L.V. — observation and treatment of patients with eosinophilic gastrointestinal diseases in the hospital, selection of literature for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-педиатр ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна / Zakharova, I.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4357-3897. <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович / Osmanov, I.M. — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>. E-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна / Skorobogatova, E.V. — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: katrinscor@mail.ru

Гончарова Людмила Викторовна / Goncharova, L.V. — врач-педиатр педиатрического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. E-mail: doct-goncharova@mail.ru

Дмитриева Диана Кирилловна / Dmitrieva, D.K. — аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: dmitrievadi@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(2 suppl.2):S116–25. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
2. Alotiby A.A., Alrashidi H.E. Prevalence of food allergy and common food allergen among Saudi adults in Makkah Region, Saudi Arabia. *J. Asthma Allergy.* 2022;15:1851–9. DOI: 10.2147/JAA.S394526
3. Yang F., Zhao X., Liu W., Zhou B. et al. Positive rate of wheat allergens in the Chinese allergic population: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2023;13(1):10579. DOI: 10.1038/s41598-023-37648-2
4. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992–1007. DOI: 10.1111/all.12423
5. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016;95(3):152–7. Pamura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Food allergies in infants. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2016;95(3):152–7. (in Russian)
6. Muraro A., Dubois A.E., Dunn-Galvin A., Hourihane J.O. et al. EAAI Guidelines for food allergy and anaphylaxis. Health-related quality of life indicators associated with food allergies. *Allergy.* 2014;69(7):845–53. DOI: 10.1111/all.12405
7. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(4):59–69. Batozhargalova B.T., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(4):59–69. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
8. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локишина Э.Э., Застрожина А.К. и др. Тяжелая бронхальная астма у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019;3(58):4–14. Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E., Zastrozhina A.K. et al. Severe bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2019;3(58):4–14. (in Russian). DOI: 10.24411/2500-1175-2019-00011
9. Bousquet J., Mantzouranis E., Crus A.A., Ait-Khaled N. et al. Workshop summary uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on severe asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–38. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
10. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
11. Peters R.L., Krawiec M., Koplin J.J., Santos A.F. Update on food allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021;32(4):647–57. DOI: 10.1111/pai.13443
12. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., Alexander J.A. et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;20(11):2474–84.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.02.017
13. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., Atkins D. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(1):3–20.e6;quiz 21–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.040
14. Licari A., Votto M., D'Auria E., Castagnoli R. et al. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract in children: a practical review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020;16(2):106–14. DOI: 10.2174/1573396315666191022154432
15. Chehade M., Kamboj A.P., Atkins D., Gehman L.T. Diagnostic delay in patients with eosinophilic gastritis and/or duodenitis: a population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9(5):2050–9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.054

16. Spergel J.M., Book W.M., Mays E., Song L. et al. Variations in prevalence, diagnostic criteria, and initial treatment options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011;52(3):300–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f
17. Votto M., Lenti M.V., De Silvestri A., Bertaina F. et al. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital. J. Pediatrics.* 2023;49(1):9. DOI: 10.1186/s13052-023-01410-1
18. Rothenberg M.E., Hottinger S.K.B., Gonsalves N., Furuta G.T. et al. Impressions and aspirations from the FDA GREAT VI workshop on eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis and perspectives for progress in the field. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(3):844–53. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.768
19. Dellon E.S., Peery A.F., Shaheen N.J., Morgan D.R. et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1586–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.081
20. Furuta K., Adachi K., Aimi M., Ishimura N. et al. A case-control study of the association of eosinophilic gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2013;53(1):60–2. DOI: 10.3164/jcbn.13-15
21. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62(1):36–42. DOI: 10.1097/mpg.0000000000000865
22. Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., Vafae R. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2019;12(3):239–45.
23. Shoda T., Wen T., Caldwell J.M., Collins M.H. et al. Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: multi-site study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145(1):255–69. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.007
24. Talley N.J., Shorter R.G., Phillips S.F., Zinsmeister A.R. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990;31(1):54–8. DOI: 10.1136/gut.31.1.54
25. Sunkara T., Rawla P., Yarlaga K.S., Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019;12:239–53. DOI: 10.2147/ceg.S173130
26. Ishihara S., Shoda T., Ishimura N., Ohta S. et al. Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Intern. Med.* 2017;56(21):2819–25. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.8763-16
27. Fujiwara Y., Tanoue K., Higashimori A., Nishida Y. et al. Endoscopic findings of gastric lesions in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Endosc. Int. Open.* 2020;8(12):E1817–25. DOI: 10.1055/a-1268-7312
28. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H., Muir A.B. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65(7):2024–35. DOI: 10.1007/s10620-019-05961-4
29. Hui C.K., Hui N.K. A prospective study on the prevalence, extent of disease and outcome of eosinophilic gastroenteritis in patients presenting with lower abdominal symptoms. *Gut Liver.* 2018;12(3):288–96. DOI: 10.5009/gnl17056
30. Reed C.C., Genta R.M., Youngblood B.A., Wechsler J.B. et al. Mast cell and eosinophil counts in gastric and duodenal biopsy specimens from patients with and without eosinophilic gastroenteritis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19(10):2102–11. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.013
31. Hasan S.H., Taylor S., Garg S., Buras M.R. et al. Diagnosis of pediatric non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders by eosinophil peroxidase immunohistochemistry. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2021;24(6):513–22. DOI: 10.1177/10935266211024552
32. Arias A., González-Servera J., Tenias J.M., Lucendo A.J. Efficacy of dietary interventions to induce histological remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.006
33. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., Verma R. et al. Eosinophilic esophagitis: 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3(12):1198–206. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2
34. Kagalwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S., Hess T. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4(9):1097–102. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.026
35. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J., Garcia-Romero R. et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(4):1365–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038
36. Ribes-Koninckx C., Amil-Dias J., Espin B., Molina M. et al. The use of amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: recommendations from a group of experts. *Front. Pediatr.* 2023;11:1110380. DOI: 10.3389/fped.2023.1110380
37. Mukkada V., Falk G.W., Eichinger C.S., King D. et al. Health-related quality of life and costs associated with eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16(4):495–503.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.036
38. Wong G.W., Lim K.H., Wan W.K., Low S.C. et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical profiles and treatment outcomes, a retrospective study of 18 adult patients in a Singapore Tertiary Hospital. *Med. J. Malaysia.* 2015;70(4):232–7.
39. Pineton de Chambrun G., Gonzalez F., Canva J.Y., Gonzalez S. et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9(11):950–6.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.017
40. Aceves S.S., Bastian J.F., Newbury R.O., Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(10):2271–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01379.x
41. Dohil R., Newbury R., Fox L., Bastian J. et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010;139(2):418–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.001
42. Papadopoulou A., Kolecko S., Heuschkel R., Diaz J.A. et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;58(1):107–18. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1

Поступила / Received: 25.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 19.10.2023

Мембраны жировых глобул молока: значение для адаптации жирового компонента молочных смесей

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. На основании данных литературы проанализировать клиническое значение мембран жировых глобул молока в питании новорожденных и детей раннего возраста.

Основные положения. «Золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года было и остается грудное молоко. Составы современных молочных смесей разрабатываются на основе новых данных о компонентах женского молока, оказывающих важнейшее программирующее влияние на растущий организм ребенка. Особое внимание ученые обращают в настоящее время на оптимизацию жирового компонента смесей за счет введения мембран жировых глобул молока — уникальной структуры, окружающей глицериновое ядро и включающей в себя комплексные липиды в форме фосфолипидов, ганглиозидов и холестерина.

Заключение. Научные исследования продемонстрировали важнейшую роль минорных липидов в процессе постнатального формирования центральной нервной системы и зрительного анализатора, становления иммунной системы и регуляции метаболических процессов. Убедительно доказаны хорошая переносимость смеси, содержащей мембраны жировых глобул молока, а также ее положительные эффекты в отношении профилактики инфекционных заболеваний и состояния липидного обмена.

Ключевые слова: молочная смесь, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, клеточные мембраны, мембрана жировых глобул молока.

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Мембраны жировых глобул молока: значение для адаптации жирового компонента молочных смесей. Доктор.Ру. 2023;22(7):13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-13-17

Milk Fat Globule Membranes: Significance for Adaptation of the Fat Components of Formulas

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Aim. Based on literature data, to analyze the clinical significance of the milk fat globule membrane in the nutrition of newborns and young children.

Key points. Breast milk has been and remains the “gold standard” for feeding a child of the first year. The composition of modern formulas is based on the new information on the breast milk components, which have the most important programming impact on the growing child body. Currently, scientists pay special attention to the optimisation of the fat component of formulas with the introduction of milk fat globule membranes — a unique structure surrounding glycerine nucleus and comprising complex lipids in the form of phospholipids, gangliosides and cholesterol.

Conclusion. The scientific studies demonstrated the critical role of “minor” lipids in the process of postnatal formation of the central nervous system and visual analyzer, the formation of the immune system and the regulation of metabolic processes. It is now reliably known that formulas with milk fat globule membranes are well-tolerated and have favourable effect on the prevention of infectious diseases and lipid exchange status.

Keywords: milk formula, long chain polyunsaturated fatty acids, cell membranes, milk fat globule membrane.

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Milk fat globule membranes: significance for adaptation of the fat components of formulas. Doctor.Ru. 2023;22(7):13-17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-13-17

Сформировавшаяся в конце XX века концепция пищевого программирования, согласно которой характер питания ребенка в первые годы жизни предопределяет особенности его метаболизма в последующем, способствовала появлению новых требований к разработке рекомендаций по питанию младенцев [1]. Изначально нутрициологи уделяли внимание в первую очередь созданию продуктов, способных оптимально обеспечить детей основными макро- и микронутриентами, гарантировать нормальные темпы роста и профилактику дефицитных состояний, но за последние

20 лет взгляд на проблему вскармливания существенно изменился. На первое место при разработке рекомендаций по вскармливанию детей раннего возраста вышли попытки программирования метаболических процессов в организме с целью профилактики таких болезней цивилизации, как аллергические заболевания, патология сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром [2].

Критический период для программирующего влияния питания — первые 1000 дней жизни ребенка, считая от момента зачатия [3]. После периода внутриутробного

✉ Дмитриева Юлия Андреевна / Dmitrieva, Yu.A. — E-mail: jadmitrieva@mail.ru



развития, когда ведущую программирующую роль играет питание беременной, особое значение в формировании здоровья ребенка приобретает грудное вскармливание.

Грудное молоко — безусловно, «золотой стандарт» кормления ребенка первого года жизни. Состав грудного молока поистине уникален. Его ингредиенты не только способствуют оптимальному физическому и нервно-психическому развитию младенца, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микробиоты кишечника, регуляцию метаболизма и профилактику ряда соматических и инфекционных заболеваний [2]. Ни одна современная молочная смесь не способна полностью воспроизвести уникальный состав грудного молока. Однако необходимость перевода на искусственное вскармливание младенцев, для которых продолжение грудного вскармливания невозможно, требует совершенствования состава детских молочных смесей с целью его максимального приближения к составу грудного молока.

Помимо адаптации современных смесей по основным макронутриентам, приоритетное направление при их производстве — обогащение теми функциональными компонентами, чья способность благоприятно влиять на развитие ребенка и состояние его здоровья на протяжении последующей жизни убедительно подтверждена данными научных работ. Исследования, проведенные за последние десятилетия, показали значение таких компонентов, как нуклеотиды, олигосахариды и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [2, 4]. Дальнейшее глубокое изучение состава грудного молока определило внимание к дополнительным компонентам, которые можно назвать минорными в силу небольшой концентрации, при этом их влияние на растущий детский организм невозможно недооценивать.

Особый интерес исследователей в настоящее время вызывает возможность оптимизации жирового компонента молочных смесей. Жиры грудного молока обеспечивают около 44% суточной потребности младенца в энергии. Ребенок на исключительно грудном вскармливании в сутки получает в среднем до 21,42 г жиров, что составляет около 3,9 кг жира и 35 000 жировых калорий в течение первого полугодия жизни [5, 6]. Удивительно, что при этом ребенок не испытывает неблагоприятных последствий питания, «обогащенного» жирами.

Содержание жира в грудном молоке в целом остается достаточно стабильным на протяжении первых месяцев лактации, при этом именно жировой состав молока отличается значимым индивидуальным разнообразием (табл.) [5, 7].

Количество жира в молоке варьирует в течение дня, возрастая при больших интервалах между кормлениями в соста-

ве «заднего» молока. Содержание липидов в молоке напрямую зависит от накопления жира в организме беременной, динамики кривой массы тела будущей мамы и особенностей рациона питания кормящей женщины [5].

Липиды грудного молока представляют собой глобулы молочного жира, сердцевина которых окружена трехслойной мембраной, формирующейся в процессе секреции жировых глобул альвеолярными клетками молочных желез. Сердцевина глобул на 98% состоит из триглицеридов, а мембрана содержит фосфолипиды, холестерин, полипептиды и некоторые другие компоненты [8, 9]. Основу структуры триглицеридов составляет глицерин, с которым связаны жирные кислоты, различные по длине цепи и количеству двойных связей. В организме ребенка такие липиды не синтезируются, при этом их регулярное поступление необходимо для реализации важнейших пластических и метаболических функций организма младенца.

Наибольшее значение для детей раннего возраста имеют представители семейств ω -3 и ω -6 жирных кислот, из которых наиболее значимы α -линоленовая и линолевая кислоты. В грудном молоке соотношение ПНЖК ω -6 и ω -3 классов является оптимальным и составляет от 10 : 1 до 7 : 1. Данное соотношение определяется тем, что процесс преобразования как линолевой, так и α -линоленовой кислоты требует участия одних и тех же ферментов (в частности, δ 6-десатуразы). Избыточное количество одного из предшественников может ингибировать метаболизм другого.

Исследования на животных продемонстрировали, что α -линоленовая кислота подавляет метаболизм жирных кислот группы ω 6. В то же время для подавления метаболизма α -линоленовой кислоты необходимо в 10 раз больше линолевой [10–12].

Под влиянием фермента δ 6-десатуразы ПНЖК превращаются в длинноцепочечные ПНЖК, играющие ведущую роль в процессах развития нервной системы младенца, в становлении зрительного анализатора и системы иммунитета, регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций [13]. Наибольшее количество исследований в отношении физиологической роли указанных соединений посвящено докозагексаеновой и арахидоновой кислотам.

Особое внимание ученые обращают в настоящее время на так называемые минорные составляющие жирового компонента грудного молока, входящие в состав мембран жировых глобул молока. Мембрана жировых глобул молока представляет собой сложную белково-липидную оболочку, окружающую глицеридовое ядро. Состав мембраны уникален и включает такие компоненты, как ганглиозиды, гликофинголипиды, глицерофосфолипиды, сфингомиелин, холестерин и гликопротеины, а также мембранный белок,

Таблица. Содержание нутриентов в грудном молоке и его калорийность в зависимости от продолжительности лактации, среднее значение (стандартное отклонение) [6]

Table. Nutrition value of breast milk and its caloric value depending on duration of breast-feeding, mean value (standard deviation) [6]

Параметры	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	P (для различий между 1-м и 6-м мес)
Калорийность, ккал/100 мл	66,1 (11,1)	68,3 (13,4)	63,0 (10,5)	62,4 (13,3)	0,065
Углеводы, г/100 мл	7,28 (1,36)	8,05 (1,15)	7,84 (1,39)	7,96 (1,74)	0,135
Белок, г/100 мл	1,38 (0,16)	1,16 (0,15)	1,04 (0,13)	0,96 (0,16)	< 0,001
Жир, г/100 мл	3,2 (1,27)	3,16 (1,18)	2,92 (1,23)	2,71 (1,25)	0,164

липиды и минорные компоненты (ферменты, нуклеиновые кислоты, минеральные вещества) [14].

Практика полного обезжиривания коровьего молока в процессе создания молочных смесей, к сожалению, приводит к утрате данных нутриентов, при этом их физиологическое значение для растущего детского организма трудно переоценить. Фосфолипиды, плазмалогены и сфинголипиды, включая керамиды и ганглиозиды, составляют около 0,2–1% (100–400 мг/л) от общего содержания жира в грудном молоке [15]. Концентрации различных фосфолипидов на 100 г молока: 8,5 мг сфингомиелина, 6,8 мг фосфатидилэтаноламина, 6 мг фосфатидилхолина, 1,4 мг фосфатидилсерина, и 1,1 мг фосфатидилинозитола [16].

По своей структуре фосфолипиды — это комплексные липиды, имеющие в основе диглицерид, связанный с фосфорной группой и органическими молекулами (инозитолом, холином, серином и т. п.). Как и триглицериды, фосфолипиды входят в состав клеточных мембран и являются для растущего организма источником длинноцепочечных ПНЖК, нервоновой кислоты и холина. Доказано, что арахидоновая кислота накапливается в тканях головного мозга преимущественно в структуре фосфолипидов [17]. Нервоновая кислота является основным компонентом миелина, синтез которого особенно активен на протяжении первых двух лет жизни. Исследования на животных продемонстрировали, что данная кислота не способна проникать через плацентарный барьер; это определяет необходимость ее поступления в постнатальный период с грудным молоком [18].

Холин — важный структурный компонент клеточных мембран новорожденного. Известно, что материнские запасы холина существенно сокращаются в период беременности и лактации, что свидетельствует о высокой потребности младенца в этом компоненте с учетом ограниченных возможностей его синтеза в первые месяцы жизни [19]. В составе фосфолипидов грудного молока (сфингомиелина и фосфатидилхолина) ребенок получает до 17% необходимого количества этого нутриента [20]. Имеются данные, что сфингомиелин оказывает регулирующее влияние на апоптоз, пролиферацию клеток, течение воспалительных процессов и абсорбцию холестерина в кишечнике [21].

Ганглиозиды были открыты около 100 лет назад. Термин «ганглиозиды» предложил Эрнест Кленк в конце 1930-х годов как производное от названия клеток ганглия, из которых они впервые были выделены. Ганглиозиды в структурном отношении представляют собой гликофинголипиды с сиаловыми кислотами в составе. Известно, что данные липиды играют важную роль в нейрогенезе, миграции нейронов, синаптогенезе и миелинизации [22]. Из-за ферментативной незрелости синтез ганглиозидов в организме новорожденных *de novo* затруднен, что определяет необходимость постоянного поступления с грудным молоком, являющимся для новорожденного их единственным источником [23].

Попытки введения в состав смесей ганглиозидов показали положительное влияние обогащенных смесей на когнитивное развитие детей, а также иммуномодулирующий эффект, аналогичный таковому у грудного вскармливания, выразившийся в более высоком уровне секреторного иммуноглобулина А и сбалансированном соотношении Th1/Th2 у младенцев, получавших смесь [24, 25].

Холестерин служит не менее важным компонентом для развития ребенка раннего возраста. Будучи структурным элементом клеточных мембран, он участвует в формировании структур центральной и периферической нервной систе-

мы, в т. ч. миелиновой оболочки, в синтезе половых гормонов и метаболизме жирорастворимых витаминов, служит основой для образования желчных кислот. В исследованиях продемонстрировано, что грудное молоко содержит больше холестерина, чем стандартные молочные смеси, в которых нет молочного жира, поэтому уровень холестерина в сывотке детей на грудном вскармливании более высок [26, 27].

В настоящее время показано, что высокий уровень холестерина в крови у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, способствует профилактике гиперхолестеринемии в последующем [28]. Данное обстоятельство также определяет интерес к присутствию определенного количества молочного жира в составе молочных смесей.

Обогащение молочных смесей для вскармливания детей первого года жизни комплексными липидами в составе мембран жировых глобул молока является перспективным направлением дальнейшего совершенствования производства продуктов детского питания.

В результате многолетних исследований шведской компании Semper создан инновационный продукт для детей от 0 до 6 месяцев Semper Baby Nutradefense 1, содержащий, помимо основных функциональных компонентов, присущих смесям премиального класса, молочный жир и компоненты мембран жировых глобул молока — холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды. Клиническая эффективность молочной смеси с компонентами мембран жировых глобул молока продемонстрирована в ряде работ.

В 2014–2015 гг. опубликованы результаты клинической апробации смеси [29, 30]. Исследование включало 240 детей, рандомизированных в зависимости от характера вскармливания на три группы: младенцы основной группы получали новый обогащенный продукт, дети групп сравнения — стандартную смесь и грудное молоко. Авторы выявили, что показатели физического развития детей, получавших молочную смесь с компонентами мембран жировых глобул молока, соответствовали таковым у детей групп сравнения.

Коэффициенты когнитивного развития младенцев при вскармливании обогащенным продуктом приближались к значениям у младенцев на грудном вскармливании и превышали показатели детей, получавших стандартную молочную смесь без компонентов мембран жировых глобул молока.

Дополнительно обнаружено, что дети основной группы реже госпитализировались в стационар по поводу острого среднего отита, чем получавшие стандартную молочную смесь. Частота госпитализаций детей из основной группы была сравнима с таковой у младенцев на грудном вскармливании.

Сотрудники ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в исследовании, включившем 90 здоровых младенцев, подтвердили, что вскармливание смесью, содержащей молочный жир и концентрат мембран жировых глобул молока, не вызвало симптомов пищевой непереносимости и способствовало адекватному физическому развитию детей. Дополнительно в группе 30 младенцев, получавших обогащенную смесь, выявлены статистически значимое уменьшение числа страдавших функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (срыгиваниями, коликами, запорами) через 2 месяца вскармливания (с 17 (56,6%) до 3 (10,3%), $p = 0,02$), а также приближение параметров липидного спектра крови к таковым у младенцев на грудном вскармливании [14].

Таким образом, приведенные исследования доказали хорошую переносимость смеси, содержащей мембраны

жировых глобул молока, и ее положительные эффекты в отношении профилактики инфекционных заболеваний и состояния липидного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минорные липиды играют важнейшую роль в процессе постнатального формирования центральной нервной системы и зрительного анализатора, становления иммун-

ной системы и регуляции метаболических процессов. Проанализированные данные литературы убедительно подтверждают перспективность оптимизации жирового компонента молочных смесей для детей первого года жизни за счет введения концентрата мембран жировых глобул молока. Это позволит еще на один шаг приблизить существующие продукты к «золотому стандарту» вскармливания младенцев — грудному молоку.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Захарова И.Н. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи для публикации; Дмитриева Ю.А. — обзор литературы, написание текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zakharova, I.N. — concept of the article, approval of the manuscript for publication; Dmitrieva, Yu.A. — literature review, text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «ХИРОУ РУС» (бренд Semper), однако это не оказало влияния на мнение авторов.

The article has been funded by the financial support from Hero Rus LLC (Semper brand); however, it has not influenced the authors' own opinions.

Об авторах / About the authors

Захарова Ирина Николаевна / Zakharova, I.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4357-3897. <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Дмитриева Юлия Андреевна / Dmitrieva, Yu.A. — к. м. н., врач-педиатр, детский гастроэнтеролог, доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1. <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>. E-mail: jadmritrieva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition — implications for the preterm infant. *J. Perinatol.* 2005;25(suppl.2):S2–6. DOI: 10.1038/sj.jp.7211308
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Совершенствование детских молочных смесей — на пути приближения к женскому молоку. *Медицинский совет.* 2016;1(1):90–7. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Gordeeva E.A. Improving infant formulas: on the way to approaching breast milk. *Medical Council.* 2016;1(1):90–7. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-90-97
- Brines J., Rigourd V., Billeaud C. The first 1000 days of infant. *Healthcare (Basel).* 2022;10(1):106. DOI: 10.3390/healthcare10010106
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Ягодкин М.В. Олигосахариды грудного молока: еще один шаг на пути приближения детских молочных смесей к «золотому стандарту» вскармливания ребенка. *Медицинский совет.* 2018;17:30–7. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Yagodkin M.V. Breast milk oligosaccharides: one more step on the path to making infant formulas more like a "gold standard" for infant feeding. *Medical Council.* 2018;17:30–7. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-30-37
- Koletzko B. Human milk lipids. *Ann. Nutr. Metab.* 2016;69(suppl.2):S28–40. DOI: 10.1159/000452819
- Grote V., Verduci E., Scaglioni S., Vecchi F. et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70(2):250–6. DOI: 10.1038/ejcn.2015.162
- Michaelsen K.F., Skafta L., Badsberg J.H., Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990;11(2):229–39. DOI: 10.1097/00005176-199008000-00013
- Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A. et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;61(1):8–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000818
- Hernell O., Timby N., Domellöf M., Lönnnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J. Pediatr.* 2016;173(suppl.):S60–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.077
- Koletzko B., Bhutta Z.A., Cai W., Cruchet S. et al. Compositional requirements of follow-up formula for use in infancy: recommendations of an international expert group coordinated by the Early Nutrition Academy. *Ann. Nutr. Metab.* 2013;62(1):44–54. DOI: 10.1159/000345906
- Glaser C., Lattka E., Rzehak P., Steer C. et al. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern. Child Nutr.* 2011;7(special issue(suppl.2)):S27–40. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00319.x
- Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф. Дорога к совершенству грудного молока: «липидный» маршрут инноваций в детском питании. *Вопросы детской диетологии.* 2018;16(6):23–30. Zakharova I.N., Lavrova T.E., Talyzina M.F. A road to the breast milk excellence: the "lipid" pathway of innovations in infant nutrition. *Pediatric Nutrition.* 2018;16(6):23–30. (in Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6
- Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль полиненасыщенных жирных кислот в формировании здоровья детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2009;88(6):84–91. Zakharova I.N., Surkov E.N. Role of polyunsaturated fatty acids in child's health. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2009;88(6):84–91. (in Russian)
- Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г. и др. Проспективное исследование: влияние обогащения адаптированной молочной смеси мембранами жировых глобул коровьего молока на показатели липидного обмена у детей. *Медицинский оппонент.* 2023;1(21):19–28. Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Bushueva T.V., Zvonkova N.G. et al. Prospective study: the effect of enrichment of adapted milk formula with bovine milk fat globule membranes on lipid metabolism in children. *Medical Opponent.* 2023;1(21):19–28. (in Russian)
- Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A. et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities.

- J. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;61(1):8–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000818
16. Giuffrida F., Cruz-Hernandez C., Flück B., Tavazzi I. et al. Quantification of phospholipids classes in human milk. *Lipids.* 2013;48(10):1051–8. DOI: 10.1007/s11745-013-3825-z
 17. Wijendran V., Huang M.C., Diau G.Y., Boehm G. et al. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr. Res.* 2002;51(3):265–72. DOI: 10.1203/00006450-200203000-00002
 18. Bettger W.J., DiMichelle-Ranalli E., Dillingham B., Blackadar C.B. Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups. *J. Nutr. Biochem.* 2003;14(3):160–5. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00280-2
 19. Zeisel S.H. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition.* 2000;16(7–8):669–71. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00349-x
 20. Holmes H.C., Snodgrass G.J., Iles R.A. Changes in the choline content of human breast milk in the first 3 weeks after birth. *Eur. J. Pediatr.* 2000;159(3):198–204. DOI: 10.1007/s004310050050
 21. Wymann M.P., Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008;9(2):162–76. DOI: 10.1038/nrm2335
 22. McJarrow P., Schnell N., Jumpsen J., Clandinin T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr. Rev.* 2009;67(8):451–63. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00211.x
 23. Украинцев С.Е., МсJarrow P. Питание и развитие мозга: современные представления и взгляд в будущее. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2012;91(1):102–7. *Ukrainsev S.E., McJarrow P. Nutrition and brain development: modern ideas and outlook. Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2012;91(1):102–7. (in Russian)
 24. Gurnida D.A., Rowan A.M., Idjradinata P., Muchtadi D. et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum. Dev.* 2012;88(8):595–601. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.01.003
 25. McJarrow P., Schnell N., Jumpsen J., Clandinin T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr. Rev.* 2009;67(8):451–63. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00211.x
 26. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., Gilg J.A. et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002;110(3):597–608. DOI: 10.1542/peds.110.3.597
 27. Wu T.C., Huang I.F., Chen Y.C., Chen P.H. et al. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J. Chin. Med. Assoc.* 2011;74(11):511–5. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.09.007
 28. Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J., Martin R.M. et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88(2):305–14. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.305
 29. Timby N., Domellöf E., Hernell O., Lönnerdal B. et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(4):860–8. DOI: 10.3945/ajcn.113.064295
 30. Timby N., Hernell O., Vaarala O., Melin M. et al. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;60(3):384–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000624 ■

Поступила / Received: 06.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.10.2023



Особенности ухода за чувствительной кожей детей в возрасте до 7 лет

Н.А. Геппе¹, М.Д. Великорецкая¹, Л.Р. Сакания^{2,3}, И.М. Корсунская³ ✉, Т.В. Исаичкина¹,
О.А. Лесникова¹, В.А. Соболева^{1,4}

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук; Россия, г. Москва

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Российской академии наук; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность использования косметических средств для ухода за кожей в восстановлении состояния кожного покрова (уменьшении шелушения, сухости, раздражения кожи, зуда) у детей в возрасте до 7 лет.

Дизайн. Наблюдательное клиническое открытое несравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 детей: 30 с чувствительной кожей с выраженной сухостью и 20 с молочными корочками на волосистой части головы. В ходе исследования проведены 2 очных осмотра. При осмотре врач оценивал у детей с чувствительной кожей выраженность ее сухости и зуда, у детей с молочными корочками — выраженность сухости, зуда и шелушения кожи головы. Оценка показателей производилась по шкале от 0 до 10 баллов. Длительность исследования составила 28 ± 3 дня.

Результаты. На фоне применения исследуемых средств у пациентов не ухудшилось состояние кожного покрова, и им не требовались специализированные противовоспалительные средства. При мытье не было слезотечения, раздражения конъюнктивы. На 3–5-й день использования выбранных средств в группе чувствительной кожи выраженность ее сухости снизилась приблизительно в 2 раза, жалобы на легкий зуд остались только у 1 ребенка. По окончании исследования минимальная сухость кожных покровов наблюдалась лишь у 2 пациентов. В группе с молочными корочками к 3–5-му дню применения шампуней жалобы на зуд отсутствовали, выраженность сухости кожи головы значимо снизилась. К окончанию исследования медианы показателей сухости, зуда и шелушения стали значительно меньше у всех пациентов.

Заключение. С учетом особенностей кожи детей до 7 лет важно подобрать оптимальные по составу и форме выпуска косметические средства для ухода за ней, поскольку при отсутствии факторов риска и при соблюдении правил гигиены удастся снизить повышенную чувствительность кожи к воздействию факторов внешней среды, риск развития раздражения и кожных заболеваний. Компоненты средств должны способствовать поддержанию увлажненности кожи и нормальной барьерной функции.

Ключевые слова: эпидермис, дети, особенности кожи, уход, сухость кожи, кожные заболевания, зуд, шелушение, молочные корочки, купание.

Для цитирования: Геппе Н.А., Великорецкая М.Д., Сакания Л.Р., Корсунская И.М., Исаичкина Т.В., Лесникова О.А., Соболева В.А. Особенности ухода за чувствительной кожей детей в возрасте до 7 лет. Доктор.Ру. 2023;22(7):18–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-18-23



Sensitive Skin Management in Children up to 7 Years Old

N.A. Geppe¹, M.D. Velikoretskaya¹, L.R. Sakaniya^{2,3}, I.M. Korsunskaya³ ✉, T.V. Isaichkina¹,
O.A. Lesnikova¹, V.A. Soboleva^{1,4}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Lenin Ave., Moscow, Russian Federation 119071

³ Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya Str., Moscow, Russian Federation 109029

⁴ I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; 5a Maliy Kazenniy lane, Moscow, Russian Federation 105064

ABSTRACT

Aim. To assess the effectiveness of skin cosmetics in skin restoration (decrease in dryness, irritation, itching) in children up to 7 years

Design. An observative open clinical noncomparative study.

Materials and methods. The study enrolled 50 children: 30 children with sensitive skin and 20 participants with head cradle caps. The study included 2 visits in the office. During the examination, the doctor assessed the severity of dryness and itching in children with sensitive skin, and the severity of dryness, itching and flaking of the scalp in children with cradle cap. The values varied 0 to 10 points. The duration of the study was 28 ± 3 days.

Results. Within usage of the cosmetics, there was no negative effect on the skin. No patients require external anti-inflammatory treatments. Within washing, there was no lacrimation, conjunctiva irritation. Day 3–5 decreased dryness of the sensitive skin approximately twice, light itching was present only in 1 participant. At the end of the study, minimal skin dryness was observed in only 2 patients. On Day 3–5

✉ Корсунская Ирина Марковна / Korsunskaya, I.M. — E-mail: marykor@bk.ru

of shampoo usage, the cradle cap group has had no complaints of itching and head skin dryness has significantly reduced. At the end of the study, the dryness, itching and squamous elements median values in all the patients was significantly lower.

Conclusion. Regarding skin peculiarities in children up to 7 years old, it is quite important to find appropriate variants (ingredients and formulas) of skin management because without risk factors and taking into account hygiene rules increased sensitivity to the environment may be decreased leading to lower risk of irritation and skin conditions. Cosmetic components might positively influence skin moistening and maintain optimal barrier function.

Keywords: epidermis, children, skin peculiarities, skin maintenance, skin dryness, skin conditions, itching, squamous elements, cradle cap, bathing.

For citation: Geppe N.A., Velikoretskaya M.D., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M., Isaichkina T.V., Lesnikova O.A., Soboleva V.A. Sensitive skin management in children up to 7 years old. Doctor.Ru. 2023;22(7):18–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-18-23

ВВЕДЕНИЕ

Кожа младенцев отличается от кожи взрослых на микро-структурном, функциональном и композиционном уровнях, и эти различия способствуют клинически наблюдаемым различиям между кожей младенцев и взрослых людей [1, 2]. Постнатальные особенности объясняются тем, что коже новорожденных детей требуется время, чтобы приспособиться к атмосферной сухой внеутробной среде в послеродовой период [3]. Постнатальное формирование структуры и физиологии кожи может протекать в течение первого года жизни, при этом кожа щек формируется медленнее, чем на других участках [4].

Однако в очень раннем возрасте кожа новорожденного ребенка имеет пониженную водопроницаемость по сравнению с таковой у детей старшего возраста и взрослых людей, а также более низкий pH поверхности и более тонкий роговой слой, что отражает особенности кожного барьера, особенно в первые дни жизни с множеством транзитных состояний [5].

Ранее считалось, что кожа младенцев в течение первых нескольких недель после рождения структурно и функционально эквивалентна коже взрослых людей; однако на сегодняшний день известно, что детская кожа проходит процесс созревания, который включает более высокую скорость пролиферации кератиноцитов и последующего отшелушивания клеток рогового слоя, что отличает ее от кожи взрослых людей [6].

Особенности кожи (тонкий эпидермис, неплотное смыкание слоев между собой, отсутствие выраженного рогового слоя, распространенная и поверхностная сосудистая сеть) в детском возрасте определяют повышенную чувствительность кожи к воздействию факторов внешней среды (резким перепадам температуры и влажности, сдавлению кожи предметами одежды с трением), предрасположенность детей к более быстрому и распространенному раздражению кожи и развитию дерматитов и кожных заболеваний эпидермального уровня [3, 4, 7].

Увеличение частоты обновления клеток кератиноцитов приводит к снижению размеров корнеоцитов и меньшей толщине рогового слоя [8]. Эти изменения в роговом слое создают более короткий путь для проникновения раздражителей и аллергенов через кожу детей. Повышенная проницаемость рогового слоя ребенка по сравнению с таковой у взрослого человека отражается в более высоких показателях трансэпидермальной потери воды [9].

Такая высокая проницаемость рогового слоя, вероятно, является важным фактором развития симптомов раздражительных дерматитов в раннем возрасте. Младенцы с более тонкой кожей и большим соотношением площади поверхности тела к объему, чем у взрослых людей, могут быть более восприимчивы к чрескожному поглощению любых веществ, поступающих на поверхность кожи или контактирующих с ней.

Сухая кожа с повышенной чувствительностью наблюдается у недоношенных и переношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития, новорожденных, находящихся под обогревателями и получающих фототерапию, а также у детей с атопическим дерматитом, ихтиозом, контактным дерматитом и псориазом. Различные факторы, такие как купание в горячей воде, частое мытье и использование агрессивных моющих средств, воздействие низкой влажности, например в условиях кондиционированного воздуха и холодного климата, усиливают сухость кожи [10].

Керамиды, холестерин, свободные жирные кислоты и естественный увлажняющий фактор, присутствующие в роговом слое, способствуют поддержанию гидратации кожи и целостности барьерной функции.

Важно помнить, что кожа ребенка клинически сухая, но может и не казаться таковой. Сухость кожи может вызвать образование микро- и макротрещин, что ведет к легкому проникновению аллергенов и бактерий.

Среди всех детей грудного возраста наиболее восприимчивы недоношенные [3, 11], у которых особенности кожи еще более выражены в силу морфофункциональной незрелости организма в целом. Именно у таких детей наиболее часто развиваются выраженные и распространенные кожные заболевания.

Помимо не полностью развитой барьерной функции, кожа новорожденных детей и детей раннего возраста имеет более низкую механическую устойчивость к повреждениям из-за более тонкого эпидермиса, дермы и гиподермы с более плоским дермо-эпидермальным соединением [12]. Все эти особенности стоит учитывать при ежедневном уходе за кожей как здоровых детей, так и детей с особенностями.

Уход за кожей — базовая повседневная обязанность, выполняемая всеми лицами, осуществляющими формальный и неформальный уход [13], он рассматривается как «фундаментальный элемент ухода» [14]. Обычно правила ухода за кожей не подвергаются сомнению до тех пор, пока не возникнут особые проблемы, связанные со здоровьем кожи, такие как ощущение зуда или жжения или признаки сухой или раздраженной кожи. При этом уход за кожей у детей без диагностически значимых симптомов ее раздражения мало обсуждается в современной литературе. К средствам ежедневного ухода предъявляются следующие требования: гипоаллергенный состав, мягкие поверхностно-активные вещества (в случае моющих средств).

С учетом перечисленных выше особенностей кожи детей важно подобрать оптимальные по составу и форме выпуска косметические средства, поскольку при отсутствии факторов риска и при соблюдении правил гигиены удастся снизить повышенную чувствительность кожи к воздействию факторов внешней среды, риск развития раздражения и кожных заболеваний [5]. Компоненты средств должны способствовать поддержанию увлажненности кожи и нормальной барьерной функции.

Подходящими для повседневного ухода за кожей детей различных возрастов, в т. ч. с нарушениями кожного покрова, являются продукты линейки ЛА-КРИ® (АО «Вертекс»), которая протестирована в данном исследовании. При их производстве используют природные противовоспалительные негормональные компоненты. В состав средств входят натуральные органические вещества растительного происхождения, чье действие направлено на нормализацию уровня увлажненности кожи, восстановление и поддержание ее барьерной функции. Свойства активных компонентов, входящих в состав некоторых средств данной линейки, представлены в *таблице 1*.

Принимая во внимание особенности кожи детей, необходимо подбирать соответствующие средства ухода, которые могут различаться по компонентному составу в зависимости от желаемого эффекта и назначения. Это моющие средства (гель и шампуни) для детей разных возрастов, кремы для разных типов кожи и другие средства ухода.

Стоит особое внимание уделить экстракту солодки, который входит в состав всех продуктов серии. Основным компонентом экстракта солодки является глицирризиновая кислота, которая оказывает противовоспалительное действие, регулирует иммунную функцию, дает стероидоподобный и противоаллергический эффекты. Кроме того, экстракт солодки хорошо известен своими противомикробными и противовирусными свойствами [15], что особенно актуально для детей, которые из-за незрелости кожного покрова более подвержены проникновению различных нежелательных агентов в организм.

Цель исследования: оценка эффективности косметических средств для ухода за кожей в восстановлении состояния кожного покрова (уменьшении шелушения, сухости, раздражения кожи, зуда) у детей в возрасте до 7 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе лечебно-диагностического отделения Университетской детской клинической больницы Сеченовского Университета проведено наблюдательное клиническое открытое несравнительное исследование средств линейки для ухода за кожей детей раннего и дошкольного возраста до 7 лет. В исследовании приняли участие 50 детей: 30 с чувствительной кожей с выраженной сухостью и 20 с молочными корочками на волосистой части головы.

В ходе исследования проведены 2 очных осмотра (до начала применения средств и при завершении исследования). При осмотре врач оценивал выраженность сухости и зуда у пациентов с чувствительной кожей и сухость, зуд и шелушение у детей с молочными корочками. Оценка показателей производилась по шкале от 0 до 10 баллов. Длительность исследования составила 28 ± 3 дня.

На каждого участника заводили дневник, который заполняли при первичном очном обращении, далее через 3–5 дней применения (в ходе телефонного разговора с родителями) и через 28 ± 3 дня (при очном осмотре).

Перед началом исследования родители заполняли форму информированного добровольного согласия на участие их детей в клиническом исследовании, одобренном локальным

Таблица 1. Активные компоненты, входящие в состав косметических средств для детей линейки ЛА-КРИ
Table 1. Active components of cosmetic products for children LA-KRY

Свойства	Эмульсия	Крем для сухой кожи	Гель моющий	Крем под подгузник	Шампунь для чувствительной кожи головы	Шампунь-пенка
Увлажняющий и смягчающий эффекты	Масло жожоба Пантенол Натрия гиалуронат	Масло зародышей пшеницы Масло семян подсолнечника Масло ши	Масло авокадо	Пантенол Масло зародышей пшеницы Масло жожоба Масло ши	Пантенол Протеины пшеницы	Пантенол Протеины пшеницы Масло жожоба
Улучшение пролиферации клеток	Аллантоин Лимонная кислота Пантенол	Масло зародышей пшеницы Аллантоин	Лимонная кислота	Лимонная кислота Пантенол Аллантоин	Кератин Протеины пшеницы Лимонная кислота	Протеины пшеницы
Противовоспалительный эффект	Экстракт солодки Альфа-бисаболол Экстракт фиалки	Экстракт солодки Альфа-бисаболол Экстракт розмарина	Экстракт солодки	Экстракт солодки Альфа-бисаболол Экстракт розмарина	Экстракт солодки Альфа-бисаболол Экстракт фиалки	Экстракт солодки Альфа-бисаболол
Антимикробное действие	Экстракт солодки Экстракт грецкого ореха	Экстракт солодки	Экстракт солодки Экстракт грецкого ореха	Оксид цинка	Экстракт солодки	Экстракт солодки Салициловая кислота

этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 09-23 от 18.05.2023 г.). Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательской организации (Сеченовского Университета).

Ни у одного ребенка не было признаков вторичного инфицирования.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 0 до 6 лет 11 мес 28 дней, подписанное информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании;
- готовность родителей соблюдать указания врача относительно назначений;
- чувствительная кожа или молочные корочки у ребенка.

Критерии невключения:

- возраст старше 6 лет 11 месяцев 28 дней;
- аллергические заболевания в стадии обострения;
- общее тяжелое состояние пациента, в том числе обусловленное соматической патологией, не позволявшее соблюдать режим, предписанный дизайном исследования;
- зафиксированная до начала исследования аллергия или индивидуальная непереносимость исследуемых косметических средств.

Критерии исключения:

- аллергия или индивидуальная непереносимость, возникшая в начале применения исследуемых косметических средств;
- невыполнение принятых рекомендаций и непостоянное использование выданных косметических средств в течение периода наблюдения;
- отказ родителей пациента от дальнейшего участия в исследовании.

В зависимости от жалоб и возраста детей родителям выдавали различные средства с соответствующей инструкцией по применению.

Из линейки ЛА-КРИ при наличии у ребенка молочных корочек выдавали шампунь-пенку, а при чувствительной коже — крем для сухой кожи, эмульсию, гель моющих, крем под подгузник, шампунь для чувствительной кожи головы, шампунь-пенку.

Родители участников исследования использовали ниже следующие средства ухода.

Эмульсия (0+) — для всех детей при наличии изменений на чувствительных участках кожи. Способ применения: наносить на сухую чистую кожу лица и тела 1–2 раза в день. При очень сухой коже использовать так часто, как это необходимо.

Крем для сухой кожи (0+) — для детей старше 1 года для нанесения на все участки кожи, кроме чувствительных. Способ применения: наносить крем тонким слоем на сухую чистую кожу утром и вечером за 20 минут до сна. В осенне-зимний период дополнительно наносить на открытые участки тела за 20–30 минут до выхода на улицу.

Гель моющих (0+) — для всех участников. Способ применения: наносить на влажную кожу рук, лица и тела, вспенить легкими круговыми движениями, затем тщательно смыть.

Крем под подгузник (0+) — для детей, которые носили подгузники. Способ применения: наружно во время каждой смены подгузника или по мере необходимости. Небольшое количество крема наносить тонким слоем мелкими круговыми движениями на чистую сухую кожу.

Шампунь для чувствительной кожи головы (3+) — для участников старше 3 лет. Способ применения: необхо-

димое количество шампуня нанести на влажные волосы. Легкими массажными движениями равномерно распределить шампунь до образования пены, оставить на 2–3 минуты, затем тщательно смыть теплой водой. При необходимости процедуру можно повторить.

Шампунь-пенка (0+) — для участников младше 3 лет. Способ применения: с помощью дозатора выдавить на ладонь небольшой объем пены, нанести на влажную кожу головы и осторожно помассировать, через 1 минуту аккуратно смыть.

Дополнительно родителям выдавали инструкцию по применению исследуемых средств, где в случае необходимости отмечали необычную реакцию кожи на применение средства.

Статистический анализ данных проведен в программе Microsoft Excel 2020; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Важно отметить, что ни у одного пациента на фоне использования исследуемых продуктов не ухудшилось состояние кожного покрова, ни одному из них не требовались противовоспалительные средства — гормональные или ингибиторы кальциневрина.

Родители всех детей отмечали удобство применения анализируемых косметических средств. При мытье не было слезотечения, раздражения конъюнктивы.

При первичном приеме в группе чувствительной кожи у всех детей наблюдалась сухость кожных покровов разной степени выраженности, у 9 — зуд. На 3–5-й день применения выбранных средств выраженность сухости кожи снизилась приблизительно в 2 раза, жалобы на легкий зуд остались только у 1 ребенка ($p \leq 0,01$ по критерию Вилкоксона). По окончании исследования минимальная сухость кожных покровов наблюдалась лишь у 2 пациентов ($p \leq 0,01$ по критерию Вилкоксона) (рис. 1, табл. 2). Рекомендуются применять моющий гель в сочетании со средством для увлажнения кожи для сохранения адекватного уровня трансэпидермальной потери воды и липидного слоя.

В группе с молочными корочками при первом визите сухость кожного покрова головы отмечали у 7 детей, у 5 детей — зуд легкой степени. К 3–5-му дню применения шампуней жалобы на зуд отсутствовали, выраженность сухости кожи головы значительно снизилась. К окончанию исследования медианы показателей сухости, зуда и шелушения стали значительно меньше у всех пациентов ($p \leq 0,01$) (табл. 3, рис. 2).

Таблица 2. Частота и выраженность симптомов у пациентов с чувствительной кожей, баллы (Me [25%; 75%])

Table 2. Symptom incidence and severity in patients with sensitive skin, points (Me [25%; 75%])

Срок наблюдения	Сухость		Зуд	
	выраженность	число детей	выраженность	число детей
Первичный прием	4 [3; 4]	30	2 [2; 2]	9
3–5-й день	2 [2; 3]	21	2	1
Через 28 ± 3 дня	2 [1,75; 2,5]	2	–	0

Рис. 1. Динамика выраженности сухости кожного покрова у пациентов на фоне применения косметических средств для ухода за кожей, среднее арифметическое значение

Fig. 1. Changes in skin dryness in patients using skin care cosmetic products, arithmetic mean

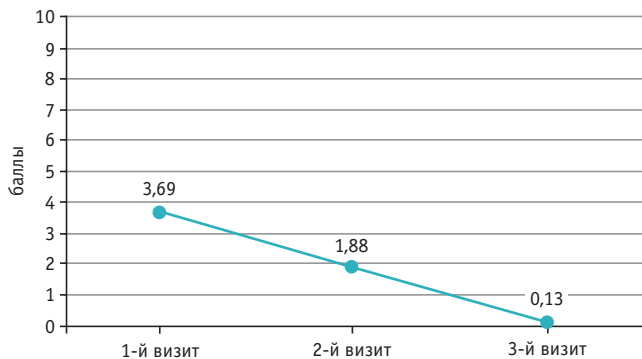


Рис. 2. Динамика выраженности шелушения кожного покрова у пациентов на фоне применения косметических средств для ухода за кожей, среднее арифметическое значение

Fig. 2. Changes in skin flaking in patients using skin care cosmetic products, arithmetic mean

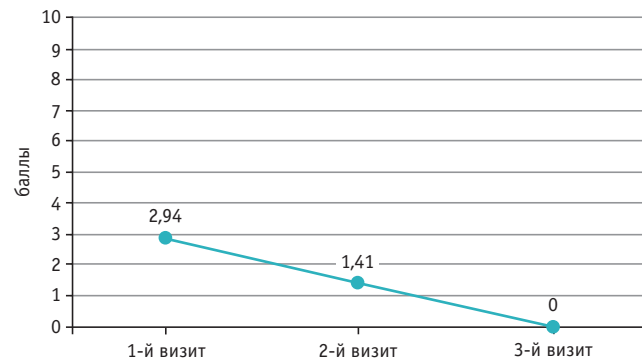


Таблица 3. Частота и выраженность симптомов у пациентов с молочными корочками, баллы (Me [25%; 75%])
Table 3. Symptom incidence and severity in patients with cradle cap, points (Me [25%; 75%])

Срок наблюдения	Сухость		Зуд		Шелушение	
	выраженность	число детей	выраженность	число детей	выраженность	число детей
Первичный прием	3 [3; 4]	7	2 [1; 2]	5	3,5 [3; 4]	14
3–5-й день	2 [1; 2]	7	–	0	2 [1; 2]	13
Через 28 ± 3 дня	1 [1; 2]	9	2	1	2	1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные исследования демонстрируют хорошую переносимость средств линейки ЛА-КРИ, а также их эффективность в устранении сухости, шелушения и зуда на различных участках тела. При отсутствии необходимых вмешательств по восстановлению кожного покрова может запускаться каскад иммунных реакций с выработкой цитокинов, поддерживающих, а при отсутствии дальнейшего лечения усиливающих выраженность симптомов [3, 4].

Использование смягчающих и увлажняющих средств очень важно для восстановления и поддержания целостности кожного барьера, а следовательно, и предотвращения инфекций,

особенно у детей. Применение средств, соответствующих особенностям детской кожи, поможет улучшить и сохранить барьерную функцию пока еще незрелой кожи, увеличить ее увлажненность и предотвратить развитие неприятных кожных проявлений, таких как сухость, зуд и др.

При выборе средств ухода стоит отдавать предпочтение продуктам одной линейки, поскольку они разработаны для получения синергетического эффекта. Эмоленты, фитоконпоненты, входящие в состав изученной линейки, наряду с поддержанием здоровой структуры кожного покрова, способствуют контролю, а также восстановлению и уменьшению выраженности воспалительной реакции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Геппе Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Великорецкая М.Д. — сбор клинического материала, редактирование текста рукописи; Сакания Л.Р., Корсунская И.М. — редактирование текста рукописи; Исаичкина Т.В., Лесникова О.А. — сбор клинического материала; Соболева В.А. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, обработка и анализ результатов, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Geppе, N.A. — critical analysis of the article, reprint approval; Velikoretskaya, M.D. — clinical materials collection, manuscript checking; Sakaniya, L.R., Korsunskaya, I.M. — manuscript editing; Isaichkina, T.V., Lesnikova, O.A. — clinical materials collection; Soboleva, V.A. — clinical materials collection, literature review, critical analysis study results and writing the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
 The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании АО «Вертекс», однако это не оказало влияния на мнение авторов.
 The article has been funded by the financial support from JSC WERTEKS; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, протокол № 09-23 от 18.05.2023 г. Родители всех детей подписали информированное добровольное согласие на их участие в клиническом исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, protocol 09-23 dated May 18, 2023. Parents of all the patients have signed their informed consents.

Об авторах / About the authors

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru
 Велікорецкая Марина Дмитриевна / Velikoretskaya, M.D. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: marvek57@mail.ru

Сакания Луиза Руслановна / Sakaniya, L.R. — врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог ГБУЗ «ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»; младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. 119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 17. eLIBRARY.RU SPIN: 6515-8811. <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>. E-mail: sakania.luiz@yandex.ru

Корсунская Ирина Марковна / Korsunskaya, I.M. — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией молекулярно-генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. 109029, Россия, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30. eLIBRARY.RU SPIN: 3335-2019. <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>. E-mail: marykor@bk.ru

Исаичкина Татьяна Викторовна / Isaichkina, T.V. — врач-педиатр Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: isaich-bel@yandex.ru

Лесникова Ольга Александровна / Lesnikova, O.A. — к. м. н., врач-педиатр Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: rahomova_o@rambler.ru

Соболева Виктория Александровна / Soboleva, V.A. — ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАН. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7514-1196. <http://orcid.org/0000-0003-1758-5909>. E-mail: vasoboleva@list.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson E., Hunt R. Infant skin care: updates and recommendations. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019;31(4):476–81. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000791
- Kelleher M.M., Phillips R., Brown S.J., Cro S. et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022;11(11):CD013534. DOI: 10.1002/14651858.CD013534.pub3
- Cooke A., Bedwell C., Campbell M., McGowan L. et al. Skin care for healthy babies at term: a systematic review of the evidence. *Midwifery.* 2018;56:29–43. DOI: 10.1016/j.midw.2017.10.001
- McAleer M.A., Jakasa I., Raj N., O'Donnell C.P. et al. Early-life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2018;179(2):431–41. DOI: 10.1111/bjd.16691
- Старостина Л.С. Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита. *Медицинский совет.* 2020;1:41–9. Starostina L.S. Infant skin care: prevention of diaper dermatitis. *Medical Council.* 2020;1:41–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49
- Liu Q., Zhang Y., Danby S.G., Cork M.J. et al. Infant skin barrier, structure, and enzymatic activity differ from those of adult in an East Asian cohort. *BioMed. Res. Int.* 2018;2018:1302465. DOI: 10.1155/2018/1302465
- Тамразова О.Б., Касьянова А.Н., Заплатников А.Л. Особенности ухода за кожей при дерматозах у детей раннего возраста. 2018;1(II):80–4. Tamrazova O.B., Kasyanova A.N., Zaplatnikov A.L. Features of infants' skin care in dermatoses. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2018;1(II):80–4. (in Russian)
- Stamatas G.N., Nikolovski J., Luedtke M.A., Kollias N. et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr. Dermatol.* 2010;27(2):125–31. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x
- Nikolovski J., Stamatas G.N., Kollias N., Wiegand B.C. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128(7):1728–36. DOI: 10.1038/sj.jid.5701239
- Madhu R., Vijayabhaskar C., Anandan V., Nedunchelian K. et al. Indian Academy of Pediatrics guidelines for pediatric skin care. *Indian Pediatr.* 2021;58(2):153–61.
- Visscher M.O., Burkes S.A., Adams D.M., Hammill A.M. et al. Infant skin maturation: preliminary outcomes for color and biomechanical properties. *Skin Res. Technol.* 2017;23(4):545–51. DOI: 10.1111/srt.12369
- Feo R., Conroy T., Jangland E., Muntlin Athlin Å. et al. Towards a standardised definition for fundamental care: a modified Delphi study. *J. Clin. Nurs.* 2018;27(11–12):2285–99. DOI: 10.1111/jocn.14247
- de Bengy A.F., Lamartine J., Sigaud-Roussel D., Fromy B. Newborn and elderly skin: two fragile skins at higher risk of pressure injury. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2022;97(3):874–95. DOI: 10.1111/brv.12827
- Lintzeri D.A., Karimian N., Blume-Peytavi U., Kottner J. Epidermal thickness in healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36(8):1191–200.
- El-Saber Batiha G., Magdy Beshbishy A., El-Mleeh A., Abdel-Daim M.M. et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules.* 2020;10(3):352. DOI: 10.3390/biom10030352

Поступила / Received: 19.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.11.2023



Эпидемиология ожирения у детей и подростков Новосибирской области в 2018–2022 гг.

М.А. Коваренко¹ ✉, Е.Г. Кондюрина¹, В.В. Зеленская¹, Т.Ю. Анохина¹, О.В. Пилипенко^{1,2}, А.В. Лиханов¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

² Городской центр эндокринных и обменных нарушений ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать распространенность ожирения у детей и подростков Новосибирской области за период 2018–2022 гг., оценить состояние липидного и углеводного обмена у детей с первичным ожирением 1–2-й степени без артериальной гипертензии.

Дизайн. Наблюдательное описательное поперечное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ статистических показателей по данным годовых отчетных форм федерального статистического наблюдения № 12 у детей и подростков Новосибирской области и базы данных пациентов Городского центра эндокринных и обменных нарушений в ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» за 2018–2022 гг. Обследованы также 154 ребенка в возрасте 6–17 лет с первичным ожирением 1–2-й степени, без артериальной гипертензии в анамнезе и на момент осмотра, у них исследованы стандартный липидный профиль, показатели глюкозы крови натощак, инсулина, перорального глюкозотолерантного теста, индекса Homeostasis Model Assessment (HOMA) и триглицерид-глюкозного индекса (Triglyceride and Glucose Index, TyG).

Результаты. По данным отчетной формы № 12, в Новосибирской области в 2018–2022 гг. ожирение лидирует среди заболеваний эндокринной системы у детей и подростков. Максимальное число случаев ожирения зарегистрировано в 2019 г. (9030 чел.; 1560,7 случая на 100 тыс. населения), минимальное — в 2021 г. (7289 чел.; 1235,6 случая на 100 тыс. населения). Среди обследованных детей с первичным ожирением 1–2-й степени нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 5,2%, изменения стандартного липидного профиля — у 33,8%. Детей с инсулинорезистентностью, определенной по индексу HOMA выше 3,16, было 46 (29,9%), по индексу TyG выше 7,98 — 78 (50,6%).

Заключение. По данным статистической отчетности, наиболее часто ожирение встречается у подростков 15–17 лет. Нарастание как абсолютного, так и относительного количества случаев ожирения с возрастом требует более раннего начала реализации программ профилактики избыточной массы тела для снижения заболеваемости и коморбидности. Выявленная высокая коморбидность по основным компонентам метаболического синдрома у пациентов с 1–2-й степенью ожирения указывает на необходимость раннего обследования, коррекции и мониторинга ключевых кардиометаболических факторов риска в этой группе детей.

Ключевые слова: ожирение, распространенность ожирения, дети, липидный и углеводный обмен, дислипидемия.

Для цитирования: Коваренко М.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Анохина Т.Ю., Пилипенко О.В., Лиханов А.В. Эпидемиология ожирения у детей и подростков Новосибирской области в 2018–2022 гг. Доктор.Ру. 2023;22(7):24–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-24-30



Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents of the Novosibirsk Region in 2018–2022

М.А. Kovarenko¹ ✉, E.G. Kondyurina¹, V.V. Zelenskaia¹, T.Yu. Anokhina¹, O.V. Pilipenko^{1,2}, A.V. Likhanov¹

¹ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091

² City Center for Endocrine and Metabolic Disorders of the Children's City Clinical Hospital No. 1; 3 Vertkovskaya Str., Novosibirsk, Russian Federation 630048

ABSTRACT

Aim. To analyze the obesity prevalence in children and adolescents of the Novosibirsk region for the period 2018–2022, to assess the state of lipid and carbohydrate metabolism in children with primary obesity of 1–2 degrees without arterial hypertension.

Design. An observational, descriptive, cross-sectional study.

Materials and methods. The analysis of statistical indicators according to the annual reporting forms of federal statistical observation No. 12 in children and adolescents of the Novosibirsk Region and the patient database of the City Center for Endocrine and Metabolic Disorders in the Children's City Clinical Hospital No. 1 of the Novosibirsk Region for 2018–2022 was carried out. We also examined 154 children aged 6–17 years with primary obesity of 1–2 degrees, without arterial hypertension in medical history and at the time of examination; their standard lipid profile, fasting blood glucose, insulin, oral glucose tolerance test, Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Triglyceride-Glucose Index (TyG) were examined.

Results. According to the data of report form No. 12 in the Novosibirsk Region for 2018–2022, obesity is the leader among the endocrine system diseases in children and adolescents. The maximum number of cases of obesity among children and adolescents was registered in 2019 (9030 people; 1560.7 cases per 100 thousand population), the minimum — in 2021 (7289 people; 1235.6 cases per 100 thousand population). Among the examined children with primary obesity of 1–2 degrees, impaired glucose tolerance was detected in 5.2%, changes in the standard lipid profile — in 33.8%. The group of children with insulin resistance estimated by the HOMA index above 3.16 was 46 people (29.9%), according to the TyG index — above 7.98 — 78 children (50.6%).

✉ Коваренко Маргарита Анатольевна / Kovarenko, M.A. — E-mail: grun-wald@yandex.ru

Conclusions. According to statistical reporting, the maximum number of cases of obesity among children and adolescents was registered in 2019, the minimum — in 2021, the incidence rate is lower than the prevalence of pathology in Russia. The highest prevalence of obesity was noted in the age group of 15–17 years. The revealed high comorbidity for the main components of the metabolic syndrome in patients with 1–2 degrees of obesity indicates the need for early examination, correction and monitoring of key cardiometabolic risk factors in this patients group.

Keywords: obesity, prevalence of obesity, children, lipid and carbohydrate metabolism, dyslipidemia.

For citation: Kovarenko M.A., Kondyurina E.G., Zelenskaia V.V., Anokhina T.Yu., Pilipenko O.V., Likhonov A.V. Epidemiology of obesity in children and adolescents of the Novosibirsk Region in 2018–2022. Doctor.Ru. 2023;22(7):24–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-24-30

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение в детском возрасте является одной из актуальных проблем современной системы здравоохранения, затрагивающей многие страны, в том числе Российскую Федерацию. В России в структуре заболеваемости детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в 2018 году ожирение лидировало (общая заболеваемость — 32,1%, первичная — 25,2%) [1]. Распространенность ожирения в различных регионах страны зависит от пола и возраста детей, места проживания и имеет тенденцию к возрастанию [2, 3].

Хорошо известны негативное влияние детского ожирения на физическое и психосоциальное здоровье в краткосрочной перспективе, а также его долгосрочные риски [4]. Ожирение, дебютировавшее в детстве, часто сохраняется и прогрессирует во взрослом возрасте, увеличивая частоту сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [5]. Не вызывает сомнений, что их профилактика должна начинаться в детском возрасте с предупреждения и ранней диагностики избыточной массы тела.

В педиатрической практике влияние ожирения на возникновение, развитие и исход заболеваний, ассоциированных с ним, часто недооценивается. Длительное время осложнения, связанные с избыточной массой, считались нетипичными для детского возраста. Однако в современных исследованиях у детей и подростков с ожирением описаны сопутствующие состояния и заболевания, в т. ч. артериальная гипертензия, дислипидемия, стеатогепатоз, нарушенная толерантность к углеводам и сахарный диабет 2 типа, которые снижают качество жизни и ее продолжительность, прогрессируя во взрослом возрасте [6]. Это диктует необходимость своевременной диагностики факторов кардиоваскулярного риска у детей.

Артериальная гипертензия у детей и особенно подростков с ожирением является одним из ключевых компонентов метаболического синдрома [7], о чем достаточно хорошо осведомлены педиатры. Вместе с тем существует заблуждение, что другие его составляющие, включая нарушения углеводного и липидного обмена, в детском возрасте развиваются только при значительном избытке массы тела и редки у пациентов с ожирением 1–2-й степени.

Несмотря на очевидные клинические признаки, диагностика ожирения у детей не всегда проста, поскольку каждый используемый метод имеет свои ограничения. Согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям¹, в качестве основного диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений (Standard Deviation Score) индекса массы тела (SDS ИМТ). С учетом рекомендаций

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение у детей и подростков до 19 лет определяют как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела — от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ².

Однако у подростков, занимающихся спортом и имеющих хорошо развитую мышечную систему, использование ИМТ для оценки степени ожирения может приводить к гипердиагностике. Кроме того, важен не только сам факт избытка массы, но и характер распределения жировой ткани. Наибольшее внимание в клинической практике уделяют абдоминальному ожирению из-за его тесных корреляций с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом.

В последние годы для оценки количества и распределения жировой ткани проводят биоэлектрический импеданс-анализ, который доказал свою эффективность для скрининга висцерального ожирения у детей и подростков при использовании аппаратов экспертного класса [8–10].

Согласно существующим клиническим рекомендациям, всем детям с ожирением для скрининга осложнений рекомендованы исследование липидного профиля, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сочетании с ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (печени). Всем пациентам с ожирением старше 10 лет для выявления нарушений углеводного обмена рекомендовано проведение глюкозотолерантного теста с оценкой уровня глюкозы натощак и через 120 минут³.

Несмотря на актуальность ранней диагностики ожирения, педиатры первичного звена нередко игнорируют заболевание. Это связано как с объективными причинами, прежде всего сильной загруженностью врачей, особенно в период сезонных эпидемий респираторных инфекций, так и со сложившимися традициями, согласно которым диагноз ожирения в лечебном учреждении не устанавливают без осмотра эндокринолога.

Цель исследования: проанализировать распространенность ожирения у детей и подростков Новосибирской области за период 2018–2022 гг., оценить состояние липидного и углеводного обмена у детей с первичным ожирением 1–2-й степени без артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ статистических показателей по данным годовой отчетной формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», утвержденной приказом Росстата от 21.07.2016 г. № 355 (ред. от 24.12.2018 г.), у детей и подростков Новосибирской области, а также базы данных пациентов Городского центра эндокринных и обменных

¹ Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):67–83. DOI: 10.14341/probl12802

² WHO: Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 15.09.2023).

³ Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей»...

нарушений в ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 1» за 2018–2022 гг.

У детей, направленных в стационар с диагнозом «Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов — E66.0», при первичном обращении проведена оценка антропометрических параметров (роста и массы тела, ИМТ). Для измерения роста использован ростомер МСК-233 (с точностью до 0,1 см); массу тела определяли натошак, в легкой одежде, без обуви, на весах, встроенных в аппарат InBody 770 (с точностью до 0,1 кг). Расчет ИМТ и SDS ИМТ проводился с помощью программного обеспечения, разработанного ВОЗ: для детей до 5 лет включительно — Anthro WHO, для детей от 6 до 19 лет — AnthroPlus WHO. Артериальное давление измеряли на недоминантной конечности ртутным тонометром после 5-минутного отдыха в положении сидя.

Критерии включения в исследование: дети и подростки 6–17 лет с простым (конституционально-экзогенным) ожирением 1-й и 2-й степени, информированное согласие на участие в исследовании, подписанное законными представителями и детьми старше 15 лет.

Критерии исключения: пациенты с простым ожирением 3-й и более степени, вторичными формами ожирения, наследственными синдромами с ожирением, дети с ранее диагностированным сахарным диабетом, артериальной гипертензией, имевшие клинически значимые сопутствующие соматические заболевания, принимавшие гормональные препараты, гепатопротекторы, средства для снижения массы в течение 3 месяцев, предшествовавших обследованию.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 130 от 24.12.2020 г.).

Нами обследованы 178 пациентов, из них 24 не были включены в протокол в связи с определением у них критериев исключения или нежеланием родителей/пациента участвовать в исследовании. Таким образом, в итоге в него вошли 154 ребенка.

В рамках рутинного обследования с целью оценки компонентов метаболического синдрома проведено исследование показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов), углеводного обмена (глюкозы крови натошак, инсулина, индекса инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment (НОМА), перорального глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозы 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г). Триглицерид-глюкозный индекс (Triglyceride and Glucose Index, TyG) рассчитан как $Ln [\text{уровень триглицеридов натошак (мг/дл)} \times \text{уровень глюкозы плазмы натошак (мг/дл)} / 2]$, где Ln — логарифм.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентов. Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Переменные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распространенности ожирения по обращаемости проводился на основании годовой отчетной формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской орга-

низации». Такая форма составляется всеми медицинскими организациями, оказывающими амбулаторную медицинскую помощь. В организации с подразделениями для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях, где ведется только консультативный прием, заполняют соответствующие строки формы лишь в том случае, если в данной организации не только выявляются эти заболевания, но и осуществляется лечение пациентов, а также диспансерное наблюдение.

Форма составляется по данным обращаемости в медицинские организации на основании регистрации заболеваний в первичной учетной документации (форма N 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», форма N 025-1/у «Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», форма N 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения»).

Динамика распространенности ожирения среди детей и подростков Новосибирской области в 2018–2022 гг., по данным отчетной формы № 12, представлена в таблице 1.

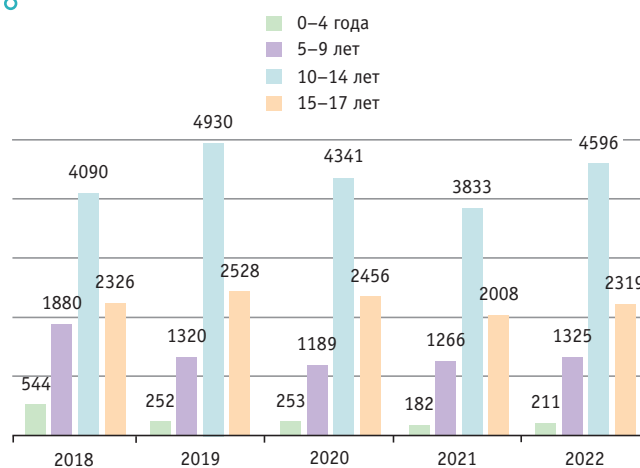
Отмечено увеличение абсолютного числа случаев ожирения у детей с возрастом, данные по частоте ожирения в различных возрастных группах представлены на рисунке 1.

Таблица 1. Динамика распространенности ожирения среди детей в возрасте до 14 лет включительно и подростков 15–17 лет в Новосибирской области в 2018–2022 гг., n (на 100 тыс. населения)

Table 1. Changes in obesity prevalence in children under 14 years old (inclusive) and adolescents of 15–17 years old in Novosibirsk Region in 2018–2022, n (per 100,000 people)

Годы	Всего	Дети до 14 лет включительно	Подростки 15–17 лет
2018	8840 (1556,6)	6514 (1318,2)	2326 (3153,7)
2019	9030 (1560,7)	6502 (1298,7)	2528 (3243,4)
2020	8239 (1404,6)	5783 (1145,6)	2456 (3004,1)
2021	7289 (1235,6)	5281 (1041,4)	2008 (2425,6)
2022	8451 (1426,7)	6132 (1201,9)	2319 (2822,5)

Рис. 1. Распространенность ожирения в разных возрастных группах, n
Fig. 1. Obesity prevalence in various age groups, n



По данным Городского центра эндокринных и обменных нарушений на базе ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 1», отсутствует устойчивая тенденция изменения числа пациентов, направленных по поводу ожирения, за период 2018–2022 гг. (рис. 2). Среди всех больных с ожирением детей с выраженной его степенью (3-й и 4-й) в 2018 г. было 41,7%, в 2019 г. — 41,9%, в 2020 г. — 64,6%, в 2021 г. — 44,4%, в 2022 г. — 42,2% (см. рис 2). Возрастание доли пациентов с выраженными степенями ожирения, госпитализированных в 2020 г., связано с уменьшением общего количества плановых госпитализа-

Рис. 2. Количество детей с ожирением 3–4-й степени среди всех направленных с ожирением в Городской центр эндокринных и обменных нарушений на базе ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 1», n

Fig. 2. Number of children with stage 3–4 obesity among all subjects with obesity referred to the City Centre for Endocrine and Metabolic Disorders located in the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region 'Children's City Clinical Hospital No. 1', n



ций, в основном за счет детей с ожирением 1-й и 2-й степени, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

С целью выявления ранних признаков метаболического синдрома обследованы 154 пациента, направленных с первичным ожирением 1–2-й степени (SDS ИМТ — 2,0–3,0), из них 80 (52%) мальчиков и 74 (48%) девочки. Возраст детей составил 12,6 [9,4; 14,8] года. Допубертатное развитие отмечено у 35 (22,7%) детей, пубертатное — у 119 (77,3%).

У всех пациентов отсутствовали указания на артериальную гипертензию в анамнезе, а за время госпитализации регистрировалось систолическое и диастолическое артериальное давление < 90-го перцентиля кривой распределения в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 2.

В исследовании распространённость нарушенной толерантности к глюкозе у детей с 1–2-й степенью ожирения составила 5,2% (у 6 пациентов — нарушенная гликемия натощак, у 2 — нарушенная толерантность к глюкозе, по результатам перорального глюкозотолерантного теста).

Изменения стандартного липидного профиля выявлены у 52 (33,8%) обследованных. У 10 (6,5%) детей изменения касались одного показателя, у 40 (26%) — двух, у 2 (1,3%) — трех показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отчетной формы № 12 в Новосибирской области за 2018–2022 гг., ожирение занимает лидирующее положение среди заболеваний эндокринной системы у детей и подростков, начиная с возрастной группы 5–9 лет и старше. Динамика распространённости в абсолютных значениях и на 100 тыс. соответствующего населения (см. табл. 1) свидетельствует о том, что в 2018 г. в Новосибирской области показатели были ниже среднероссийских (1618,6 на 100 тыс. детей до 14 лет включительно и 3523,6 на 100 тыс. подростков 15–17 лет соответственно) [11].

Максимальное число случаев ожирения среди детей и подростков как в абсолютном значении, так и на 100 тыс. соответствующего населения зарегистрировано в 2019 г., минимальное — в 2021 г. Вероятно, это связано с особенностями функционирования системы здравоохранения в условиях пандемии COVID-19, а не с истинным снижением заболеваемости. В этот период в Китае, Европе и США отмечено возрастание количества детей и подростков с ожирением по сравнению с таковым до пандемии, что является очевидным следствием снижения

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов, Me [Q1; Q3]
Table 2. Characteristics of examined patients, Me [Q1; Q3]

Параметр	Мальчики	Девочки	P
Возраст, годы	12,9 [10,2; 14,0]	13,2 [11,3; 15,7]	0,057
SDS индекса массы тела	2,43 [2,08; 2,88]	2,58 [2,19; 2,92]	0,761
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,7]	4,8 [4,1; 5,8]	0,865
Триглицериды, ммоль/л	1,37 [0,99; 1,89]	1,36 [1,21; 1,77]	0,491
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	0,806
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,0 [2,4; 3,9]	3,2 [2,8; 3,9]	0,182
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,2]	4,6 [4,0; 4,8]	0,054
Глюкоза через 120 мин после нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,8 [5,0; 6,4]	5,9 [4,9; 6,6]	0,879
Инсулин, мкЕд/мл	15,3 [9,9; 23,2]	17,3 [10,2; 26,1]	0,660
Homeostasis Model Assessment	3,06 [1,95; 5,22]	3,26 [1,99; 4,34]	0,980
Triglyceride and Glucose Index	8,11 [7,75; 8,74]	8,07 [7,92; 8,87]	0,281

физической активности, увеличения времени, проводимого за компьютером и смартфоном, изменения рациона питания и усиления семейного и индивидуального стресса [12–14].

Распространенность ожирения среди подростков более чем в 2 раза выше, чем у детей до 14 лет включительно, что соответствует общемировым трендам [6, 7]. Ключевыми факторами риска в этом возрасте становятся поведенческие особенности: неправильные пищевые привычки (употребление рафинированных продуктов, напитков с высоким содержанием сахара, злоупотребление снеками, частые пропуски приема пищи, большие порции, употребление недостаточного количества овощей), недостаточная физическая активность, увеличение времени, проведенного за компьютером или телефоном, депривация сна, воздействие микроокружения⁴.

В 2018–2022 гг. в регионе отмечено нарастание абсолютного числа случаев ожирения у детей с возрастом (см. рис. 1). Выявленная тенденция требует реализации программ профилактики ожирения задолго до начала пубертатного периода. Показано, что результаты терапевтических вмешательств тем лучше, чем раньше они начаты: наибольший эффект наблюдался у детей дошкольного и младшего школьного возраста, тогда как в период полового созревания эффективность программ профилактики избыточной массы минимальна [15].

Распространенность тяжелого ожирения среди детей возросла во многих странах с высоким уровнем дохода, хотя общие показатели частоты ожирения стабилизировались, однако остались высокими [16]. Дифференциация патологии по степени тяжести имеет существенное значение, поскольку детям и особенно подросткам с высокой степенью ожирения требуется специализированная терапия, но, по данным федеральной формы статистического наблюдения № 12, нет возможности выделять степень тяжести патологии.

Несомненный интерес с точки зрения возможностей терапевтического вмешательства представляют дети с небольшой степенью ожирения. К сожалению, в реальной педиатрической практике именно этим пациентам уделяется минимум времени, особенно при отсутствии видимых коморбидных заболеваний и состояний. Однако метаболически здоровое ожирение у детей определяют не по степени избытка массы тела, выраженной в SDS ИМТ, а на основании отсутствия традиционных кардиометаболических факторов риска [17]. К числу таких факторов относятся четыре основных: нарушенная толерантность к глюкозе/инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение [6]. Целью текущего исследования была оценка двух из этих факторов — дислипидемии и нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности.

Изменения двух и более параметров стандартного липидного профиля, позволяющие установить диагноз дислипидемии, были у 42 (27,3%) детей с 1-й и 2-й степенью ожирения. Распространенность нарушенной толерантности к глюкозе у детей с 1–2-й степенью ожирения составила 5,2% (см. табл. 2).

Оценка чувствительности к инсулину у детей и подростков с ожирением проводится по строгим показаниям и не рекомендуется в рутинной клинической практике⁵. Это связано в первую очередь с отсутствием единых отрезных точек для широко используемых суррогатных маркеров инсулинорезистентности. М. Keskin и соавт. (2005) рекомендовали в качестве маркера инсулинорезистентности у детей зна-

чение HOMA более 3,16 [18]. На основании предложенной точки отсечения в группу с инсулинорезистентностью отнесены 46 (29,9%) детей.

Другим способом суррогатной оценки инсулинорезистентности, согласующимся с концепцией липоглютокотоксичности, но лишенным недостатков, связанных с вариабельностью уровней инсулина, является измерение триглицерид-глюкозного индекса TyG. Для определения инсулинорезистентности и связанного с ней метаболического синдрома у детей европеоидной расы предложена точка отсечения 7,98 [19]. В проведенном исследовании превышение этого значения индекса TyG выявлено у 78 (50,6%) детей.

Поскольку инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома, это означает, что от трети до половины обследованных детей (в зависимости от использованного метода оценки) с ожирением 1–2-й степени попадают в группу риска или уже имеют отдельные компоненты метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение, являясь самым частым эндокринным нарушением у детей, во многом определяет статистические показатели раздела «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ». В динамике 2018–2022 гг. распространенность ожирения у детей и подростков в Новосибирской области не увеличилась, что, вероятно, связано с особенностями функционирования системы здравоохранения в условиях пандемии COVID-19, а также отсутствием пристального внимания к проблеме избыточной массы у детей у педиатров первичного звена.

В результате проведенного обследования показано, что среди детей с первичным ожирением даже небольших степеней (1–2-й) без артериальной гипертензии распространены другие факторы кардиометаболического риска: нарушения липидного обмена встречаются в 33,8% случаев, лабораторные признаки инсулинорезистентности, оцененные по индексам HOMA и TyG, — у 29,9% и 50,6% соответственно, а 5,2% детей уже имеют нарушения углеводного обмена.

Несмотря на необходимость комплекса исследований при выявлении любой степени ожирения, в амбулаторной педиатрической практике ожирение 1–2-й степени часто не расценивается как заболевание, не выносится в диагноз, поэтому рекомендованное обследование не проводится. Профилактика избыточной массы тела и ожирения у детей может обеспечивать преимущества для здоровья как в детском, так и во взрослом возрасте, а дошкольный период представляет собой окно возможностей для вмешательств с целью формирования здорового образа жизни.

Наиболее часто ожирение встречается у подростков 15–17 лет. Нарастание как абсолютного, так и относительного количества случаев ожирения с возрастом требует более раннего начала реализации программ профилактики избыточной массы тела для снижения заболеваемости и коморбидности.

Выявленная высокая коморбидность по основным компонентам метаболического синдрома у госпитализированных пациентов с 1–2-й степенью ожирения указывает на необходимость раннего обследования, коррекции и мониторинга ключевых кардиометаболических факторов риска в этой группе детей.

⁴ WHO: Obesity and overweight...

⁵ Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей»...

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Коваренко М.А. — обработка и систематизация материалов, анализ полученных данных, написание текста; Кондюрина Е.Г. — разработка концепции исследования, обсуждение результатов, утверждение рукописи для публикации; Зеленская В.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Анохина Т.Ю. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, обсуждение результатов; Пилипенко О.В. — сбор и обработка материалов; Лиханов А.В. — анализ полученных данных, обсуждение результатов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kovarenko, M.A. — processing and systematization of materials, data analysis, writing the text of the article; Kondyurina, E.G. — conception of the work, discussion of the results, approval of the manuscript for publication; Zelenskaia, V.V. — obtaining and processing of materials, data analysis; Anokhina, T.Yu. — obtaining and processing of materials, data analysis, discussion of the results; Pilipenko, O.V. — obtaining and processing of materials; Likhonov, A.V. — data analysis, discussion of the results.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 130 от 24.12.2020 г.

Информированное согласие на участие в исследовании подписывали законные представители всех пациентов, включенных в исследование. Дополнительно информированное согласие на участие в исследовании подписывали подростки 15 лет и старше.

The study was approved by the ethics committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Novosibirsk State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation, Minutes No. 130 dated 24.12.2020.

The informed consent for participation in the study was signed by all legal representatives of all study subjects. An additional informed consent was signed by subjects of 15+ years of age.

Об авторах / About the authors

Коваренко Маргарита Анатольевна / Kovarenko, M.A. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 3905-1170. <http://orcid.org/0000-0002-5012-0364>. E-mail: grun-wald@yandex.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна / Kondyurina, E.G. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 5302-6281. <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>. E-mail: condur@ngs.ru

Зеленская Вера Викторовна / Zelenskaia, V.V. — д. м. н., профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 9151-5099. <http://orcid.org/0000-0003-0344-9412>. E-mail: v.zelenskaya@mail.ru


Анохина Татьяна Юрьевна / Anokhina, T.Yu. — к. м. н., заместитель министра здравоохранения Новосибирской области, ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. E-mail: anochinaty@ngs.ru

Пилипенко Оксана Владимировна / Pilipenko, O.V. — руководитель Городского центра эндокринных и обменных нарушений ГБУЗ НСО «ДГКБ № 1», ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 5302-6281. <http://orcid.org/0000-0002-7958-0081>. E-mail: ovpilipenko123@yandex.ru

Лиханов Андрей Владимирович / Likhonov, A.V. — д. м. н., профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. E-mail: avlikhanov@ngs.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:376–89. Golubev N.A., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Zalevskaya O.V. Morbidity of children by diseases of the endocrine system, itania's diseases substance exchange within the national project of "Health" of the Russian Federation. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2019;3:376–89. (in Russian). DOI 10.24411/2312-2935-2019-10072
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. и др. Ожирение у подростков в России. Ожирение и метаболизм. 2006;3(4):30–4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A., Savel'eva L.V. et al. Obesity among adolescents in Russia. Obesity and Metabolism. 2006;3(4):30–4. (in Russian). DOI: 10.14341/2071-8713-5141
3. Конь И.Я., Коростелева М.М., Тутельян В.А., Батурич А.К. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(5):28–31. Kon I.Ya., Korosteleva M.M., Tutelyan V.A., Baturin A.K. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2014;93(5):28–31. (in Russian)
4. Jeebelle H., Kelly A.S., O'Malley G., Baur L.A. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351–65. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X
5. Simmonds M., Burch J., Llewellyn A., Griffiths C. et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol. Assess*. 2015;19(43):1–336. DOI: 10.3310/hta19430
6. Weihe P., Wehrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr. Obes. Rep*. 2019;8(4):472–9. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x
7. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Lontchi-Yimagou E., Nkeck J.R. et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2022;6(3):158–70. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00374-6
8. Новикова И.И., Шевкун И.Г., Гавриш С.М., Семенюхина М.В. и др. Сравнительная характеристика распространенности нарушений здоровья у школьников с нормальной и избыточной массой тела, включая ожирение. Санитарный врач. 2022;9:650–61.

- Novikova I.I., Shevkun I.G., Gavrish S.M., Semenikhina M.V. et al. Comparative characteristics of the prevalence of health disorders in respondents with normal and overweight, including obesity. *Sanitary Doctor*. 2022;9:650–61. (in Russian). DOI: 10.33920/med-08-2209-03
9. Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Кудлай Д.А., Олейник О.А. и др. Биоимпедансный анализ как перспективная скрининговая технология у детей. *Врач*. 2021;32(7):31–7. *Samoilova Yu.G., Podchinenova D.V., Kudlay D.A., Oleynik O.A. et al. Bioimpedance analysis as a promising screening technology in children. *Vrach*. 2021;32(7):31–7. (in Russian). DOI: 10.29296/25877305-2021-07-05*
 10. Самойлова Ю.Г., Коваренко М.А., Олейник О.А., Кудлай Д.А. и др. Коморбидные состояния при ожирении у детей и подростков и современные технологии их диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(6):105–12. *Samoilova Yu.G., Kovarenko M.A., Oleynik O.A., Kudlay D.A. et al. Comorbid conditions in obesity in children and adolescents and modern technologies of their diagnosis. *Pediatr. Zhurn. G.N. Speransky*. 2021;100(6):105–12. (in Russian)*
 11. Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Тюрина Е.М. Статистика ожирения у детей в Российской Федерации за 2014–2018 годы. *Менеджер здравоохранения*. 2020;4:37–42. *Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Tyurina E.M. Statistics of obesity in children in the Russian Federation for 2014–2018 years. *Manager Zdravoochraneniya*. 2020;4:37–42. (in Russian)*
 12. Woolford S.J., Sidell M., Li X., Else V. et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2021;326(14):1434–6. DOI: 10.1001/jama.2021.15036
 13. Jenssen B.P., Kelly M.K., Powell M., Bouchelle Z. et al. COVID-19 and changes in child obesity. *Pediatrics*. 2021;147(5):e2021050123. DOI: 10.1542/peds.2021-050123
 14. Lange S.J., Kompaniyets L., Freedman D.S., Kraus E.M. et al. Longitudinal trends in body mass index before and during the COVID-19 pandemic among persons aged 2–19 years — United States, 2018–2020. *Morb. Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1278–83. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037a3
 15. Foster B.A., Farragher J., Parker P., Sosa E.T. Treatment interventions for early childhood obesity: a systematic review. *Acad. Pediatr*. 2015;15(4):353–61. DOI: 10.1016/j.acap.2015.04.037
 16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
 17. Damanhoury S., Newton A.S., Rashid M., Hartling L. et al. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes. Rev*. 2018;19(11):1476–91. DOI: 10.1111/obr.12721
 18. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E. et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500–3. DOI: 10.1542/peds.2004-1921
 19. Calcaterra V., Montalbano C., de Silvestri A., Pelizzo G. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in a Caucasian pediatric population. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2019. Online ahead of print. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0024 

Поступила / Received: 07.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2023

Особенности пищевого поведения у детей и подростков с ожирением

О.В. Пересецкая¹ ✉, Л.В. Козлова²

¹ ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Смоленск

² ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница»; Россия, г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить современные взгляды на различные типы пищевого поведения (ПП) у детей и подростков и их роль в развитии ожирения.

Основные положения. В формировании ожирения играют роль факторы как наследственной предрасположенности, так и внешней среды, значительное место среди которых занимает ПП. Для исследования нарушений ПП используются различные опросники и шкалы, одним из валидизированных опросников является голландский опросник ПП (Dutch Eating Behavior Questionnaire — DEBQ), который позволяет одновременно оценить три основных типа ПП, что важно в диагностике ранних нарушений ПП, способствует коррекции выявленных расстройств и позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий. С учетом ограниченного количества лекарственных препаратов, разрешенных для лечения ожирения в детском и подростковом возрасте, важно знание особенностей ПП у пациентов с целью оптимизации траектории лечения.

Заключение. Во всех случаях лечение нарушений ПП должно включать полноценный глубокий детальный анализ ПП для понимания лежащих в основе этих нарушений факторов и стресса. Вмешательство следует подбирать индивидуально, при этом его целью должно быть восстановление нормального питания и ПП, а также улучшение качества жизни пациента.

Ключевые слова: ожирение, дети, подростки, пищевое поведение, голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire — DEBQ).

Для цитирования: Пересецкая О.В., Козлова Л.В. Особенности пищевого поведения у детей и подростков с ожирением. Доктор.Ру. 2023;22(7):31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-31-36

Features of Eating Behavior in Obese Children and Adolescents

O.V. Peresetskaya¹ ✉, L.V. Kozlova²

¹ Smolensk State Medical University; 28 Krupskaya Str., Smolensk, Russian Federation 214019

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital; 30B Konev Str., Smolensk, Russian Federation 214019

ABSTRACT

Aim. To present modern views on various types of eating behavior in children and adolescents and their role in the development of obesity.

Key points. Both hereditary predisposition factors and environmental factors play a role in the formation of obesity, among which eating behavior (PP) plays a significant role. Various questionnaires and scales are used to study PP disorders, one of the validated questionnaires is the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), which plays an important role in clinical practice, it allows you to simultaneously evaluate three main types of PP, which is important in the diagnosis of early PP disorders and contributes to the correction of identified disorders, as well as it allows to increase the effectiveness of therapeutic and preventive measures.

It is also an urgent issue, especially given the limited number of medications allowed for the treatment of obesity in childhood and adolescence, is the search for approaches that can effectively treat obesity, especially in the long term, and therefore it is necessary to rely, inter alia, on knowledge of the peculiarities of eating behavior in patients in order to optimize the trajectory of treatment.

Conclusion. In all cases, treatment of PP disorders should include a full, in-depth, detailed analysis of PP to understand the underlying factors and stress. Interventions should be tailored to each case, with the goal of restoring normal nutrition and nutritional intake and improving the patient's quality of life.

Keywords: obesity, children, adolescents, eating behavior, Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ).

For citation: Peresetskaya O.V., Kozlova L.V. Features of eating behavior in obese children and adolescents. Doctor.Ru. 2023;22(7):31–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-31-36

ВВЕДЕНИЕ

Одной из глобальных медико-социальных проблем является ожирение, признанное неинфекционной эпидемией. Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [1]. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение хроническим заболеванием, которое требует пожизненного лечения и неуклонно прогрессирует при его отсутствии. Распространенность ожирения неуклонно растет как среди взрослых, так и среди детей.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей в различных регионах России была изучена в мультицентровом исследовании, включавшем более 5 тыс. детей в возрасте 5, 10 и 15 лет, проживающих в Астрахани, Екатеринбурге, Красноярске, Санкт-Петербурге и Самаре. По его результатам, частота избыточной массы тела и ожирения у обследованных детей в среднем составила 19,9 и 5,6% соответственно и не зависела от региона проживания. При этом максимальная распространенность избыточной массы тела и ожирения у мальчиков выявлена в 10 лет, а у девочек — в 5 и 10 лет соответственно. Минимальная

✉ Пересецкая Ольга Владимировна / Peresetskaya, O.V. — E-mail: olga_perec@inbox.ru



распространенность избыточной массы тела и ожирения у мальчиков и девочек зарегистрирована в 15 лет [2].

Подобные результаты получили и Л.С. Намазова-Баранова и соавт. при оценке физического развития 2540 учащихся образовательных учреждений в возрасте 11 и 15 лет в разных регионах РФ. Авторы отметили, что в группе мальчиков 11 лет ожирение встречается в 2 раза чаще, чем среди 15-летних, а среди 11-летних девочек ожирение регистрировалось в 3 раза чаще, чем в 15 лет. Были выявлены и региональные особенности: наибольшее число детей с ожирением в России зафиксировано среди мальчиков 11 лет в Дальневосточном федеральном округе (21,43%), а среди девочек этой возрастной группы — в Республике Крым (13,04%) [3].

Общеизвестно, что в формировании ожирения играют роль факторы как наследственной предрасположенности, так и внешней среды. Среди генетических факторов, интенсивно изучаемых в последнее десятилетие, основное значение имеют гены, продукты экспрессии которых задействованы в ключевых механизмах обмена веществ, а также гены-регуляторы аппетита и вкусовых предпочтений, гены-регуляторы инсулинорезистентности и секреции лептина [4, 5]. Факторы внешней среды очень разнообразны: социальные, пищевые, психологические, поведенческие. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в вопросах изучения проблемы ожирения в детском и подростковом возрасте, ряд аспектов, таких как социальные детерминанты, психосоциальные влияния, изменения пищевого поведения (ПП), остаются до конца не выясненными.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПП состоит из сложного комплекса реакций, включающих эмоциональное отношение к пище, пищевые привычки и стереотипы, восприятие собственного тела и его реакций. Нарушение ПП влияет на физическое и ментальное состояние человека и приводит к стойким изменениям физиологических механизмов регулирования базовых потребностей [6, 7].

Употребление пищи является не только базовой потребностью, но и важным социокультурным компонентом: это способ получения удовольствия и снижения стресса, средство коммуникации, проявление отношения к собственной внешности; на питание влияют окружение, религия, культурные, этнические, экономические особенности, маркетинг и реклама [7].

Преимущественно описывают три основные причины возникновения клинических форм нарушений ПП:

- биологические — нарушение в системе физиологического контроля голода и насыщения, генетическая предрасположенность;
- психологические — влияние семьи и внутренние конфликты;
- социальные — влияние окружающей среды: ожидания, подражания, в частности диеты [8, 9].

Пищевая потребность, будучи чисто биологической по своей природе у животных, у человека используется не только для физиологических целей, но и для удовлетворения ряда социальных и психологических потребностей. Адекватной формой ПП считается прием пищи с целью удовлетворения потребности в питательных веществах, когда еда является средством поддержания энергетического и пластического гомеостаза организма [10]. Прием пищи может быть также средством разрядки эмоционального напряжения, компенсации неудовлетворенных потребностей, получения наслаждения, самоутверждения, средством общения и поддержания определенных культурных традиций. ПП включает как нормальные пище-

вые паттерны (гармоничное ПП), так и эпизодические пищевые расстройства и, наконец, патологическое ПП [11].

Имеется несколько подходов к классификации нарушений ПП. В МКБ-10 расстройства приема пищи рассматриваются в разделе «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами». Данная классификация используется в психиатрической практике. Наиболее распространены расстройства, связанные со страхом прибавки массы тела и желанием похудеть — нервная анорексия и нервная булимия. Но в практике психологов, эндокринологов чаще используется другая классификация нарушений ПП, а по сути стиля питания, согласно которой основными типами нарушения ПП являются экстернальное, эмоциогенное и ограниченное. Некоторые авторы выделяют также следующие синдромы: патологический голод, нерегулярный прием пищи и частые перекусы, углеводная жажда, предменструальная дисфагия, а также индивидуальные вкусовые пристрастия [12].

Проблема нарушений ПП была выявлена во второй половине XX в. [13] и изучалась вначале преимущественно у взрослых. Совершенно справедливо Я.В. Гириш и соавт. подчеркивают, что «только в прошлом веке ожирение и компульсивное переедание начали причислять к патологическим состояниям и ассоциировать с целым рядом болезней» [14].

Убедительные данные, полученные при изучении ПП у взрослых, позволили использовать их в стратегиях лечения ожирения. Изучение особенностей ПП в детской популяции началось сравнительно недавно, что, возможно, связано с отсутствием валидации применяемых опросников типов ПП [14, 15]. Заслуживает внимания трехэтапный подход к диагностике нарушений ПП, предложенный Европейской группой по изучению детского ожирения и Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства Великобритании, который включает скрининг, углубленное обследование с использованием стандартизованных опросников и оценочных шкал, обследование специально подготовленным психологом [16].

Скрининговое обследование проводится педиатром для получения точного представления о проблемах ребенка и его семьи. Часть детей с ожирением не имеет выраженных психологических проблем и нарушений ПП, имеют хорошее качество жизни, в связи с чем не нуждаются в дополнительной психологической помощи. Эту группу пациентов можно выделить уже на этапе скрининга при использовании многоуровневого подхода к диагностике нарушений ПП.

С целью ранней диагностики нарушений ПП используют 5 вопросов, помогающих выявить известные психологические модели, лежащие в основе беспорядочной еды у детей. Если на один из вопросов получен положительный ответ, необходимо перейти к углубленному обследованию с использованием стандартизованных опросников с оценочными шкалами. Оценочные шкалы рассматриваются в качестве «золотого стандарта» для мониторинга пациентов с потенциальными проблемами психического здоровья путем опроса родителей и детей старше 8 лет. Обследование получается достаточно объемным по времени, поэтому предложено применять по одному опроснику для родителей и детей. Это могут быть голландский опросник ПП (Dutch Eating Behavior Questionnaire — DEBQ), в том числе его версия для детей, опросник сильных и слабых особенностей ребенка (SDQ), родительский опросник Ахенбаха (CBCL), считающийся наиболее эффективным, т.к. позволяет проверить несколько моделей сразу [16, 17].

DEBQ играет важную роль в клинической практике, он помогает одновременно оценить три основных типа ПП,

что очень важно в диагностике ранних нарушений ПП и способствует коррекции выявленных расстройств, позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий. DEBQ включает 33 пункта, разделенных на три отдельные шкалы:

1) шкалу эмоционального ПП, содержащую 13 вопросов, например: «Возникает ли у вас желание есть, когда вы раздражены?»;

2) шкалу экстерналичного ПП, содержащую 10 вопросов, например: «Едите ли вы больше обычного, когда видите, как другие едят?»;

3) шкалу ограничительного (рестриктивного) ПП, содержащую 10 вопросов, например: «Едите ли вы намеренно меньше, чтобы ваш вес не увеличивался?».

В современной оригинальной версии за положительные ответы на все вопросы начисляются баллы, за исключением вопроса № 21, в котором за положительный ответ баллы не начисляются («Трудно ли вам сдерживать аппетит, когда вы видите вкусную пищу?»). В этой версии используется шкала, в которой ответы даются в формате от «1 балл — редко» до «5 баллов — очень часто». Данный опросник имеет высокий уровень валидности и воспроизводимости. Его применение у пациентов с ожирением или нарушениями ПП помогает определить преобладающий характер ПП и облегчить выбор терапевтического подхода. Правильная интерпретация результатов DEBQ в дополнение к клиническому интервью может позволить добиться более индивидуализированного терапевтического подхода у конкретного пациента [18]. Несмотря на это, в реальной клинической практике, особенно у детей, до настоящего времени опросник используется достаточно редко.

При выявлении психологических проблем или нарушений ПП необходимо обследование специально подготовленным психологом, желательно со стажировкой в данной области и владением методами семейной психотерапии (в связи с тем, что родители также часто имеют проблемы или требуют поддержки в вопросах воспитания).

Рассмотрим варианты нарушений ПП.

При **эмоциогенном ПП**, или гиперфагической реакции на стресс, эмоциональном переедании, которое встречается у 60% больных ожирением, стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт — человек ест не потому, что голоден, а потому что неспокоен, тревожен, у него плохое настроение, он удручен, раздражителен, обижен, он заедает свои горести и несчастья. Причиной переедания могут быть как отрицательные, так и положительные эмоции. Данный вид нарушения может соответствовать рубрике F50.4 в МКБ-10 — «психогенное переедание (гиперфагическая реакция на стресс)». Эмоциогенное ПП может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное ПП) либо перееданием с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды) [12].

Компульсивное ПП клинически проявляется четко очерченными во времени приступами переедания, часто без чувства голода, которые не длятся более 2 ч (встречается в популяции тучных людей в 25–30% случаев). Во время приступа компульсивного приема пищи больной ест очевидно больше обычного и быстрее обычного. Потеря самоконтроля за приемом пищи — важный диагностический признак компульсивной еды. Булимический эпизод прерывается самопроизвольно, как правило, из-за избыточного переполнения желудка; иногда из-за прихода посторонних, т.к. больные, стесняясь приступов, тщательно их скрывают.

Диагностические критерии компульсивного ПП вошли в классификацию DSM-IV, оно расценивается специалистами как одно из самых сложных заболеваний в плане диагностики и терапии. Данный вид ПП встречается у подростков, регистрируется редко.

Синдром ночной еды, по данным различных исследований, встречается реже [7, 14]. Среди больных ожирением его распространенность достигает 9–10%. Он проявляется клинической триадой симптомов: утренняя анорексия, вечерняя и ночная булимия, нарушения сна. Чаще всего этот синдром встречается у тучных женщин, склонных к депрессии. Пациенты с синдромом ночной еды, как правило, не принимают пищу всю первую половину дня, утром их аппетит снижен, даже вид пищи может вызывать отвращение, а попытка поесть насильно может вызвать тошноту. Во вторую половину дня аппетит значительно возрастает, к вечеру они чувствуют сильный голод, который приводит к значительному перееданию. Первые проявления синдрома ночной еды в виде повышения аппетита в вечерние часы можно выявить уже у детей, в том числе младших школьников, однако в рутинной клинической практике не всегда на это обращают внимание. По мнению Т.Г. Вознесенской, синдром ночной еды при ожирении можно отнести к варианту онтогенетической психофизиологической незрелости [7].

Необходимо отметить, что люди с нормальной массой тела также могут иметь эмоциогенный тип ПП [19], но при наличии предрасположенности к ожирению этот тип ПП может стать для них серьезной проблемой. Более половины (57,3%) взрослых, имеющих избыточную массу тела и/или страдающих ожирением, демонстрируют именно эмоциогенный тип ПП [20, 21]. По сравнению с людьми с нормальным типом ПП, лица, склонные к эмоциогенному перееданию, употребляют значительно большее количество сладкой и жирной высококалорийной пищи, чаще перекусывают между приемами пищи и более подвержены перееданиям под воздействием стрессовых факторов [22]. Тенденция переедать в ответ на стресс или негативные эмоции является атипичной. При типичной реакции на стресс у человека, напротив, снижается аппетит, поскольку физиологические эффекты, вызванные активацией симпатической нервной системы, имитируют состояние насыщения [23].

Экстерналичный тип ПП также связан с перееданием, когда наблюдается повышенная реакция человека не на внутренние стимулы к приему пищи, а на внешние, такие как вид или запах еды. При данном типе ПП голод возникает не в результате ответа на сигналы организма — опорожнения желудка, изменение концентрации адипокинов, независимо от интервалов приема пищи, а каждый раз, когда человек видит привлекательную внешне и доступную еду [24].

Исследования показали, что экстерналичное питание, связанное с увеличением потребления калорий в диапазоне от нескольких дней до 1 мес, встречается достаточно часто (до 17%) у женщин с нормальной массой тела [25]. Развитие экстерналичного ПП положительно коррелирует с индексом массы тела, полом [26], повышенным потреблением сладкой пищи и развитием ожирения у детей [27] и взрослых [28].

Ограничительный тип ПП проявляется строгим ограничением калорийности и частоты приемов пищи, бессистемностью запретов, стремлением следовать диетам, при этом периоды ограничений могут чередоваться с компульсивным перееданием и повторным увеличением массы тела. Ограничения в питании вызывают негативные эмоции: раздражительность, утомляемость, агрессивность, тревожность [29].

Данный тип, по мнению F. Johnson и соавт., находится под когнитивным, а не под физиологическим контролем [30]. Хотя ограничительное ПП тесно связано с диетой, они не эквивалентны главным образом потому, что ограничительное ПП в большей мере относится к намерению соблюдать диету, а не к фактическому ее соблюдению. Тем не менее этот тип ПП часто ассоциируется с ограничением общего потребления энергии организмом, в том числе путем соблюдения диеты, а также с возможным растремением переживания в результате потери когнитивного самоконтроля [31]. У подростков с ограничительным типом ПП выявляется тенденция часто пропускать утренний прием пищи [32, 33].

Когнитивная саморегуляция считается ресурсом, который уменьшается в течение дня [34]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что прием пищи в конце дня обеспечивает меньшее чувство насыщения, чем утренний прием пищи [35]. Таким образом, можно сделать вывод, что лица с когнитивно-контролируемым ПП более подвержены переяданию вечером, чем днем.

Эмоциональная нестабильность, возникающая во время применения строгих диет, получила название **диетической депрессии**. Диетическая депрессия приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты, новому интенсивному набору массы тела и рецидиву заболевания. После таких эпизодов у пациентов формируются чувство вины, снижение самооценки, неверие в возможность излечения. Больные ожирением с эмоциогенным ПП при применении изолированной диетотерапии в 100% случаев испытывают симптомы диетической депрессии той или иной степени выраженности. Важно знать, что у пациентов даже без выраженных расстройств ПП они впервые могут возникнуть на фоне диетотерапии, сопровождаться ощутимым эмоциональным дискомфортом и привести к отказу от терапии [12].

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что представленность различных типов ПП в детской популяции отличается от взрослой и ПП у детей не является константой, а изменяется с возрастом [36, 37]. Патологические кластеры сочетания различных аспектов ПП формировались в группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением в отличие от детей с нормальной массой тела.

Так, среди детей допубертатного возраста исследователи отмечают преобладание экстерналичного типа нарушения ПП [10]. В отличие от здоровых детей, пациенты дошкольного возраста с избыточной массой тела, ожирением имеют более низкое чувство сытости, повышенный интерес к пище и повышенный аппетит на фоне эмоций [38].

У детей младшей возрастной группы зарегистрирован критический возраст начала изменений ПП — 5 лет. Именно в этом возрасте возникают значимые изменения ПП, ведущие к переяданию, дальнейшему набору веса и требующие своевременной коррекции. Для детей старшей возрастной группы (13–18 лет) с нормальной массой тела характерен внешний тип ПП, для группы с избыточной массой тела и ожирением — ограничительное ПП. Выявлено, что с возрастом детей укрепляется связь экстерналичного типа ПП с избыточной массой тела. В большей степени данное утверждение имеет значение в группе подростков. Роль эмоциогенного типа ПП в детской возрастной группе в настоящее время требует уточнения. Наиболее типичным для пациентов всех возрастных групп с ожирением (1/3) явилось комбинированное ПП. В средней возрастной группе (8–12 лет) преобладало сочетание экстерналичного и ограничительного ПП,

а подростковый возраст характеризовался комбинацией эмоциогенного и ограничительного типов ПП. Отмечена тенденция — частота комбинированных форм в возрастных подгруппах возрастала по мере увеличения массы тела [14].

Независимыми группами исследователей показано, что наиболее распространенными формами нарушения ПП у подростков с ожирением являлись ограничительное и экстерналичное ПП [39, 40]. При этом, по мнению Н.Н. Миняйловой и соавт., «складывается впечатление, что дети/подростки с избыточным весом переоценивают свое ПП в плане ограничения (возможно, невольно искажают данные опросников) и желаемое выдают за действительное, что подтверждает определение «неэффективного ограничительного ПП», отсутствие правильного пищевого стереотипа дополнительно характеризует своеобразный психоэмоциональный облик пациентов с избыточным жиротложением и дает вероятное объяснение низкой комплаентности в терапии ожирения у детей и подростков» [40].

При анализе молекулярных маркеров предрасположенности к ожирению по генам лептин-грелиновой системы обнаружена ассоциация варианта *rs1137100* гена *LEPR*, но не вариантов генов лептина, грелина и нейропептида Y с риском развития ожирения у подростков. Установлено, что локус *rs2167270* гена *LEP* ассоциирован с ПП подростков по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ, а варианты *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* — с таким по шкале «Ограничительного ПП» опросника DEBQ [41].

Весьма интересными являются данные И.Л. Никитиной и соавт. [42] о встречаемости у детей 9–17 лет с избытком массы тела, первичным экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела с сопоставимой частотой различных типов ПП. У детей с избытком массы тела и ожирением с несколько большей частотой встречался ограничительный тип нарушения ПП. Неожиданными оказались данные о значимо более высокой представленности экстерналичного ПП у детей с нормальной массой тела. Эмоциогенный тип ПП наиболее редко встречался в обеих группах. Данный факт исследователи связали с нетипичностью более тяжелого расстройства ПП для детского возраста.

С практической точки зрения интересны данные А.А. Звягина и соавт. о преобладании у детей при ожирении I и IV степени экстерналичного типа ПП, однако для других степеней ожирения такой закономерности не отмечалось. Этими же исследователями изучена зависимость типов ПП от осложнений ожирения (дислипидемия, жировая гепатоз), при этом выявлено значимое преобладание эмоциогенного и экстерналичного типов ПП, у 20% детей отмечалось сочетанные варианты нарушений ПП [43].

Влияет на тип ПП в детской популяции и место проживания ребенка. Так, Т.А. Юдицкой и соавт. установлено, что нарушения ПП с риском развития ожирения в большей степени характерны для детей, живущих в районах (селах), в сравнении с городскими детьми, несмотря на то, что у детей, проживающих в области, более низкая частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения [44].

ПП является потенциально модифицируемой причиной, приводящей к развитию ожирения. Паттерны ПП закладываются в детстве и сохраняются в течение всей жизни. На формирование пищевых привычек влияет окружение ребенка: родители, сверстники, социально-экономические возможности семьи, а также средства массовой информации, которые создают образ социально приемлемого внешнего вида и образа жизни, который может меняться даже в течение нескольких десятилетий [45].

Стремление к социально одобряемому внешнему виду, несоответствие «идеалу» или «норме», буллинг среди сверстников вызывают стресс, который в дальнейшем ребенок или подросток может пытаться нивелировать известным способом — приятными ощущениями, связанными с употреблением пищи. Нерациональное ограничение в питании с целью снижения массы тела часто способствует компульсивному перееданию и увеличению массы тела, что в свою очередь вызывает чувство вины и формирует порочный круг патологического ПП, которое может сочетать в себе компоненты эмоционального, экстернального и ограничительного видов [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, во всех случаях лечение нарушений ПП должно включать полноценный глубокий детальный анализ ПП для понимания лежащих в основе этих нарушений факторов и стресса. Вмешательство следует подбирать индивидуально в каждом случае, при этом его целью должно быть восстановление нормального питания и ПП [47], а также улучшение качества жизни пациента. Для этого также целесообразно проводить скрининг на предмет нали-

чия сопутствующих психических расстройств, таких как тревога и депрессия, которые нередко регистрируются у детей и подростков с ожирением, и при необходимости проводить их адекватную коррекцию.

Анализ представленных литературных источников позволяет считать разработку индивидуализированных программ немедикаментозной коррекции массы тела с использованием данных, полученных при изучении нарушений ПП у детей и подростков, одним из приоритетных направлений в терапии ожирения, особенно с учетом ограниченности арсенала лекарственных средств в этой возрастной когорте. Подобные программы должны учитывать пищевые пристрастия и особенности питания пациента, его психоэмоциональное состояние, т.к. без учета специфики ПП невозможно построить адекватную схему терапии и добиться длительного клинического эффекта. Особо следует подчеркнуть, что необходимо начинать терапию с постепенного исправления нарушенного ПП. Именно в этом случае можно достигнуть долговременного результата, который напрямую связан с тем, насколько привычным станет для пациента новый, правильный стиль питания и физической активности.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пересецкая О.В. — разработка дизайна статьи, поиск и анализ литературных данных, написание текста статьи; Козлова Л.В. — утверждение дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Peresetskaya, O.V. — article design development, search and analysis of literary data, writing the text of the article; Kozlova, L.V. — approval of the design of the article, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.


Об авторах / About the authors

Пересецкая Ольга Владимировна / Peresetskaya, O.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 4001-6486. <https://orcid.org/0000-0003-4820-9658>. E-mail: olga_perec@inbox.ru

Козлова Людмила Вячеславовна / Kozlova, L.V. — д. м. н., профессор, профессор-консультант ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30В г. eLIBRARY.RU SPIN: 2139-9395. <https://orcid.org/0000-0003-0625-2877>. E-mail: milkozlova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):67–83. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». Problems of Endocrinology. 2021;67(5):67–83. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12802
2. Конь И.Я., Коростелева М.М., Тутельян В.А. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(5):28–31. Кон И.Я., Korosteleva M.M., Tutelyan V.A. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. Pediatrics named after G.N. Speransky. 2014;93(5):28–31. (in Russian).
3. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. Педиатрическая фармакология. 2018;15(4):333–342. Namazova-Baranova L.S., Yeletskaia K.A., Kaytukova E.V., Makarova S.G. Evaluation of the physical development of children of secondary school age: an analysis of the results of a cross-sectional study. Pediatric pharmacology. 2018;15(4):333–342. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v15i4.1948
4. Ковтун О.П., Устюжанина М.А./ Молекулярно-генетические основы формирования ожирения и связанных с ним заболеваний у детей. Медицинская наука и образование Урала. 2018;(1):48–54. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Molecular genetic foundations of the formation of obesity and related diseases in children. Medical science and education of the Urals. 2018;(1):48–54. (in Russian).
5. Valladares M., Obregón A.M., Weisstaub G. et al. Association between feeding behavior, and genetic polymorphism of leptin and its receptor in obese Chilean children. Nutr. Hosp. 2015;31(3):1044–1051. DOI: 10.3305/nh.2015.31.3.8049
6. Dos Santos Rocha A., de Cássia Ribeiro-Silva R., Nunes de Oliveira Costa G. et al. Food consumption as a modifier of the association between LEPR gene variants and excess body weight in children and adolescents: a study of the SCAALA cohort. Nutrients. 2018;10(8):1117. DOI: 10.3390/nu10081117
7. Вознесенская Т.Г. Расстройств пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004;1(2):2–6. Voznesenskaya T.G. Eating disorders in obesity and their correction. Obesity and metabolism. 2004;1(2):2–6. (in Russian). DOI: 10.14341/2071-8713-4893
8. Hornberger L.L., Lane M.A., Committee on Adolescence. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents Pediatrics. 2021;147:e2020040279. DOI: 10.1542/peds.2020-040279
9. Гладышев О.А. Нервная анорексия: механизмы формирования и типология. Евразийский Союз Ученых. 2015;(1–2):29–30. Gladyshev O.A. Anorexia nervosa: mechanisms of formation and typology. Eurasian Union of Scientists. 2015;(1–2):29–30. (in Russian).
10. Rankin J., Matthews L., Cobley S. et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. Adolescent Health, Medicine and Therapeutics. 2016;7:125–146. DOI: 10.2147/AHMT.S101631

11. Малкина-Пых И.Г. Исследование влияния индивидуально-психологических характеристик на результаты коррекции пищевого поведения и алиментарного ожирения. *Сибирский психологический журнал*. 2008;(30):90–94. Malkina-Pykh I. G. Investigation of the influence of individual psychological characteristics on the results of correction of eating behavior and alimentary obesity. *Siberian Psychological Journal*. 2008;(30):90–94.
12. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Голубкина Ю.Ю. и др. Коррекция пищевого поведения у пациентов с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):51–59. Fadeeva M.I., Savelyeva L.V., Golubkina Yu.Yu. et al. Correction of eating disorders in obese patients. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):51–59. (in Russian). DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12005
13. Stunkard A.J., Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J. Psychosom. Res.* 1985;29(1):71–83. DOI: 10.1016/0022-3999(85)90010-8
14. Гириш Я.В., Юдицкая Т.А. Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):21–30. Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A. Comparative analysis of the eating behavior of children of different age groups. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):21–30. (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-21-30
15. Захарченко В.М., Новикова В.П., Успенский Ю.П. и др. Пищевое поведение у детей школьного возраста и влияющие на него факторы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. 2009;(4):268–273. Zakharchenko V.M., Novikova V.P., Uspensky Yu.P. et al. Eating behavior in school-age children and factors influencing it. *Bulletin of St. Petersburg University. Series 11: Medicine*. 2009;(4):268–273. (in Russian).
16. Braet C., O'Malley G., Weghuber D. et al. The assessment of eating behaviour in children who are obese: a psychological approach. A position paper from the European childhood obesity group. *Obesity Facts*. 2014;7(3):153–164. DOI: 10.1159/000362391
17. Legler J., Hamers T., M. van Eck van der Sluijs-van de Bor M. et al. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6 Suppl):9335–19385. DOI: 10.3945/ajcn.110.001669
18. Brunault P., Rabemampianina I., Apfeldorfer G. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire: further psychometric validation and clinical implications of the French version in normal weight and obese persons. *Presse Med.* 2015;44(12 Pt 1):363–372. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.03.028
19. Konttinen H., Männistö S., Sarlio-Lähteenkorva S. et al. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite*. 2010;54(3):473–479. DOI: 10.1016/j.appet.2010.01.014
20. van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(6):35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x
21. Ozier A.D., Kendrick O.W., Leeper J.D. et al. Overweight and obesity are associated with emotion- and stress-related eating as measured by the eating and appraisal due to emotions and stress questionnaire. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008;108(1):49–56. DOI: 10.1016/j.jada.2007.10.011
22. Camilleri G.M., Méjean C., Kesse-Guyot E. et al. The associations between emotional eating and consumption of energy-dense snack foods are modified by sex and depressive symptomatology. *J. Nutr.* 2014;144(8):1264–1273. DOI: 10.3945/jn.114.193177
23. Gold P.W., Chrousos G.P. Organisation of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression. High vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry*. 2002;7(3):254–275. DOI: 10.1038/sj.mp.4001032
24. Vandeweghe L., Verbeke S., Vervoort L. et al. Reward sensitivity and body weight: the intervening role of food responsive behavior and external eating. *Appetite*. 2017;112:150–156. DOI: 10.1016/j.appet.2017.01.014
25. Anschutz D.J., Van Strien T., Van De Ven M.O., Engels R.C. Eating styles and energy intake in young women. *Appetite*. 2009;53(1):119–122. DOI: 10.1016/j.appet.2009.03.016
26. Wardle J., Marsland L., Sheik Y. et al. Eating style and eating behaviour in adolescents. *Appetite*. 1992;18(3):167–183. DOI: 10.1016/0195-6663(92)90195-c
27. Braet C., Van Strien T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children. *Behav. Res. Ther.* 1997;35(9):863–873. DOI: 10.1016/s0005-7967(97)00045-4
28. Bongers P., van de Giessen E., Roefs A. et al. Being impulsive and obese increases susceptibility to speeded detection of high-calorie foods. *Health Psychol.* 2015;34(6):677–685. DOI: 10.1037/hea0000167
29. Cena H., Stanford F.C., Ochner L. et al. Association of a history of childhood-onset obesity and dieting with eating disorders. *J. Eating Dis.* 2017;25:216–229. DOI: 10.1080/10640266.2017.1279905
30. Johnson F., Pratt M., Wardle J. Dietary restraint and self-regulation in eating behavior. *Int. J. Obes.* 2012;36(5):665–674. DOI: 10.1038/ijo.2011.156
31. Olea Lopez A.L., Johnson L. Associations between restrained eating and the size and frequency of overall intake, meal, snack and drink occasions in the UK Adult National Diet and Nutrition Survey. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156320. DOI: 10.1371/journal.pone.0156320
32. Lattimore P.J., Halford J.C.G. Adolescence and the diet-dieting disparity: healthy food choice or risky health behaviour? *Br. J. Health Psychol.* 2003;8(Pt 4):451–463. DOI: 10.1348/135910703770238301
33. Timlin M.T., Pereira M.A., Story M., Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics*. 2008;121(3):638–645. DOI: 10.1542/peds.2007-1035
34. Boland W.A., Connell P.M., Vallen B. Time of day effects on the regulation of food consumption after activation of health goals. *Appetite*. 2013;70:47–52. DOI: 10.1016/j.appet.2013.06.085
35. de Castro J.M. The time of day of food intake influences overall intake in humans. *J. Nutr.* 2004;134(1):104–111. DOI: 10.1093/jn/134.1.104
36. Binkin N., Spinelli A., Baglio G. What is common becomes normal: the effect of obesity prevalence on maternal perception. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013;23(5):410–416. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.09.006
37. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г. и др. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;(6):91–97. Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Surkov A.G. et al. Obesity in preschool children: metabolic features. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;(6):91–97. (in Russian).
38. Юдицкая Т.А., Гириш Я.В. Пищевое поведение у детей дошкольного возраста с различной массой тела. *Вопросы диетологии*. 2016;6(1):33–39. Yuditskaya T.A., Girsh Ya.V. Eating behaviour in preschool children with various body weight. *Voprosy dietologii*. 2016;6(1):33–39. (in Russian).
39. Гириш Я.В., Герасимчик О.А., Юдицкая Т.А. Типы пищевого поведения у подростков с различной массой тела. Системная интеграция в здравоохранении. 2014;(1):22–28. Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A., Yuditskaya T.A. Types of eating behavior in adolescents with different body weight. System integration in healthcare. 2014;(1):22–28. (in Russian).
40. Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Шижкова Ю.Н. и др. Особенности и формы нарушения пищевого поведения у подростков с избыточным жиротложением. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017;69(2):8–13. Mnyaylova N.N., Rovda Yu.I., Shishkova Yu.N. et al. Features and forms of eating disorders in adolescents with excessive fat deposition. *Mother and child in Kuzbass*. 2017;69(2):8–13. (in Russian).
41. Кочетова О.В., Шангареева З.А., Викторова Т.В. и др. Ассоциация вариантов генов LEP rs2167270, LEPR rs1137100, GHRL rs696217, rs27647 и NPY rs16147 с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай–контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):242–252. Kochetova O.V., Shangareeva Z.A., Viktorova T.V. et al. Association of LEP rs2167270, LEPR rs1137100, GHRL rs696217, rs27647 and NPY rs16147 gene variants with obesity and adolescent eating behavior: a case-control study. *Issues of modern pediatrics*. 2022;21(3):242–252. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v21i3.2428
42. Никитина И.Л., Ходулева Ю. Н. Роль регуляции пищевого поведения в предупреждении и коррекции ожирения у детей. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови, эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013;(3):47–54. Nikitina I.L., Khoduleva Yu. N. The role of regulation of eating behavior in the prevention and correction of obesity in children. *Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood, and Endocrinology*. 2013;(3):47–54. (in Russian).
43. Звягин А.А., Фроландина Е.О. Оценка пищевого поведения по голландскому опроснику DEBQ у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела. *Медицина: теория и практика*. 2019;(1):249–254. Zvyagin A.A., Frolandina E.O. Assessment of eating behavior according to the Dutch DEBQ questionnaire in children and adolescents with obesity and overweight. *Medicine: theory and practice*. 2019;(1):249–254. (in Russian).
44. Гириш Я.В., Юдицкая Т.А. Телляков А.А., Храмова Е.Б. Особенности пищевого поведения детей младшей возрастной группы, проживающих в условиях урбанизированного города и районных центров. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018;(2):47–51. Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A., Telyakov A.A., Khramova E.B. Features of the eating behavior of younger age group children living in urbanized cities and district centers. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2018;(2):47–51. (in Russian).
45. Carnell S., Wardle J. Appetitive traits and child obesity: measurement, origins and implications for intervention. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67:343–355. DOI: 10.1017/S0029665108008641
46. Weinbach N., Sher H., Bohon C. Differences in emotion regulation difficulties across types of eating disorders during adolescence. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2018;46(6):1351–1358. DOI: 10.1007/s10802-017-0365-7
47. Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Калинина А.М., Выгодина В.А. Коррекция характера питания пациентов при редукции массы тела. *Профилактическая медицина*. 2018;21(2-2):40–41. Karamnova N.S., Izmaylova O.V., Kalimina A.M., Vygodina V.A. Correction of eating habits in weight reduction. *Preventive medicine*. 2018;21(2-2):40–41. (in Russian). 

Поступила / Received: 01.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.09.2023

Дифференциальная диагностика прогероидного неонатального синдрома

А.Л. Кунгурцева ✉, А.В. Витебская

ФГАУO ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Анализ и обобщение литературных данных по проблеме дифференциальной диагностики неонатального прогероидного синдрома.

Основные положения. Один из самых редких представителей синдромов преждевременного старения — неонатальный прогероидный синдром (синдром Видемана–Раутенштрауха). Это ультраорфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированное с мутациями в генах *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR3GL* и характеризующееся врожденной липодистрофией и преждевременным старением.

Заболевание проявляется с первых дней жизни: низкие длина и масса тела при рождении, ярко выраженные фенотипические особенности (псевдогидроцефалия, прогероидные черты лица, генерализованная липодистрофия, неонатальные резцы). С течением жизни наблюдается тяжелое поражение бронхолегочной и костной систем, а средняя продолжительность жизни варьирует от 7 мес до 2 лет, но может достигать 27 лет. Дифференциальный диагноз проводится с синдромом Хатчинсона–Гилфорда (прогерией), клинические признаки которого манифестируют в 1,5–2,0 года, а также с Марфано-прогероидной липодистрофией, синдромами Фонтейна и Секкеля.

Заключение. Ранняя диагностика необходима для прогноза течения заболевания, подбора лечения и определения дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: неонатальный прогероидный синдром, синдром Видемана–Раутенштрауха, синдромы преждевременного старения.

Для цитирования: Кунгурцева А.Л., Витебская А.В. Дифференциальная диагностика прогероидного неонатального синдрома. Доктор.Ру. 2023;22(7):37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-37-42

Differential Diagnosis of Progeroid Neonatal Syndrome

A.L. Kungurtseva ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., bld.2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim. Analysis and synthesis of the literature data on the problem of differential diagnosis of neonatal progeroid syndrome.

Key points. One of the rarest representatives of premature aging syndromes is neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome). It is an ultra-orphan disease with autosomal recessive type of inheritance, associated with a mutation in the *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR3GL* genes and characterized by congenital lipodystrophy and premature aging.

The disease manifests from the first days of life: low body length and weight at birth, pronounced phenotypic features (pseudohydrocephaly, progeroid facial features, generalized lipodystrophy, neonatal incisors). Severe bronchopulmonary and skeletal damage is seen over the course of life, and average life expectancy ranges from 7 months to 2 years but can reach 27 years. The differential diagnosis is made with Hutchinson–Gilford syndrome (progeria), which clinical signs manifest at 1.5–2 years of age, and with Marfan–progeroid lipodystrophy, Fontaine syndrome, and Sekkel syndrome.

Conclusion. Early diagnostics is necessary for predicting the course of the disease, selection of treatment, and determining of further management.

Keywords: neonatal progeroid syndrome, Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, premature aging syndromes.

For citation: Kungurtseva A.L., Vitebskaya A.V. Differential diagnosis of progeroid neonatal syndrome. Doctor.Ru. 2023;22(7):37–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Синдромы преждевременного старения — это группа редких (орфаных) наследственных заболеваний, характеризующихся различными молекулярно-клеточными изменениями, приводящими к ускоренному старению организма. К этой группе заболеваний относятся неонатальный прогероидный синдром (синдром Видемана–Раутенштрауха), прогероидные ламинопатии, RecQ-ассоциированные прогероидные синдромы, сегментарные прогероидные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК и др. (табл. 1) [1, 2].

Большинство пациентов с синдромами преждевременного старения имеют врожденные или приобретенные прогероидные черты лица (клювовидный нос, микрогна-

тия верхней и/или нижней челюсти, преобладание мозгового отдела черепа над лицевым, низко посаженные уши и т.д.), генерализованную или парциальную липодистрофию, а также, в зависимости от заболевания, патологии сердечно-сосудистой, нервной, бронхолегочной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, суставной и других систем организма [1].

Одним из самых редких в данной группе заболеваний является синдром Видемана–Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром), клинические признаки которого очевидны с первых дней жизни. Это ультраорфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированное с мутацией в гене *POLR3A*,

✉ Кунгурцева Анастасия Леонидовна / Kungurtseva, A.L. — E-mail: kungurtseva.al@mail.ru



Таблица 1. Синдромы преждевременного старения [1, 2]

Table 1. Premature ageing syndromes [1, 2]

Название заболевания	Распространенность
Неонатальный прогероидный синдром	
Синдром Видемана–Раутенштрауха	В мире известно о 19 подтвержденных случаях
Прогероидные ламинопатии	
Синдром Хатчинсона–Гилфорда	1 : 2 000 000–8 000 000
Рестриктивная дермопатия	–
Мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа А	–
Мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа В	–
ResQ-ассоциированные прогероидные синдромы	
Синдром Вернера	1 : 1 000 000–10 000 000
Синдром Блума	В отдельных популяциях 1 : 48 000
Синдром Ротмунда–Томсона	В мире описано 300 случаев
Сегментарные прогероидные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК	
Пигментная ксеродерма	1 : 1 000 000
Синдром Коккейна	–
Трихотриодистрофия	–
Другие наследственные заболевания с признаками преждевременного старения	
Синдром Секкеля	1 : 10 000
Врожденный дискератоз	1 : 1 000 000

характеризуется врожденной липодистрофией и преждевременным старением [3–7].

История изучения заболевания начинается с момента описания Т. Rautenstrauch в 1977 г. двух сестер, рожденных с липодистрофией и прогероидными чертами лица [8]. Спустя 2 года Н. R. Wiedemann описал 2 неродственных мальчиков, родившихся с прогероидными чертами лица и множественными пороками развития. Учитывая клинические характеристики, проявляющиеся при рождении и указывающие на заболевание, эти врачи в 1979 г. обозначили его как неонатальный прогероидный синдром и предположили, что синдром носит аутосомно-рецессивный тип наследования [8–10].

В настоящее время в литературе описано около 50 пациентов с фенотипом синдрома Видемана–Раутенштрауха, однако только у 19 пациентов диагноз является окончательно подтвержденным. Частота заболевания на сегодняшний день неизвестна [11].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Доказано, что при синдроме Видемана–Раутенштрауха отсутствуют хромосомные нарушения, а заболевание возникает в результате биаллельных мутаций преимущественно в гене

POLR3A. В последние годы появляется все больше сообщений о биаллельных мутациях в генах *POLR3B* и *POLR3GL*, также вызывающих развитие этого заболевания. Все перечисленные гены кодируют РНК-полимеразу III [5, 12–14].

РНК-полимераза III представляет собой ДНК-направленную РНК-полимеразу и осуществляет транскрипцию генов, кодирующих малые РНК (рибосомальная 5S РНК, тРНК, U6 малая ядерная РНК и митохондриальная РНК-процессинговая РНК), которые необходимы для роста клеток и регуляции клеточного цикла, а также регуляции транскрипции, процессинга и трансляции РНК [5, 12–16].

Известно, что пептиды, кодируемые *POLR3B* и *POLR3A*, образуют совместный каталитический центр РНК-полимеразы III, кодируя самую большую (RPC1) и вторую по величине (RPC2) субъединицы РНК-полимеразы III, которые необходимы для транскрипции множества не кодирующих белки РНК [17–19].

В 2019 г. E. Beauregard-Lacroix и соавт. впервые сообщили о неонатальном прогероидном синдроме у девочки с гомозиготной мутацией в гене *POLR3GL*, приводящей к формированию стоп-кодона. Оба родителя были гетерозиготны по этому варианту. Фенотипически и по тяжести состояния девочка не имела отличий от пациентов с мутацией в *POLR3A*. Диагноз был подтвержден секвенированием по Сэнгеру с использованием стандартных методов. Ранее мутации в гене *POLR3GL* были описаны у пациентов с эндостальным гиперостозом и олигодонтией [24, 25].

По данным литературы, в настоящее время также известно, что мутации в генах *POLR3A* и *POLR3B*, помимо неонатального прогероидного синдрома, ассоциированы также с неврологическими расстройствами. К ним относятся синдром лейкодистрофии «4h» (гипомиелинизация, гипогонадотропный гипогонадизм и гиподонтия), прогрессирующая спастическая атаксия у подростков, протекающая как изолированно, так и в сочетании с эстрапирамидными симптомами [18–22].

Примечательно, что в литературе присутствует описание пациентов с синдромом Видемана–Раутенштрауха, сопровождающимся похожей неврологической симптоматикой. Так, J. Ulrich и соавт. описали пациента с подтвержденным молекулярно-генетическими методами исследования неонатальным прогероидным синдромом и врожденным полным отсутствием зрелого миелина нервных волокон. J. J. Martin и соавт. продемонстрировали пациентку 5,5 лет с обширной демиелинизацией и большим количеством нейтральных жиров и промежуточных остатков распада миелина в макрофагах. Также присутствует сообщения о пациентах с атаксией, дисметрией, нистагмом, умственной отсталостью разной степени тяжести, диффузной кортикальной дисфункцией, вентрикуломегалией, атрофией головного мозга, замедленной миелинизацией, арахноидальными кистами, кальцификацией базальных ганглиев [26–28].

Однако стоит отметить, что неврологические состояния чаще всего связаны как с гетерозиготными, так и с гомозиготными мутациями в *POLR3A* и *POLR3B*, в то время как неонатальный прогероидный синдром, по данным литературы, проявляется только при биаллельной мутации с потерей функции [15, 20, 23].

В большинстве случаев *POLR3*-ассоциированные заболевания манифестируют в раннем детском возрасте. Однако D. Lessel и соавт. описали 37-летнюю женщину с гомозиготной мутацией с.3336G>A в *POLR3A* с фенотипом синдрома Видемана–Раутенштрауха и тяжелой неврологической симптоматикой (спастической квадриплегией) [21].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Пренатальный период

Диагностика синдрома Видемана–Раутенштрауха возможна еще в пренатальном периоде. Так, G. Castiñeira и соавт. выделили ультразвуковые характеристики развития плода с неонатальным прогероидным синдромом: тяжелая задержка темпов роста, особенно выраженное отставание biparietalного (расстояние от одной височной области до другой) и брюшного размеров, маловодие. Авторы обращают внимание на то, что до 16–18-й недели гестации никаких особенностей развития плода по данным УЗИ не отмечалось, а замедление скорости роста стало прогрессировать с 18–20-й недели [29]. Во всех описаниях клинических случаев отмечается выраженная задержка внутриутробного развития с последующей плохой прибавкой в росте и весе в постнатальном периоде [30–33].

Постнатальный период

При рождении дети имеют ярко выраженные фенотипические особенности: псевдогидроцефалия с широким передним родничком, ярко-выраженными венами скальпа, редкими и тонкими волосами; треугольная форма лица с тонкой, морщинистой и гиперпигментированной кожей (при описании отмечались также пятна цвета «кофе с молоком»), часто пораженной атопическим дерматитом; вдавленная переносица, клювовидный кончик носа, низко посаженные уши и короткая шея; длинные пальцы рук и ног, мышечная гипотония. 100% детей рождаются с генерализованной липодистрофией с единичными локализациями подкожно-жировой клетчатки в грудной, абдоминальной, ягодичной, щечной областях [6, 28, 30–35].

Отличительной особенностью синдрома Видемана–Раутенштрауха является рождение детей с 2–4 неонатальными резцами, однако зубы быстро разрушаются, и дальнейшее прорезывание зубов замедляется или, чаще всего, полностью отсутствует [3].

По мере роста и развития сохраняются тяжелый дефицит веса и прогрессирующая задержка роста, несмотря на высококалорийное питание. По результатам биоимпедансометрии отмечается дефицит жировой и мышечной массы [32–34].

После достижения 1,5–2,0 лет у пациентов наблюдаются контрактуры мелких суставов, после 6–7 лет — контрактуры больших суставов, прогрессирующий кифосколиоз, ранняя тяжелая остеопения и в последующем остеопороз [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При лабораторных исследованиях выявляются крайне низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1, незначительная гиперпролактинемия. Возможны нарушения липидного обмена в сторону относительной гиполлипидемии и снижения триглицеридов, но сообщается и о случаях дислипидемии в раннем неонатальном периоде [28, 30, 32]. Несмотря на врожденную генерализованную липодистрофию, метаболические нарушения, связанные с нарушением углеводного обмена, встречаются редко [36].

При рентгенологическом обследовании обычно выявляются отставание костного возраста более чем на 2 года, остеопороз [30].

При неонатальном прогероидном синдроме в единичных случаях у детей отмечались также дефицит гормона роста, врожденный гипотиреоз, врожденная тугоухость, ларинго-

маляция, врожденная дисплазия тазобедренных суставов, врожденная глаукома, лагофталм, врожденные пороки сердца, гипоспадия [28, 34, 37, 38].

Еще один интересный аспект лабораторного обследования — изучение теломера. Именно теломерам отводится существенная роль в патогенезе старения. «Золотым стандартом» оценки их длины является измерение терминального рестрикционного фрагмента (ТРФ). Обнаружено, что у пациента с неонатальным прогероидным синдромом длина ТРФ не отличалась от таковой у здоровых детей, а при прогерии Хатчинсона–Гилфорда наблюдается укорочение ТРФ [39, 40].

Прогноз для жизни при синдроме Видемана–Раутенштрауха неблагоприятный. По разным данным, средняя продолжительность жизни пациентов составляет от 7 мес до 2 лет, однако в литературе присутствуют описания пациентов подросткового возраста, а также одного пациента 27 лет [36]. По данным T. Rautenstrauch и соавт., внешний вид с возрастом остается неизменным. Пациенты чаще всего погибают от сепсиса, вызванного аспирационной или бактериальной пневмонией [41].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика синдрома Видемана–Раутенштрауха имеет принципиальное значение, поскольку пациенты, рожденные с прогероидным фенотипом, нуждаются в особых терапевтических подходах с самого рождения. Более того, ранняя верификация заболевания необходима для прогноза течения заболевания, методов лечения и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Прогерия (синдром Хатчинсона–Гилфорда)

Наиболее часто, по данным зарубежной литературы, дифференциальную диагностику неонатального прогероидного синдрома проводят с синдромом Хатчинсона–Гилфорда (табл. 2). Это редкое генетическое заболевание из группы ламинопатий, ассоциированное с мутацией в гене *LMNA*, характеризующееся преждевременным старением. Наследуется по аутосомно-доминантному типу [42].

В отличие от неонатального прогероидного синдрома, при прогерии Хатчинсона–Гилфорда отсутствует задержка внутриутробного развития, а при рождении дети имеют нормальные массо-ростовые показатели и фенотип. Первые клинические признаки синдрома отмечаются в возрасте 1,5–2,0 лет и включают тяжелую задержку роста и дефицит массы тела, прогероидные черты лица (преобладание мозгового черепа над лицевым, широкий лоб, клювовидный нос, скученность зубов), генерализованную липодистрофию, универсальную алопецию, склеродермоподобные изменения кожи [43].

При прогерии отмечается прогрессирующее развитие атеросклероза, дислипидемии, гиперхолестеринемии, возможные нарушения углеводного обмена [43, 44].

Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Хатчинсона–Гилфорда — 13–14 лет, а основными причинами смерти являются нарушения работы сердечно-сосудистой системы, такие как инфаркт и инсульт [44].

Синдром Марфано-прогероидной липодистрофии

У пациентов с синдромом Марфана вследствие мутаций в экзоне 64 гена *FBN1*, как и при синдроме Видемана–Раутенштрауха, отмечаются задержка внутриутробного развития, врожденная липогипертрофия, прогероидные черты

Таблица 2. Дифференциальная диагностика неонатального прогероидного синдрома (синдрома Видемана–Раутенштрауха) [30–36, 42–50]

Table 2. Differential diagnosis of neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome) [30–36, 42–50]

Синдром/характеристика	Синдром Видемана–Раутенштрауха	Синдром Хатчинсона–Гилфорда	Марфано-прогероидная липодистрофия	Синдром Фонтейна	Синдром Секкеля
Ген	<i>POLR3A, POLR3B, POLR3GL</i>	<i>LMNA</i>	<i>FBN1</i>	<i>SLC25A24</i>	<i>ATR, RBBP8, CENPJ, CEP152, CEP63, NIN, DNA2, TRAIP, NSMCE2</i>
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Задержка внутриутробного развития	+	–	+	+	+
Постнатальная задержка роста	+	+	–	+	+
Дефицит массы тела	+	+	+	+	+
Врожденная липодистрофия	+	+	+	–	–
Прогероидные черты лица	+	+	+	+	+/–
Зубочелюстные аномалии	+	+	+	–	+
Нарушения минерализации костей	+	+/–	–	+	–
Костно-суставные нарушения	+	+	+	+	+
Заболевания сердечно-сосудистой системы	–/+	+	+	+	–/+
Грыжи	–	–	+	–	–
Заболевания дыхательной системы	–	–	+	+	–
Офтальмологические нарушения	–	–	+	–	+
Патологии мочеполовой системы	–	–	–	+	+
Неврологические нарушения	+	–	+	+	+
Нарушения углеводного обмена	–	+	–	–	–

лица (широкий, выступающий лоб (краниосиностоз); тонкая, гиперпигментированная, морщинистая кожа; гипоплазия средней и нижней трети лица, клювовидный нос). Данные пациенты также не имеют метаболических нарушений углеводного обмена. Отличительной особенностью являются частичные проявления синдрома Марфана, такие как ускоренный рост (при тяжелом дефиците веса), расширение корня аорты, пролапс митрального клапана, врожденный вывих хрусталика, близорукость, деформация грудной клетки, диафрагмальные и паховые грыжи (табл. 2) [45, 46].

Учитывая схожие фенотипические признаки, в зарубежной литературе синдром Марфана с мутацией в экзоне 64 гена *FBN1* принято обозначать, как синдром Марфано-прогероидной липодистрофии [45, 46].

Прогероидный синдром Фонтейна

Синдром Фонтейна — орфанное аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутациями в гене *SLC25A24*. Пациенты характеризуются тяжелой задержкой внутриутробного развития, постнатальной значительной задержкой роста и дефицитом веса. С рождения имеют прогероидные черты лица:

треугольное лицо, широкий лоб и маленькая голова с преждевременным закрытием черепных швов, низко посаженные уши, редкие волосы на голове, гипоплазированная средняя и нижняя трети лица, тонкая морщинистая кожа, клювовидный нос, маленький рот; гипоплазия больших половых губ/микропенис и короткие дистальные фаланги пальцев. Как и при синдроме Видемана–Раутенштрауха, типичны врожденные зубные аномалии, проявляющиеся олиго- или микродонтией, и нарушения минерализации костей, с возрастом проявляющиеся тяжелой остеопенией и остеопорозом (табл. 2) [47].

Отличительной особенностью прогероидного синдрома Фонтейна являются генерализованный гипертрихоз лица и тела, тяжелые врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и дыхательной систем [47].

В зарубежной литературе также описаны похожие на синдром Фонтейна заболевания: синдром Горлина–Чаудри–Мосса и синдром Фаррио. Однако было доказано, что все они ассоциированы с *SLC25A24*, из-за чего были объединены в неонатальный синдром Фонтейна. Существует мнение, что синдромы, описанные ранее, вероятнее всего, могут являться более легкими формами этого заболевания [48].

Синдром Секкеля

На наш взгляд, дифференциальную диагностику следует также проводить и с синдромом Секкеля, входящим в группу наследственных заболеваний с признаками преждевременного старения (табл. 2). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся внутриутробной задержкой роста, микроцефалией и умственной отсталостью. Синдром связан с мутациями генов *ATR*, *RBBP8*, *CENPJ*, *CEP152*, *CEP63*, *NIN*, *DNA2*, *TRAP1* и *NSMCE2* [49].

Фенотип синдрома Секкеля не является прогероидным, однако имеет с ним много схожего: пре- и постнатальная задержка роста, тяжелый дефицит массы тела, микроцефалия с ранним закрытием черепных швов, редкие волосы, клювовидный нос, низко посаженные уши, маленький рот и микрогнатия. У пациентов описаны нарушение зубочелюстной системы (олиго- или микродонтия), расщелина неба, пороки развития скелета (брахидактилия, клинодактилия, сколиоз). В литературе присутствуют единичные описания

пороков сердечно-сосудистой, эндокринной, желудочно-кишечной систем [49, 50].

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день при неонатальном прогероидном синдроме возможны только скрининг и коррекция осложнений. Патогенетического лечения не разработано, однако существует перспектива генной терапии данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вариабельность клинических проявлений при неонатальном прогероидном синдроме и трудности дифференциальной диагностики, описание новых клинических случаев и обобщение данных расширяет наши знания о синдромах преждевременного старения и позволяет узнавать новые механизмы старения организма, что является реперной точкой для разработки патогенетической терапии таких ультраорфанных заболеваний, как синдромы преждевременного старения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кунгурцева А.Л. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание рукописи статьи; Витебская А.В. — разработка концепции статьи, доработка текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kungurtseva, A.L. — development of the article concept, analysis and interpretation of the obtained data, writing the article manuscript; Vitebskaya, A.V. — development of the article concept, finalization of the article text, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Кунгурцева Анастасия Леонидовна / Kungurtseva, A.L. — клинический ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9092-6990. <https://orcid.org/0000-0001-7363-3093>. E-mail: kungurtseva.al@mail.ru

Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. Остеопороз и остеопатии. 2019;22(3):4–18. Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Z.E. Hereditary syndromes with signs of premature aging. Osteoporos. Bone Dis. 2019;22(3):4–18. (in Russian)
2. Dereure O., Marque M., Guillot B. Syndromes avec vieillissement cutané prématuré: de l'expression phénotypique au gène [Premature aging syndromes: from phenotype to gene]. Ann. Dermatol. Venereol. 2008;135(6–7):466–78. (in French). DOI: 10.1016/j.annder.2008.04.006
3. Toriello H.V. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. J. Med. Genet. 1990;27(4):256–7. DOI: 10.1136/jmg.27.4.256
4. Paolacci S., Bertola D., Franco J. et al. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: a phenotype analysis. Am. J. Med. Genet. A. 2017;173(7):1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
5. Temel S.G., Ergoren M.C., Manara E. et al. Unique combination and in silico modeling of biallelic POLR3A variants as a cause of Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. Eur. J. Hum. Genet. 2020;28(12):1675–1680. DOI: 10.1038/s41431-020-0673-1
6. Bernard G., Vanderver A. POLR3-related leukodystrophy. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al. (eds.) GeneReviews. Seattle; 2012.
7. Dinleyici E.C., Tekin N., Dinleyici M., Aksit M.A. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008;21(6):591–596.
8. Rautenstrauch T., Snigula F., Krieg T. et al. Progeria: a cell culture study and clinical report of familial incidence. Eur. J. Pediatr. 1977;124:101–111.
9. Wiedemann H.R. An unidentified neonatal progeroid syndrome: follow-up report. Eur. J. Pediatr. 1979;130:65–70.
10. Stoll C., Labay F., Geisert J., Alembik Y. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. A case report and review of the literature. Genet. Couns. 1998;9(2):119–124.
11. Paolacci S., Bertola D., Franco J. et al. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: a phenotype analysis. Am. J. Med. Genet. A. 2017;173(7):1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
12. Bóez-Becerra C.T., Valencia-Rincón E., Velásquez-Méndez K. et al. Nucleolar disruption, activation of P53 and premature senescence in POLR3A-mutated Wiedemann–Rautenstrauch syndrome fibroblasts. Mech. Ageing Dev. 2020;192:111360. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111360
13. Beauregard-Lacroix E., Salian S., Kim H. et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, is

- associated with a nonsense variant in POLR3GL. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28(4):461–468. DOI: 10.1038/s41431-019-0539-6
14. Lessel D., Ozel A.B., Campbell S.E. et al. Analyses of LMNA-negative juvenile progeroid cases confirms biallelic POLR3A mutations in Wiedemann–Rautenstrauch-like syndrome and expands the phenotypic spectrum of PYCR1 mutations. *Hum. Genet.* 2018;137(11–12):921–939. DOI: 10.1007/s00439-018-1957-1
 15. Wambach J.A., Wegner D.J., Patni N. et al. Bi-allelic POLR3A loss-of-function variants cause autosomal-recessive Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;103(6):968–975. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.010
 16. Vannini A., Ringel R., Kusser A.G. et al. Molecular basis of RNA polymerase III transcription repression by Maf1. *Cell.* 2010;143(1):59–70. DOI: 10.1016/j.cell.2010.09.002
 17. Wu S.W., Li L., Feng F. et al. Whole-exome sequencing reveals POLR3B variants associated with progeria-related Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Ital. J. Pediatr.* 2021;47(1):160. DOI: 10.1186/s13052-021-01112-6
 18. Saito H., Osaka H., Sasaki M. et al. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89(5):644–651. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.003
 19. Verberne E.A., Dalen Meurs L., Wolf N.I., van Haelst M.M. 4H leukodystrophy caused by a homozygous POLR3B mutation: further delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020;182(7):1776–1779. DOI: 10.1002/ajmg.a.61600
 20. Jay A.M., Conway R.L., Thiffault I. et al. Neonatal progeroid syndrome associated with biallelic truncating variants in POLR3A. *Am. J. Med. Genet. A.* 2016;170(12):3343–3346. DOI: 10.1002/ajmg.a.37960
 21. Lessel D., Rading K., Campbell S.E. et al. A novel homozygous synonymous variant further expands the phenotypic spectrum of POLR3A-related pathologies. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022;188(1):216–223. DOI: 10.1002/ajmg.a.62525
 22. Муртазина А.Ф., Маркова Т.В., Орлова А.А. и др. POLR3A-ассоциированная глиомиелинизированная лейкодистрофия: описательное клиническое исследование и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни. 2021;11(4):48–54. Murtazina A.F., Markova T.V., Orlova A.A. et al. POLR3A-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(4):48–54. (in Russian). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54
 23. Moon B., Kim M., Kim H.J. et al. Biallelic POLR3A variants cause Wiedemann–Rautenstrauch syndrome with atypical brain involvement: a case report. *Clin. Exp. Pediatr.* 2023;66(3):142–144. DOI: 10.3345/sep.2022.01144
 24. Beauregard-Lacroix E., Salian S., Kim H. et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, is associated with a nonsense variant in POLR3GL. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:461–468. DOI: 10.1038/s41431-019-0539-6
 25. Terhal P.A., Vlaar J.M., Middelkamp S. et al. Biallelic variants in POLR3GL cause endosteal hyperostosis and oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28(1):31–39. DOI: 10.1038/s41431-019-0427-0
 26. Ulrich J., Rudin C., Bubl R., Riederer B.M. The neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch) and its relationship to Pelizaeus–Merzbacher's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1995;21(2):116–120. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1995.tb01037.x
 27. Martin J.J., Ceuterick C.M., Leroy J.G. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch or neonatal progeroid syndrome. Neuropathological study of a case. *Neuropediatrics.* 1984;15(1):43–48. DOI: 10.1055/s-2008-1052339
 28. Hou J.W. Natural course of neonatal progeroid syndrome. *Pediatr. Neonatol.* 2009;50(3):102–109. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60044-9
 29. Castiñeyra G., Panal M., Lopez Presas H. et al. Two sibs with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: possibilities of prenatal diagnosis by ultrasound. *J. Med. Genet.* 1992;29(6):434–436. DOI: 10.1136/jmg.29.6.434
 30. Dinleyici E.C., Tekin N., Dinleyici M., Aksit M.A. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008;21(6):591–596.
 31. Hoppen T., Naumann A., Theile U., Rister M. Geschwisterpaar mit neonatalem progeroidem Syndrom (Wiedemann–Rautenstrauch) [Siblings with neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch)]. *Klin. Padiatr.* 2004;216(2):70–71. (in German). DOI: 10.1055/s-2004-44895
 32. O'Neill B., Simha V., Kotha V., Garg A. Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007;143A(13):1421–1430. DOI: 10.1002/ajmg.a.31840
 33. Nowaczyk M.J., Hughes H.E., Costa T., Clarke J.T. Severe prenatal growth retardation, dysmorphic features, pigmentary retinopathy, and generalized absence of subcutaneous tissues: a new entity? *Clin. Dysmorphol.* 1998;7(4):263–268. DOI: 10.1097/00019605-199810000-00005
 34. Bitoun P., Lachassine E., Sellier N. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch neonatal progeroid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin. Dysmorphol.* 1995;4(3):239–45.
 35. Shawky R.M., Abd-Elkhalek H.S., Gad S., Seifeldin N.S. Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome) in an Egyptian child with premature loss of teeth, and café au lait skin patches, Egypt. *J. Med. Human Genet.* 2012;13(2):227–231.
 36. Thorey F., Jäger M., Sella K. et al. Kyphoskoliose beim Wiedemann–Rautenstrauch-Syndrom (neonatales Progerie Syndrom) [Kyphoscoliosis in Wiedemann–Rautenstrauch-syndrome (neonatal progeroid syndrome)]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2003;141(3):341–344. (in German). DOI: 10.1055/s-2003-40084
 37. Tunc T., Bulbul A., Erdinc K. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch or neonatal progeroid syndrome: report of a patient with hypospadias. *Genet. Couns.* 2009;20(4):367–371.
 38. Barkley M.R., O'Hagan S.B. Ophthalmic manifestations in a case of Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *J. AAPOS.* 2015;19(6):559–561. DOI: 10.1016/j.jaaapos.2015.06.006
 39. Korniszewski L., Nowak R., Oknińska-Hoffmann E. et al. Wiedemann–Rautenstrauch (neonatal progeroid) syndrome: new case with normal telomere length in skin fibroblasts. *Am. J. Med. Genet.* 2001;103(2):144–148. DOI: 10.1002/ajmg.1530
 40. Lyčka M., Peska V., Demko M. et al. WALTER: an easy way to online evaluate telomere lengths from terminal restriction fragment analysis. *BMC Bioinformatics.* 2021;22:145.
 41. Rautenstrauch T., Snigula F., Wiedemann H.R. Neonatales progeroides Syndrom (Wiedemann–Rautenstrauch). Eine follow-up-Studie [Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch). A follow-up study]. *Klin. Padiatr.* 1994;206(6):440–443. (in German). DOI: 10.1055/s-2008-1046647
 42. DeBusk F.L. The Hutchinson–Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J. Pediatr.* 1972;80(4):697–724.
 43. Kreienkamp R., Gonzalo S. Metabolic dysfunction in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Cells.* 2020;9(2):395.
 44. Agarwal U.S., Sitaraman S., Mehta S., Panse G. Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010;76(5):591.
 45. Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B. et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014;57(5):230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
 46. Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid–progeroid–lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016;24:1244–1247.
 47. Braddock S.R., Ardinger H.H., Yang C.S. et al. Petty syndrome and Fontaine–Farriaux syndrome: delineation of a single syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010;152A(7):1718–23. DOI: 10.1002/ajmg.a.33468
 48. Lally S., Walsh N., Kenny J. et al. Fontaine progeroid syndrome — a case report. *Clin. Case Rep.* 2022;10(9):e6291. DOI: 10.1002/ccr3.6291
 49. Saeidi M., Shahbandari M. A child with Seckel syndrome and arterial stenosis: case report and literature review. *Int. Med. Case Rep. J.* 2020;13:159–163. DOI: 10.2147/IMCRJ.S241601
 50. Sisodia R., Raj R.K., Goel V. Seckel syndrome: a rare case report. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2014;32(2):160–163. DOI: 10.4103/0970-4388.130983

Поступила / Received: 06.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.06.2023



Особенности клинико-anamnestических показателей у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации

А.И. Малышкина, Т.В. Самсонова, В.А. Кривоногов ✉

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иваново

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить особенности клинико-anamnestических показателей у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации.

Дизайн. Сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 64 ребенка первого года жизни с нарушением моторного развития. Сформированы 4 группы детей: 1-я (n = 16) — доношенные; 2-я (n = 16) — поздние недоношенные; 3-я (n = 16) — умеренно недоношенные; 4-я (n = 16) — глубоко недоношенные. Всем детям проведено обследование, включавшее оценку психомоторного развития по шкале Л.П. Журбы и Е.М. Мастоюковой и изучение особенностей течения их анамнеза.

Результаты. Глубоко недоношенные дети имели большую выраженность церебральных ишемических и дыхательных расстройств в неонатальном периоде по сравнению с доношенными, поздними недоношенными и умеренно недоношенными пациентами (p < 0,001). Суммарная балльная оценка психомоторного развития у пациентов всех исследуемых групп была ниже нормативных показателей (p < 0,001), при этом общий балл у глубоко недоношенных детей был ниже, чем у доношенных (p = 0,004).

Заключение. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки персонализированного подхода к планированию лечебно-абилитационных мероприятий у детей с нарушением моторного развития.

Ключевые слова: перинатальное поражение ЦНС, нарушение моторного развития, дети первого года жизни, психомоторное развитие.

Для цитирования: Малышкина А.И., Самсонова Т.В., Кривоногов В.А. Особенности клинико-anamnestических показателей у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Доктор.Ру. 2023;22(7):43–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-43-47

Features of Clinical and Anamnestic Indicators of Infants of the First Year of Life with Impaired Motor Development, Born at Different Stages of Gestation

A.I. Malyshekina, T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov ✉

Federal State Budget Institute Ivanovo Scientific-Research Institute named after V.N. Gorodkov; 20 Pobedy Atr., Ivanovo, Russian Federation 153045

ABSTRACT

Aim. To identify the features of clinical and anamnestic indicators in children of the first year of life with impaired motor development, born at different stages of gestation.

Design. Comparative study.

Materials and methods. 64 children of the first year of life with motor development disorders were examined. 4 groups were formed: 1st (n = 16) — full-term, 2nd (n = 16) — late preterm, 3rd (n = 16) — moderately premature, 4th (n = 16) — extremely preterm children. All children underwent an examination, which included an assessment of psychomotor development using the L.P. Zhurba and E.M. Mastuykova scale and studying the features of the course of their anamnesis.

Results. Very premature children had a greater severity of cerebral ischemic and respiratory disorders in the neonatal period compared to full-term, late preterm and moderately premature patients (p < 0.001). Total score of psychomotor development according to the L.P. Zhurba and E.M. Mastuykova scale in patients of all study groups was below standard values (p < 0.001), while the total score in very premature infants was lower than in full-term infants (p = 0.004).

Conclusion. The results obtained can serve as the basis for the development of a personalized approach to planning treatment and rehabilitation activities for children with motor development disorders.

Keywords: perinatal damage to the central nervous system, impaired motor development, children of the first year of life, psychomotor development.

For citation: Malyshekina A.I., Samsonova T.V., Krivonogov V.A. Features of clinical and anamnestic indicators of infants of the first year of life with impaired motor development, born at different stages of gestation. Doctor.Ru. 2023;22(7):43–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-43-47

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в практическое здравоохранение новых высокоэффективных медицинских технологий привело к уве-

личению выживаемости недоношенных детей [1–3]. У этих детей особенно велик риск перинатальной и младенческой смертности, а также развития тяжелой инвалидирующей

✉ Кривоногов Владислав Андреевич / Krivonogov, V.A. — E-mail: vladiv95@yandex.ru



патологии в последующем [4]. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ППЦНС) и их последствия занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и инвалидности детей 1-го года жизни, в том числе недоношенных [5–7]. По данным крупных статистических исследований, частота ППЦНС составляет 715 на 1000 детей 1-го года жизни [8]. Наиболее распространены ППЦНС, вызванные гипоксией плода и новорожденными [9]. Частота их в развитых странах составляет 1,5 : 1000 доношенных детей, а в развивающихся странах возрастает до 30,6 : 1000 новорожденных [10–13].

Среди последствий ППЦНС на 1-м году жизни чаще выявляются двигательные нарушения, распространенность которых достигает 60% [14–16]. В соответствии с классификацией перинатальных поражений и их последствий у детей 1-го года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, двигательные нарушения делятся на нарушение (задержку) моторного развития, имеющее преходящий характер и компенсирующееся на фоне проведения лечебно-абилитационных мероприятий, а также формирующиеся и сформированные детские церебральные параличи [17]. Для ранней диагностики двигательных нарушений необходима тщательная оценка неврологического статуса пациентов [18]. С этой целью в практическом здравоохранении разработаны и активно применяются формализованные шкалы, позволяющие количественно оценить психомоторное развитие (ПМР) в младенчестве и раннем детском возрасте [19].

Одной из наиболее простых и объективных формализованных шкал является шкала оценки ПМР детей 1-го года жизни Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой (ШЖМ), позволяющая количественно (в баллах) охарактеризовать уровень ПМР ребенка 1-го года жизни [20]. Для разработки персонализированного подхода к реабилитации пациентов с нарушением моторного развития также важное значение имеет тщательный анализ анамнестических данных [21]. Несмотря на большой интерес исследователей к данной проблеме, анализ особенностей течения неонатального периода и ПМР у пациентов разного гестационного возраста с нарушением моторного развития ранее не проводился.

Целью данного сравнительного исследования явилось выявление особенностей клинико-анамнестических показателей у детей 1-го года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» проведено обследование 64 детей 1-го года жизни с последствиями ППЦНС в виде нарушения моторного развития.

Критерием включения в исследование являлся установленный при неврологическом осмотре диагноз нарушения моторного развития. Оно было диагностировано в соответствии с Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и утвержденной 10 Конгрессом педиатров России (F82 по МКБ 10). Дети были обследованы в возрасте 3 мес (календарный для доношенных или скорректированный для недоношенных детей). Данный возраст был выбран в связи с манифестацией двигательной патологии у детей после окончания периода «мнимого благополучия» [22]. Критериями невключе-

ния были врожденные аномалии развития головного мозга и тяжелая соматическая патология у детей. В зависимости от срока гестации при рождении были сформированы 4 группы: 1-ю (n = 16) составили доношенные младенцы; 2-ю (n = 16) — поздние недоношенные (с гестационным возрастом (ГВ) при рождении 35–36 нед); 3-ю (n = 16) — умеренно недоношенные (с ГВ 32–34 нед); 4-ю (n = 16) — глубоко недоношенные (с ГВ 28–31 нед). Всем детям проводилась оценка ПМР по ШЖМ [20].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13.0. Для проверки согласия с нормальным законом распределения использовали W-критерий Шапиро–Уилка. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Количественные характеристики представлены в формате: Me [Q25%; Q75%]. Различия относительных показателей оценивали по χ^2 -критерию Пирсона с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе анамнестических данных установлено, что средний возраст матерей глубоко недоношенных детей был выше (34 [26; 37] лет), чем у матерей доношенных (32 [26; 38], $p = 0,04$), поздних недоношенных (30 [26; 33], $p = 0,02$), умеренно недоношенных пациентов (31 [29; 32], $p = 0,03$). Экстрагенитальная патология чаще выявлялась у матерей глубоко недоношенных (n = 14; 88%), чем доношенных детей (n = 9; 56%; $p = 0,03$). Течение беременности на фоне истмико-цервикальной недостаточности чаще выявлялось у матерей пациентов 4-й группы (n = 7; 44%), чем 1-й (n = 1; 6%; $p = 0,01$), 2-й (n = 2; 13%; $p = 0,04$) и 3-й (n = 2; 13%; $p = 0,04$) групп.

Антропометрические показатели при рождении и оценки по шкале Апгар у детей исследуемых групп снижались пропорционально уменьшению гестационного возраста ($p < 0,001$ при всех межгрупповых сравнениях). Так, масса и длина тела при рождении у детей 1-й группы составили 3280 [2960; 3640] г и 51,8 [51; 53] см; у пациентов 2-й группы — 2489 [2230; 2690] г и 47 [44; 49] см; у детей 3-й группы — 1987 [1689; 2150] г и 46 [41; 45] см; у пациентов 4-й группы — 1380 [1090; 1720] г и 40 [37; 41] см соответственно. Оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах у доношенных детей составили 7 [7; 8] и 8 [8; 8] баллов; у поздних недоношенных — 6 [4; 6] и 7 [5; 7] баллов; у умеренно недоношенных — 6 [4; 6] и 7 [6; 7] баллов; у глубоко недоношенных — 4 [3; 5] и 6 [4; 6] баллов соответственно. Первичная реанимация в родблоке чаще применялась у детей 4-й группы (100%), чем 1-й (6%; $p < 0,001$), 2-й (38%; $p < 0,001$) и 3-й (56%; $p < 0,001$). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 1 (6%) доношенному ребенку, 3 (19%) поздним недоношенным, 7 (44%) умеренно недоношенным и 11 (69%) глубоко недоношенным детям. Различия были получены при сравнении частоты проведения ИВЛ у пациентов 1-й и 3-й ($p = 0,04$), 1-й и 4-й ($p < 0,001$), а также 2-й и 4-й ($p = 0,01$) групп. После выписки из стационара детям амбулаторно проводились лечебно-абилитационные мероприятия.

По результатам клинического обследования и чрезродничковой эхоэнцефалоскопии в раннем неонатальном периоде церебральная ишемия (ЦИ) 1-й степени чаще диагностировалась у доношенных (n = 15; 94%), чем у поздних

недоношенных ($n = 6$; 38%; $p < 0,001$), умеренно недоношенных ($n = 4$; 25%; $p < 0,001$) и глубоко недоношенных детей ($n = 1$; 6%; $p < 0,001$). Кроме того, различия получены при сравнении частоты ЦИ 1-й степени среди поздних недоношенных и глубоко недоношенных детей ($p = 0,03$). ЦИ 2-й степени чаще выявлялась у детей 2-й ($n = 10$; 63%), 3-й ($n = 12$; 75%) и 4-й ($n = 11$; 69%) групп, чем у пациентов 1-й группы ($n = 1$; 6%; $p < 0,001$). ЦИ 3-й степени встречалась только у недоношенных детей, при этом у глубоко недоношенных детей диагноз устанавливался чаще ($n = 6$; 38%), чем у поздних недоношенных ($n = 3$; 18%; $p = 0,04$). Внутривentricularное кровоизлияние (ВЖК) также диагностировалось только у недоношенных детей. Так, ВЖК 1 степени чаще встречалось у глубоко недоношенных ($n = 10$; 63%), чем у поздних недоношенных детей ($n = 5$; 31%; $p = 0,04$), а ВЖК 2 степени чаще выявлялось у глубоко недоношенных ($n = 7$; 44%), чем у умеренно недоношенных детей ($n = 2$; 13%; $p = 0,03$).

Впервые задержка ПМР у пациентов исследуемых групп была выявлена в 3 мес календарного возраста для доношенных и скорректированного — для недоношенных детей. При анализе ПМР по ШЖМ установлено, что суммарная балльная оценка у пациентов всех исследуемых групп была ниже нормативных значений ($p < 0,001$). При проведении межгрупповых сравнений общий балл шкалы у глубоко недоношенных детей был ниже, чем у доношенных ($p = 0,01$, таблица 1).

Голосовые реакции у глубоко недоношенных детей были оценены ниже, чем у доношенных ($p < 0,001$) и поздних недоношенных пациентов ($p = 0,01$), гуление у них было неактивное, в нем чаще отсутствовали цепочки звуков, реже встречался смех. Также различия по данному показателю шкалы получены между умеренно недоношенными и доношенными детьми ($p = 0,03$). Мышечный тонус у глубоко недоношенных детей был оценен ниже, чем у поздних недоношенных ($p = 0,02$) и доношенных пациентов ($p = 0,002$). У них чаще отмечались ограничение или увеличение объема пассивных движений разной степени выраженности. Умеренно недоношенные и глубоко недоношенные дети

чаще, чем доношенные ($p = 0,03$ и $p = 0,004$ соответственно), не проявляли интереса к игрушкам, не локализовали звук в пространстве. Сенсорно-моторное поведение также было оценено ниже у глубоко недоношенных, чем у поздних недоношенных пациентов ($p = 0,03$). Поражение черепных нервов чаще наблюдалось у глубоко недоношенных, чем у доношенных детей ($p = 0,04$), и проявлялось косоглазием и симптомом Грефе.

При проведении корреляционного анализа между анamnестическими показателями и результатами оценки ПМР установлено наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между ЦИ 3 степени в анамнезе и выраженностью нарушений мышечного тонуса ($r = -0,62$), между ВЖК 2 степени в анамнезе и коммуникабельностью ($r = -0,56$), голосовыми реакциями ($r = -0,66$), мышечным тонусом ($r = -0,63$), общим баллом ШЖМ ($r = -0,58$) в группах недоношенных детей. Отрицательная корреляционная связь средней силы также была выявлена между проведением ИВЛ в неонатальном периоде и коммуникабельностью ($r = -0,51$), цепными симметричными рефлексам ($r = -0,50$), безусловными рефлексам ($r = -0,54$) по ШЖМ в группе глубоко недоношенных детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что экстрагенитальная патология, на фоне которой протекала настоящая беременность, и истмико-цервикальная недостаточность чаще выявлялись у матерей глубоко недоношенных, чем доношенных детей. Большая тяжесть церебральных ишемических и дыхательных расстройств в неонатальном периоде отмечалась у недоношенных детей по сравнению с доношенными детьми, их частота в группах возрастала пропорционально уменьшению гестационного возраста. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [23–25]. Наибольшая выраженность клинико-эхографических изменений у глубоко недоношенных детей может быть обусловлена анатомо-физиологическими особенностями их мозга (несовершенство ауторегуляции

Таблица 1. Показатели ШЖМ у детей исследуемых групп

Table 1. Values on the scale developed by L.T. Zhurba and L.T. Mastuykova in study groups

Показатель	Доношенные дети (n = 16)	Поздние недоношенные дети (n = 16)	Умеренно недоношенные дети (n = 16)	Глубоко недоношенные дети (n = 16)
Коммуникабельность	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]
Голосовые реакции	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]*	3 [2; 3]**
Безусловные рефлексы	2 [2; 3]	1,5 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Мышечный тонус	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2]**
Асимметричный шейный тонический рефлекс	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Цепные симметричные рефлексы	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]
Сенсорно-моторное поведение	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 3]*	2 [2; 3]**
Стигмы	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Черепные нервы	3 [3; 3]	3 [2; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]*
Патологические движения	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Общий балл	26 [25; 27]	25 [24; 27]	25 [24; 27]	24,5 [22; 26]*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями в группе доношенных детей; + $p < 0,05$, ++ $p < 0,001$ по сравнению с показателями в группе поздних недоношенных детей.

Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs. term babies; + $p < 0.05$, ++ $p < 0.001$ vs. late premature babies.

мозгового кровотока, терминальный тип кровоснабжения, низкая скорость кровотока в белом веществе), которые часто способствуют формированию структурного церебрального дефекта [23, 26].

Нарушение ПМР было выявлено у пациентов всех исследуемых групп. У глубоко недоношенных детей оно было более выраженным, что проявлялось большей степенью задержки формирования голосовых реакций и сенсорно-моторного поведения, нарушениями мышечного тонуса по сравнению с доношенными, поздними недоношенными и умеренно недоношенными детьми. В предшествующих исследованиях также показана задержка формирования голосовых реакций и сенсорно-моторного поведения у глубоко недоношенных детей 1-го полугодия жизни [27]. Интонация недовольства, гуление и лепет у них начинают появляться лишь с 4-го месяца скорректированного возраста, что говорит о более поздней активации специфических корковых речевых структур [28].

Согласно современным данным, прирост навыков у недоношенных детей, при учете их скорректированного возраста, соответствует этапам развития доношенных детей [29, 30]. Несмотря на то, что в нашем исследовании учитывался скорректированный возраст недоношенных детей, пока-

затели ПМР у пациентов исследуемых групп различались. Корреляционный анализ показал взаимосвязь выраженности церебральных и дыхательных нарушений у недоношенных детей в неонатальном периоде и балльной оценки показателей ШЖМ в возрасте 3 мес. Таким образом, при оценке ПМР детей разного гестационного возраста необходимо учитывать не только их скорректированный возраст, но и тяжесть поражения головного мозга и выраженность церебральных ишемических и дыхательных нарушений в неонатальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлены особенности клинико-anamnestических показателей у детей 1-го года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Показано, что глубоко недоношенные дети, у которых отмечалась наибольшая отягощенность перинатального анамнеза, имели более выраженные нарушения ПМР в скорректированном возрасте 3 мес. Это может быть положено в основу разработки персонализированного подхода к планированию проведения лечебно-абилитационных мероприятий у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Малышкина А.И. — организация проведения исследования, написание текста рукописи, утверждение текста рукописи для публикации; Самсонова Т.В. — разработка дизайна исследования, организация проведения исследования, написание текста рукописи, утверждение текста рукописи для публикации; Кривоногов В.А. — обследование больных, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Malyshkina, A.I. — organization of the study, writing the text of the manuscript, approval of the text of the manuscript for publication; Samsonova, T.V. — development of the study design, organization of the study, writing the text of the manuscript, approval of the text of the manuscript for publication; Krivonogov, V.A. — examination of patients, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» (протокол № 1 от 09.03.2022). The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budget Institute Ivanovo Scientific-Research Institute named after V.N. Gorodkov (protocol No. 1 of 09.03.2022).

Об авторах / About the authors


Малышкина Анна Ивановна / Malyshkina, A.I. — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 7937-9125. <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>. E-mail: anna_im@mail.ru

Самсонова Татьяна Вячеславовна / Samsonova, T.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 7292-2107. <https://orcid.org/0000-0001-6102-6173>. E-mail: tv_samsonova@mail.ru

Кривоногов Владислав Андреевич / Krivonogov, V.A. — младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 2735-7720. <https://orcid.org/0000-0003-2275-0104>. E-mail: vladv95@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Volpe J.J. *Neurology of the newborn*. Philadelphia; 2008. 1094 p.
2. Jacobsson B., Petterson K., Modzelewska D., Abrahamsson T. et al. Preterm delivery: an overview on epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and the society. *Lakartidningen*. 2019;116:116:FR6F.
3. Murata T., Isogami H., Imaizumi K. et al. Association between gestational age at threatened preterm birth diagnosis and incidence of preterm birth: the Japan Environment and Children's Study. *Scientific reports*. 2023;13(1):12839. DOI: 10.1038/s41598-023-38524-9
4. Wang J., Shen X., Yang H. et al. Early markers of neurodevelopmental disorders based on general movements for very preterm infants: study protocol for a multicentre prospective cohort study in a clinical setting in China. *BMJ Open*. 2023;13(5):e069692. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069692

5. Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Ким Е.Г. Факторы риска и структура заболеваемости и смертности недоношенных детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2022;(6):27–33. Bokonbaeva S.D., Urmatova B.K., Kim E.G. Risk factors and patterns of morbidity and mortality in premature babies. *International journal of applied and fundamental research*. 2022;(6):27–33. (in Russian) DOI: 10.17513/mjprfi.13393
6. *Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник*. М.; 2019. 170 с. Healthcare in Russia 2019: Statistical collection. Moscow; 2019. 170 p. (in Russian)
7. Бенис Н.А., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и различными сроками гестации. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012;3(1):26–29. Benis N.A., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of preterm infants with extreme low and very low birth weight of different gestational ages. *Children's medicine of the North-West*. 2012;3(1):26–29. (in Russian)
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами. М.; 2015. 16 с. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Yacuk G.V. et al. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with consequences of perinatal damage to the central nervous system with hydrocephalic and hypertension syndromes. Moscow; 2015. 16 p. (in Russian)
9. AlMuqbil M., Alanazi J., Alsaif N., Baarmah D. et al. Clinical characteristics and risk factors of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and its associated neurodevelopmental outcomes during the first two years of life: a retrospective study in Saudi Arabia. *International Journal of General Medicine*. 2023;16:525–536. DOI: 10.2147/IJGM.S401803
10. Kuriczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329–338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
11. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385:430–440. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6
12. Parikh P., Jull S.E. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *J. Pediatr*. 2018;192:22–32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031
13. Namusoke H., Nannyonga M.M., Ssebunya R. et al. Incidence and short term outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in a Peri Urban teaching hospital, Uganda: a prospective cohort study. *Matern. Health Neonatol. Perinatol*. 2018;4:6. DOI: 10.1186/s40748-018-0074-4
14. Соколов П.Л., Притыко А.Г., Зыков В.П. и др. Методологические аспекты объективизации уровня моторного и психического развития у детей с тяжёлыми перинатальными поражениями головного мозга. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019;(3):22–27. Sokolov P.L., Prityko A.G., Zykov V.P. et al. Methodological aspects of the objectification of the level of motor and mental development in children with severe perinatal brain lesions. *Detskaâ i podrostkovaâ reabilitaciâ*. 2019;(3):22–27. (in Russian)
15. Хачатрян Л.Г. Ранние и отдаленные проявления перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста: автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 49 с. Hachatryan L.G. Early and long-term manifestations of perinatal damage to the nervous system in young children: abstract of thesis. ... doc. med. sciences. Moscow; 2003. 49 p. (in Russian)
16. Шкаренкова Е.И., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений у детей первого года жизни с синдромами нарушения и задержки моторного развития. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009;(1):66–69. Shkarenkova E.I. Samsonova T.V. The clinico-functional characteristics of neurologic disorders in children in the age 12 month old having syndrome of disorders and motor neurological abnormalities. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2009;(1):66–69. (in Russian)
17. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. *Методические рекомендации*. М.; 2005. 40 с. Classification of the consequences of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines. Moscow; 2005. 40 p. (in Russian)
18. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.; 2021. 304 с. Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. Moscow; 2021. 304 p. (in Russian)
19. Kepenek-Varol B., Hosbay Z., Varol S. Assessment of motor development using the Alberta Infant Motor Scale in full-term infants. *Turk. J. Pediatr*. 2020;62(1):94–102. DOI: 10.24953/turkjped.2020.01.013
20. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.; 1981. 272 с. Zhurba L.T., Mastjukova E.M. Disorders of psychomotor development in children of the first year of life. Moscow; 1981. 272 s. (in Russian)
21. Дочкина Е.С., Устинова А.В., Таранушенко Т.Е. Особенности анамнеза детей с детским церебральным параличом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;107(5):85–90. Dochkina E.S., Ustinova A.V., Taranushenko T.E. Peculiarities of anamnesis in children with infantile cerebral palsy. *Siberian medical review*. 2017;107(5):85–90. DOI: 10.20333/2500136-2017-5-85-90 (in Russian)
22. Барашнев Ю.И. Неонатальная неврология: действительность, иллюзии и надежды. *Акушер-гинеколог (Москва)*. 1993;(1):14–18. Barashnev Yu.I. Neonatal neurology: reality, illusions and hopes. *Obstetrician-gynecologist (Moscow)*. 1993;(1):14–18. (in Russian)
23. Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М. и др. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;(1):59–65. Mironova A.K., Samigulina M.G., Osmanov I.M. et al. Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021;(1):59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65 (in Russian)
24. Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К. и др. Риски формирования неврологической патологии у глубоко недоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. *Медицинский совет*. 2021;(1):20–29. Milovanova O.A., Amirhanova D.Yu., Mironova A.K. et al. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Medical Council*. 2021;(1):20–29. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29 (in Russian)
25. You S.K. Neuroimaging of germinal matrix and intraventricular hemorrhage in premature infants. *J. Korean Neurosurg. Soc*. 2023;6(3):239–246. DOI: 10.3340/jkns.2022.0277
26. Шалькевич Л.В., Жевнеронк И.В., Устинович Ю.А., Ткаченко А.К. Неонатальная энцефалопатия у доношенных новорожденных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(4):509–517. Shal'kevich L.V., Zhevneronok I.V., Ustinovich Yu.A., Tkachenko A.K. The neonatal encephalopathy in full-term newborns. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnââ Evropa*. 2020;10(4):509–517. (in Russian)
27. Амирова В.Р., Валиулина А.Я., Залалова А.А., Рыбалко О.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся недоношенными. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;(1):69–77. Amirova V.R., Valiulina A.Ya., Zalalova A.A., Rybalko O.V. The health status of preterm babies in the first year of life. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;(1):69–77. (in Russian)
28. Нefeldева Д.Л., Белорусова М.В. Ранняя абилитация и особенности онтогенеза сенсорных систем, когнитивных функций и речи у детей, рожденных недоношенными. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(6):41–48. Nefedeva D.L., Belorusova M.V. Early abilitation and ontogenesis features of sensory systems, cognitive functions, and speech in preterm born children. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(6):41–48. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).41-48 (in Russian)
29. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоконедоношенных детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;(6):84–90. Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyatovskaya G.A. Features of psychomotor development of very premature children. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;(6):84–90. (in Russian)
30. Степанова О.А. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей на первом году жизни. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):77–81. Stepanova O.A. Evaluation neuropsychological development of premature infants in the first year. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(1):77–81. (in Russian) 

Поступила / Received: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.10.2023



Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации

Е.А. Букреева^{1,3}, П.Л. Соколов¹, Е.Ю. Сергеенко^{1,3}, А.И. Крапивкин¹, О.А. Лайшева^{2,3}, Н.В. Чебаненко⁴✉

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, г. Москва

² Российская детская клиническая больница — обособленное структурное подразделение ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Эпилепсия имеет различную природу и отличается многообразием клинических проявлений. Сочетание эпилепсии и двигательных расстройств ставит один из самых серьезных вопросов в нейрореабилитологии: возможно ли реабилитационное воздействие при эпилепсии? Этот вопрос нельзя считать разрешенным в силу продолжающихся дискуссий. Тем более не изучен вопрос о динамике двигательных функций у таких пациентов по окончании реабилитации.

Цель исследования. Проследить отдаленные результаты реабилитационного лечения детей раннего возраста, страдающих эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения.

Дизайн. Одноцентровое ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Исследуемую когорту составили 38 пациентов (19 девочек и 19 мальчиков) с эпилепсией и двигательными нарушениями, прошедшие реабилитационное лечение в 2005–2015 гг. Пациенты 1-й группы получали медицинский массаж, 2-й — Войта-терапию, 3-й — сочетание этих методик. Цикл состоял из 3 курсов лечения с интервалом 2–5 мес, 10–15 сеансов по 25–30 мин ежедневно. Катамнестическая оценка состояния моторных функций проводилась в 2020–2021 гг., средний период наблюдения составил $121,89 \pm 5,32$ мес после окончания медицинской реабилитации, за этот период пациенты продолжали получать реабилитационные мероприятия.

Результаты. По завершении цикла реабилитационных мероприятий во всех 3 группах был достигнут положительный результат. При сравнении показателей, полученных после окончания реабилитации, с таковыми, полученными в процессе катамнестического наблюдения, наиболее значимой была положительная динамика в 3-й группе (χ^2 Пирсона = 6,533; $p = 0,038$). Во 2-й группе разница была также статистически значимой ($\chi^2 = 27,137$; $p = 0,001$), но меньшей, чем в 3-й. В 1-й группе различия были наименьшими, но статистически значимыми ($\chi^2 = 39,000$; $p = 0,0001$). Таким образом, во всех группах продемонстрировано прогрессирующее улучшение по шкале GMFCS, при этом в 3-й группе результат был наилучшим.

Заключение. На основании проведенной оценки можно утверждать, что достигнутый уровень по шкале GMFCS после курса медицинской реабилитации пациентам с эпилепсией с нарушением двигательной функции в раннем возрасте можно не только сохранить, но и улучшить.

Ключевые слова: эпилепсия, двигательные нарушения, медицинская реабилитация, дети, массаж.

Для цитирования: Букреева Е.А., Соколов П.Л., Сергеенко Е.Ю., Крапивкин А.И., Лайшева О.А., Чебаненко Н.В. Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации. Доктор.Ру. 2023;22(7):48–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-48-52



Long-Term Results of the Study of Motor Functions in Epilepsy Patients with Motor Disorders who Passed the Course of Rehabilitation Treatment

Е.А. Bukreeva^{1,3}, P.L. Sokolov¹, E.Yu. Sergeenko^{1,3}, A.I. Krapivkin¹, O.A. Laisheva^{2,3}, N.V. Chebanenko⁴✉

¹ Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenytsky; 38, Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University; 117 Leninsky Prosp., Moscow, Russian Federation 119571

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117997

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya Str. Moscow, Russian Federation 125993

✉ Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — E-mail: nataqwe@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Epilepsy has a different nature and is characterized by a variety of clinical manifestations. The combination of epilepsy and movement disorders raises one of the most serious questions in neurorehabilitation: is the rehabilitation effect itself possible in epilepsy? At present, this issue cannot be considered resolved due to ongoing discussions.

Aim. To determine the long-term results of the rehabilitation of young children suffering from epilepsy accompanied by motor dysfunction.

Design. Single-center retrospective study.

Materials and methods. The study group consisted of 38 patients (19 girls and the same number of boys) with epilepsy and movement disorders, who underwent rehabilitation treatment from 2005 to 2015 in the following volume: in the 1st group — medical massage, in the 2nd — Vojta-therapy and in the 3rd — a combination of these methods. The cycle consisted of three courses of treatment with an interval of 2 to 5 months. The course included 10–15 sessions for 25–30 minutes daily. A follow-up assessment of the state of motor functions was carried out in the period from 2020 to 2021, the average follow-up period was 121.89 ± 5.32 months, $Me = 126.00$ [96.00; 156.00], $SD 32.84$ after the end of medical rehabilitation during this period, patients continued to receive rehabilitation measures.

Results. Upon completion of the cycle of rehabilitation measures, a positive result was achieved in all 3 groups. We compared the indicators obtained at the end of rehabilitation and according to follow-up data. The most pronounced was the positive difference between the indicators after the end of the course and those obtained in the follow-up in the 3rd group (χ^2 Pearson = 6.533; $p = 0.038$). In the 2nd group, the difference was also statistically significant ($\chi^2 = 27.137$; $p = 0.001$), but less than in the 3rd group. In the 1st group, the differences were the smallest, but, nevertheless, statistically significant ($\chi^2 = 39.000$, $p = 0.0001$). Thus, in all groups, a progressive improvement on the GMFCS scale was demonstrated, while in the 3rd group the result was the best.

Conclusion. Thus, the improvement on the GMFCS scale achieved during the rehabilitation of patients with epilepsy and impaired motor function can not only be maintained, but also improved.

Keywords: epilepsy, movement disorders, medical rehabilitation, children, massage.

For citation: Bukreeva E.A., Sokolov P.L., Sergeenko E.Y., Krapivkin A.I., Laisheva O.A., Chebanenko N.V. Long-term results of the study of motor functions in epilepsy patients with motor disorders who passed the course of rehabilitation treatment. Doctor.Ru. 2023;22(7):48–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-48-52

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсией считают заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям:

- 1) не менее 2 неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- 2) 1 неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (не менее 60%) после 2 спонтанных приступов, в последующие 10 лет;
- 3) диагноз эпилептического синдрома [1].

Эпилепсия имеет различную природу и отличается многообразием клинических проявлений [2]. Более половины детей, перенесших судороги в младенчестве, страдают различными неврологическими нарушениями: двигательные расстройства, различной степени астенизация, ментальные расстройства [3]. Сочетание эпилепсии и двигательных расстройств ставит один из самых серьезных вопросов в нейрореабилитологии: возможно ли реабилитационное воздействие при эпилепсии? Этот вопрос нельзя считать разрешенным в силу продолжающихся дискуссий. Есть отдельные сообщения, допускающие использование при таких состояниях массажа и лечебной гимнастики [4]. Условием применения методик восстановительного лечения считается устойчивая ремиссия или отсутствие клинических припадков. Таким образом, можно констатировать необходимость изучения данной проблемы ввиду ее несомненной значимости [5].

При наличии работ, посвященных реабилитационному лечению больных с эпилепсией, в литературе практически отсутствуют данные катamnестического наблюдения за такими пациентами по его окончании.

Цель исследования — проследить отдаленные результаты реабилитационного лечения детей раннего возраста, страдающих эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 38 пациентов (19 мальчиков и 19 девочек) с эпилепсией и двигательными нарушениями. В 2005–2015 гг., в возрасте 9–24 мес (средний возраст $13,8 \pm 4,86$ мес;

$Me = 12,00$ [10,00; 14,00] мес; $SD = 0,44$), пациенты проходили реабилитационное лечение в следующем объеме: в 1-й группе — медицинский массаж ($n = 13$), во 2-й — Войта-терапия ($n = 11$), в 3-й — сочетание этих методик ($n = 14$). В 2020–2021 гг. оценивали результаты прохождения курса реабилитации, средний период наблюдения составил 10 лет; возраст пациентов — 9–14 лет, средний возраст $13,80 \pm 0,44$ года, $Me = 12,00$ [10,00; 14,00], $SD = 4,86$.

Оценку моторных функций по окончании курса терапии проводили по шкале Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [6], при изучении отдаленных результатов применяли ее модификацию GMFCS-88 [7].

Результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 для Windows. Статистический анализ качественных показателей выполняли на основе данных, сгруппированных в таблицы сопряженности, с применением критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных данных проводили по критерию Вилкоксона. Порогом значимости было значение $p \leq 0,05$.

Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013 г.) с условием информированного добровольного согласия родителей (законных представителей) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по возрасту, полу и среднему периоду наблюдения приведено в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту ($\chi^2 = 26,081$; $p = 0,248$), полу ($\chi^2 = 4,921$; $p = 0,085$) и среднему периоду наблюдения ($\chi^2 = 17,939$; $p = 0,581$).

Детей, страдающих структурной эпилепсией, было 25 (93,5%), генетически детерминированным эпилептический процесс был в 22 (28,9%) случаях, природа заболевания не была установлена у 2 (5,3%) детей (табл. 2). Группы пациентов были сопоставимы по этиологии эпилепсии.

До начала реабилитационных мероприятий пациенты классифицировались в III, IV и V уровнях по шкале GMFCS (табл. 3). По окончании реабилитации во всех 3 группах был достигнут положительный результат.

Таблица 1. Распределение пациентов (n = 38) по возрасту, полу и среднему периоду наблюдения
Table 1. Patient distribution (n = 38) by age, sex and mean follow-up period

Группа		n (%)	Возраст, лет			Средний период наблюдения, мес		
			M ± m	SD	Me [Q1; Q3]	M ± m	SD	Me [Q1; Q3]
1-я (n = 13)	мальчики	7 (53,8%)	10,00 ± 1,34	3,55	11,00 [6,00; 13,00]	131,08 ± 9,6	34,80	144,00 [102,00; 156,00]
	девочки	6 (46,2%)	12,00 ± 1,26	3,09	13,00 [10,50; 13,50]			
2-я (n = 11)	мальчики	8 (72,7%)	8,87 ± 1,12	3,18	12,00 [5,50; 12,00]	113,45 ± 8,46	28,07	108,00 [96,00; 132,00]
	девочки	3 (27,3%)	8,75 ± 2,51	4,35	13,50 [5,00; 6,00]			
3-я (n = 14)	мальчики	4 (28,5%)	9,00 ± 1,82	3,65	9,00 [5,50; 12,50]	120,00 ± 9,24	28,07	126,00 [81,00; 147,00]
	девочки	10 (71,4%)	8,62 ± 1,20	3,78	11,00 [6,08; 13,25]			

Таблица 2. Распределение пациентов (n = 38) по виду эпилепсии, n (%)
Table 2. Patient distribution (n = 38) by epilepsy type, n (%)

Этиология эпилепсии	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Структурная	12 (92,3%)	1 (9,1%)	1 (7,1%)
Генетическая	1 (7,7%)	6 (54,5%)	7 (50,0%)
Неизвестной этиологии	–	4 (36,4%)	6 (42,9%)

Таблица 3. Распределение пациентов (n = 38) по уровням шкалы GMFCS, n, %
Table 3. Patient distribution (n = 38) by GMFCS score, n, %

Группа	GMFCS шкала	I уровень	II уровень	III уровень	IV уровень	V уровень
1-я (n = 13)	Исходно	–	–	2 (15,4%)	7 (53,8%)	4 (30,8%)
	После реабилитации	–	3 (23,1%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	4 (30,8%)
	Катамнез	–	4 (30,8%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)
2-я (n = 11)	Исходно	–	–	2 (18,2%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)
	После реабилитации	1 (9,1%)	7 (63,7%)	1 (9,1%)	–	2 (18,2%)
	Катамнез	3 (27,3%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
3-я (n = 14)	Исходно	–	–	3 (21,4%)	7 (50,0%)	4 (28,6%)
	После реабилитации	6 (42,9%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)	–	–
	Катамнез	11 (78,6%)	3 (21,4%)	–	–	–

В 1-й группе I уровня шкалы GMFCS по отдаленным результатам не достиг никто, на II уровень были квалифицированы 4 пациента, по 3 пациента остались на III, IV, V уровнях (различия в результатах статистически значимы ($\chi^2 = 21,667$; $p = 0,010$)).

Во 2-й группе на I уровень был классифицирован после реабилитации 1 пациент. По отдаленным результатам на I уровень классифицированы 4 пациента, 5 пациентов остались на II уровне, по 1 — на III, IV, V уровнях. Различия в результатах статистически значимы ($\chi^2 = 24,619$; $p = 0,017$)).

В 3-й группе повысили уровень по шкале GMFCS до I после проведения медицинской реабилитации 6 детей. По данным катамнестического наблюдения I уровня достигли 4 пациента, имевшие II уровень, а 3 пациента, имевшие III уровень, реклассифицировались до II уровня. Различия в результатах были статистически значимы ($\chi^2 = 6,873$; $p = 0,032$). Таким образом, 11 пациентов, получавших комплексное реабилитационное лечение, были классифицированы на I уровень. Средние показатели моторных функций по шкале GMFCS представлены в табл. 4.

Таблица 4. Средние показатели моторных функций пациентов (n = 38) по шкале GMFCS, баллы
Table 4. Mean GMFCS values of motor function of patients (n = 38), points

Группа	Период исследования	M ± Se	SD	Me [Q1; Q3]
1-я (n = 13)	После реабилитации	40,98 ± 5,53	20,70	38,98 [14,21; 64,72]
	Катамнез	49,85 ± 5,53	19,93	47,24 [29,22; 70,28]
2-я (n = 11)	После реабилитации	50,98 ± 6,14	20,39	56,76 [40,12; 66,52]
	Катамнез	66,56 ± 7,56	25,09	78,24 [58,43; 81,02]
3-я (n = 14)	После реабилитации	69,29 ± 4,11	15,37	69,83 [55,12; 87,70]
	Катамнез	84,47 ± 2,48	9,28	89,05 [81,62; 90,19]

При сравнении показателей, полученных по окончании реабилитации и по данным катамнеза, наиболее значимой была положительная динамика между окончанием курса и по данным катамнеза в 3-й группе ($\chi^2 = 6,533$; $p = 0,038$). Во 2-й группе разница была также статистически значимой ($\chi^2 = 27,137$; $p = 0,001$), но меньшей, чем в 3-й группе. В 1-й группе различия были наименьшими, но, тем не менее, статистически значимыми ($\chi^2 = 39,000$; $p = 0,0001$)

Таким образом, во всех группах продемонстрировано прогрессирующее улучшение по шкале GMFCS, при этом в 3-й группе результат был наилучшим.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Л.В. Шалькевич и соавт., у детей раннего возраста высока частота нарушений моторных функций при эпилепсии, которые формируются уже в дебюте заболевания до начала противоэпилептической терапии, и эти нарушения сохраняются в старшем возрасте [8], что обосновывает необходимость включения реабилитации уже на этапе начала заболевания.

Ранняя реабилитация позволяет эффективно компенсировать нарушения моторных функций и снизить возможность формирования грубых двигательных дефектов, приводящих к инвалидизации и нарушению социального статуса пациентов [9].

На фоне противоэпилептической медикаментозной терапии по достижении ремиссии объем реабилитации постепенно можно расширять [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенной нами оценки можно утверждать, что достигнутый уровень по шкале GMFCS при проведении медицинской реабилитации пациентам с эпилепсией с нарушением двигательной функции в раннем возрасте можно не только сохранить, но и в дальнейшем улучшить.

Реабилитация детей с эпилепсией должна быть целостной системой, подчиненной единой цели — восстановлению биологического и социального статуса пациента, и руководствоваться принципом преемственности.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Букреева Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Соколов П.Л. — написание текста, редактирование; Сергеенко Е.Ю., Чебаненко Н.В. — написание текста; Крапивкин А.И. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Лайшева О.А. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bukreeva, E.A. — development of the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, text writing; Sokolov, P.L. — text writing, editing; Sergeenko, E.Yu., Chebanenko, N.V. — writing text; Krapivkin, A.I. — development of the concept and design of the study, editing, approval of the text of the manuscript for publication; Laisheva, O.A. — development of the concept and design of the study, text writing, editing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Букреева Елена Анатольевна / Bukreeva, E.A. — заведующая отделением физиотерапии и ЛФК, старший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2813-1090. <https://orcid.org/0000-0001-7660-4933>. E-mail: bukreeva191965@gmail.com

Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com


Сергеенко Елена Юрьевна / Sergeenko, E.Yu. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; заведующая кафедрой реабилитологии и физиотерапии ФДПО, декан ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4196-6732. <https://orcid.org/0000-0001-7882-1317>. E-mail: elenarsmu@mail.ru

Крапивкин Алексей Игорьевич / Krapivkin, A.I. — д. м. н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. eLIBRARY.RU SPIN: 2876-8470. <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>. E-mail: krapivkin@list.ru

Лайшева Ольга Арленовна / Laisheva, O.A. — д. м. н., профессор, руководитель центра медицинской реабилитации РДКБ — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 119571, Россия, г. Москва, Ленинский просп., 117; профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ПФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8188-2819. <https://orcid.org/0000-0002-8084-1277>. E-mail: olgalaisheva@mail.ru

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482.
2. Ackermann S., Le Roux S., Wilmshurst J.M. Epidemiology of children with epilepsy at a tertiary referral centre in South Africa. *Seizure*. 2019;70:82–89. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.06.018
3. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J. et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J. Pediatr*. 2016;174:98–103.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.035
4. Быкова О.В., Платонова А.Н., Балканская С.В., Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия — подходы к лечению и реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(7-2):64–70. Bykova O.V., Platonova A.N., Balkanskaya S.V., Batysheva T.T. Cerebral palsy and epilepsy — approaches to treatment and rehabilitation. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(7-2):64–70. (in Russian)
5. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. (in Russian)
6. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E. et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002;288(11):1357–1363. DOI: 10.1001/jama.288.11.1357
7. Gorter J.W., Ketelaar M., Rosenbaum P. et al. Use of the GMFCS in infants with CP: the need for classification at age 2 years or older. *Dev. Med. Child Neurol*. 2009;51(1):46–52. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03117.x
8. Шалькевич Л.В., Жевнеронек И.В. Возрастные аспекты коморбидных нарушений и медицинской реабилитации у детей с эпилепсией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;(3):283–288. Shalkevich L.V., Zhevneronok I.V. Age aspects of comorbidity and medical rehabilitation in children with epilepsy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(3):283–288. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-3-283-288 (in Russian)
9. Букреева Е.А., Седненко Т.А., Калюжный А.В. и др. Реабилитация детей раннего возраста с двигательными нарушениями и эпилепсией: рациональный подход и эффективность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(1):24–31. Bukreeva E.A., Sednenkova T.A., Kaluzhnyi A.V. et al. Rehabilitation of young children with movement disorders and epilepsy: rational approach and efficacy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022;16(1):24–31. DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.3 (in Russian)
10. Адамбаев З.И., Киличев И.А., Худойбергенов Н.Ю. и др. Эпилепсия у детей: тактика ведения, этапы оказания медицинской реабилитации. *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*. 2022;3(2):57–59. Adambaev Z.I., Kilichev I.A., Khudoyberganov N.Yu. et al. Epilepsy in children: tactics of management, stages of providing medical rehabilitation. *Journal of Neurology and Neurosurgery Research* 2022;3(2):57–59 (in Russian) 

Поступила / Received: 05.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 10.10.2023

Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта

З.М. Нуржанова^{1,2}, О.А. Башкина¹, М.А. Самотруева¹, А.А. Шилова¹ ✉

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Астрахань

² ГОУ АО «Астраханский областной социально-реабилитационный центр «Русь»; Россия, г. Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Систематизировать современные научные исследования, изучающие роль моноцитарного хемоаттрактанта в развитии и прогрессировании различных заболеваний.

Основные положения. В настоящее время возрос интерес научного сообщества к вопросам патогенетической роли моноцитарно-макрофагального звена цитокинового спектра в развитии ряда патологических изменений организма.

Заключение. Моноцитарный хемоаттрактант является одним из ключевых компонентов эндотелиальной дисфункции и, возможно, может быть представлен как биологический маркер различных заболеваний, что окажет значительное содействие в ранней диагностике и вопросах организации лечебного процесса.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактант, нервная система, дети.

Для цитирования: Нуржанова З.М., Башкина О.А., Самотруева М.А., Шилова А.А. Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта. Доктор.Ру. 2023;22(7):53–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57

Pathogenetic Role of Monocyte Chemoattractant

Z.M. Nurzhanova^{1,2}, O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹, A.A. Shilova¹ ✉

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, Russian Federation 414000

² Astrakhan Regional Social and Rehabilitation Center "Rus"; 14, Konovalova str., Astrakhan, Russian Federation 414042

ABSTRACT

Aim. To systematize modern scientific research that studies the role of monocytic chemoattractant in the development and progression of various diseases.

Key points. At present, the interest of the scientific community in the issues of the pathogenetic role of the monocyte-macrophage link of the cytokine spectrum in the development of a number of pathological changes in the body has increased.

Conclusion. The monocyte chemoattractant is one of the key components of endothelial dysfunction and possibly can be presented as a biological marker of various diseases, which will greatly assist in early diagnosis and organization of the treatment process accordingly.

Keywords: monocyte chemoattractant, nervous system, children.

For citation: Nurzhanova Z.M., Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Shilova A.A. Pathogenetic role of monocytic chemoattractant. Doctor.Ru. 2023;22(7):53–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57

ВВЕДЕНИЕ

Ведущую патогенетическую роль в развитии патологического механизма при детском церебральном параличе играют деструктивные изменения нервных клеток. Основоположающим компонентом подобных изменений являются экайотоксичность и окислительный стресс.

Такие процессы, как окислительный стресс и дисфункция эндотелия, утяжеляющие течение основного заболевания и способствующие развитию коморбидной патологии в виде изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, взаимосвязаны.

Эндотелий, представляющий структурный компонент сосудистого русла, выполняет ряд сложных функций, включающих выработку гемостатических стабилизаторов, и обеспечивает процессы гемостаза. Другой задачей эндотелиального барьера является синтез биологически активных веществ, обеспечивающих вазоконстрикцию и вазодилатацию, что способствует регулированию состояния сосудистого тонуса и обеспечения кровоснабжения. Эндотелий активно участвует в процессах

неоангиогенеза и артериогенеза. Другим важным функциональным аспектом эндотелия является адгезия лейкоцитов [1, 2]. Эндотелий также обеспечивает регуляцию проницаемости сосудистой стенки для различных веществ и миграции клеток через эндотелий [3]. Некоторые авторы выделяют иммунную функцию эндотелия, реализуемую за счет синтеза цитокинов и антигенпрезентирующей роли [4, 5].

Морфофункциональные преобразования эндотелиальных клеток под воздействием разных травмирующих элементов приводят к дезорганизации коммуникативных возможностей, расстройству функционирования эндотелиоцитов [6]. Клетки эндотелия первыми реагируют на трансформации в системе гемодинамики, изменения концентрации продуктов обмена веществ, вызывающие повреждение клеток. Так создаются условия для развития эндотелиальной дисфункции (ЭД), при которой видоизменяется баланс в системе гемостаза с преобладанием прокоагулянтных механизмов, сокращением синтеза и выделения в кровь вазодилаторов, увеличением высвобождения сосудосуживающих

✉ Шилова Анна Анатольевна / Shilova, A.A. — E-mail: ash14@list.ru



компонентов, проницаемости сосудистой стенки для лейкоцитов и возникновением итогового локального воспаления. Длительное действие агентов, являющихся основанием для развития ЭД, приводит к приобретению эндотелиальными клетками провоспалительных и протромботических свойств [7], развивается уменьшение количества створчатых эндотелиоцитов [8, 9]. Таким образом, восстановительные возможности эндотелия значительно сокращаются [10–12]. В настоящее время ЭД расценивается многими исследователями как важный патогенетический компонент сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [13]. Значительная функциональная эндотелиальная дезорганизация характеризуется нарушением регуляторного баланса сосудистого русла, изменением проницаемости сосудов, уменьшением продукции антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и активации синтеза тромбогенных элементов [14]. ЭД при заболеваниях нервной системы, патогенетические механизмы которых связаны с нарушением функционирования сосудов, приводит к изменениям работы гематоэнцефалического барьера и, как следствие, ограничению перфузии.

При увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера развивается диapedез элементов плазмы в структуры артериального барьера, что сопровождается развитием отечных процессов вокруг сосуда и асептического воспаления [15].

В патогенетических аспектах кардиоваскулярной патологии принимает активное участие ЭД. Исследователями описаны такие состояния при атеросклеротических процессах, гипертонической болезни и др. ЭД может быть самостоятельным источником заболевания, а также основное заболевание и может способствовать прогрессированию ЭД [16].

В последние годы изучается роль биологических активных веществ, ответственных за различные функции эндотелия, в реализации патогенетических реакций при заболеваниях ЦНС [8, 14]. Одним из компонентов, принимающим участие в развитии ЭД, являются моноцитарно-макрофагальные факторы цитокинового звена иммунитета в составе фактора роста эндотелия (VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) [17–19], что подчеркивает перспективность определения их значимости в развитии патологических изменений в нервной системе, в частности, детского церебрального паралича [5, 6].

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

MCP-1 или CCL2 (C-C motif ligand) является представителем хемокинового класса цитокинов, к функциональным особенностям которых относится обеспечение двигательной активности лейкоцитов и перемещение их из кровеносного русла в ткани [14]. Синтез хемокинов активируется под воздействием патогенного агента и представляет собой начальную стадию иммунного ответа. Классификация хемокинов подразумевает разделение на 4 класса, различающиеся по количеству цистеинов. Так, классы CC, CX и CXXC включают 4 цистеина, класс C — 2. MCP-1 является представителем CC подсемейства цитокинов, состоит из 76 аминокислот и имеет молекулярную массу 13 кДа. Продукция MCP-1 осуществляется целым рядом различных клеток, в том числе моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия, эпителия, гладкомышечными клетками и др. Функции MCP-1 разнообразны: он воздействует на хемотаксис, при этом является одним из наиболее активных представителей этого класса, представляет собой медиатор воспалительных процессов [20].

Синтез MCP-1 в структурах нервной системы осуществляется нейронами, астроцитами, микроглией, эндотелиоцита-

ми [21–23]. Наиболее выражена экспрессия MCP-1 в нейронах коры головного мозга, гиппокампе, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, ядрах лицевого и тройничного нерва, в мозжечке [19, 21].

Индукторами экспрессии MCP-1 являются цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , тромбоцитарный фактор роста, липополисахариды микробных клеток, киназы ERK1/2, p38 MAPK, ангиотензин II, интерферон- γ) [24]. К активаторам синтеза относятся глюкоза, гипоксические явления головного мозга [25]. Результатом исследований экспрессии MCP у экспериментальной модели инсульта является обнаружение фактора, индуцируемого гипоксией, и фактора, стимулирующего экспрессию [26]. Имеются данные, что уровень концентрации MCP может свидетельствовать о степени выраженности ЭД [27]. Реакция эндотелиоцитов на активацию продукции MCP выражается в стимуляции адгезивной функции, что влияет на увеличение атерогенного и тромбоэмболического эффектов [28].

MCP-1 имеет большое значение в процессе воспаления, где является активатором синтеза других факторов воспалительного процесса, что индуцирует прогрессирование патологических изменений. Цитокин в здоровых сосудах отсутствует, но при атеросклеротических процессах, инфаркте его экспрессия повышена [29]. Наблюдается повышение экспрессии MCP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца [30]. В.А. Бунин и соавт. отметили повышение концентрации MCP-1 соответственно стадиям заболевания и сделали заключение о возможности его использования для малоинвазивной диагностики развития ишемической болезни сердца с дифференциацией по стадиям заболевания [31].

Многие авторы описывают повышение концентрации MCP-1 при ревматоидном артрите, воспалительных процессах в костной ткани и аллергических процессах. Повышение уровня MCP-1 наблюдалось при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера [20].

Несмотря на тот факт, что большинство данных подтверждают роль MCP-1 в развитии патологии, связанной с ожирением, в некоторых исследованиях наблюдаются неоднозначные результаты. Так, Ю.И. Рагино и соавт. была обнаружена более низкая концентрация MCP-1 у пациентов с сочетанием абдоминального ожирения и ишемической болезни сердца в сравнении с пациентами с абдоминальным ожирением [32, 33].

В эксперименте на лабораторных животных доказано, что на модели диабета отмечается значительное повышение MCP-1, что свидетельствует об участии MCP-1 в патофизиологии заболевания [21, 34].

Имеются данные о двойной роли MCP-1 при опухолевом процессе: в начальной стадии MCP-1 обеспечивает функцию иммунобиологического надзора, на более поздних этапах — поддержание роста и метастазирования опухоли [35]. Установлено, что прерывание взаимодействия MCP с его рецепторами угнетает прогрессирование и метастазирование опухоли [22, 36].

В структурах центральной нервной системы MCP-1 синтезирует ряд клеток, в том числе нейроны, астроциты, микроглия и эндотелиоциты [21, 37]. MCP-1 прямо или косвенно вовлекается в механизмы заболеваний нервной системы, в основе которых находятся нейровоспаление и нейродегенерация. MCP-1 способен проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать развитие и прогрессирование различных заболеваний, в том числе ишемические процессы головного мозга, кровоизлияния [25].

Результатом исследовательских работ по депрессии стало выявление связи между повышением концентрации в крови МСР-1 и выраженностью клинических симптомов депрессии [38].

С. Cerrí и соавт. в исследованиях эпилепсии продемонстрировали, что МСР является ключевым медиатором в молекулярных путях, которые связывают периферическое воспаление с повышенной возбудимостью нейронов [39]. При внутримозговом введении анти-МСР-антител наблюдалось купирование эпилептоидных припадков [40].

Прогрессирующее нарастание МСР-1 доказано при черепно-мозговой травме средней и тяжелой степени, что может служить прогностическим маркером тяжести травмы [37]. А.Р. Di Battista и соавт. наблюдали повышенный синтез цитокина при неблагоприятном исходе заболевания. При легкой степени травмы экспрессия МСР-1 выражена в меньшей степени [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение концентрации в крови МСР-1 свидетельствует о первых признаках патологических изменений сосудов, что в дальнейшем приводит к апоптозу, дифференцировке эндотелиальных и гладкомышечных клеток [42].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что рассмотренный в научном обзоре МСР-1 принимает непосредственное участие в развитии и прогрессировании различных заболеваний практически всех систем организма человека и обладает достаточно весомым диагностическим потенциалом.

Внедрение МСР-1 как биологического маркера в клиническую практику существенно расширило бы возможности диагностики многих заболеваний, позволило проводить мониторинг прогрессирования патологических проявлений, сопутствующей коморбидной патологии и контроль эффективности терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Нуржанова З.М. — планирование исследования, анализ литературы, сбор и систематизация данных, интерпретация результатов исследования; Башкина О.А. — разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение рукописи для публикации; Сомотруева М.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, консультирование по вопросам сбора и анализа информации, интерпретации данных; Шилова А.А. — подготовка черновика рукописи; редактирование и оформление рукописи, анализ и интерпретация данных, доработка исходного варианта рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Nurzhanova, Z.M. — research planning, literature analysis, data collection and systematization, interpretation of research results; Bashkina, O.A. — development of concept and design, final approval of the manuscript for publication; Samotrueva, M.A. — checking critical intellectual content, consulting on information collection and analysis, data interpretation; Shilova, A.A. — preparation of a draft manuscript; editing and design of the manuscript, analysis and interpretation of data, revision of the original version of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Нуржанова Зильфия Маликовна / Nurzhanova, Z.M. — аспирант кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; заведующая отделением кинезиотерапии ГОУ АО «Астраханский областной социально-реабилитационный центр "Русь"». 414042, Россия, г. Астрахань, ул. Коновалова, д. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 6209-4880. <https://orcid.org/0000-0003-4635-5694>. E-mail: lax-07@mail.ru

Башкина Ольга Александровна / Bashkina, O.A. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 3620-0724. <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>. E-mail: bashkina1@mail.ru


Сомотруева Марина Александровна / Samotrueva, M.A. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-1341. <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>. E-mail: ms1506@mail.ru

Шилова Анна Анатольевна / Shilova, A.A. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 3480-6839. <https://orcid.org/0000-0002-8647-6565>. E-mail: ash14@list.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4–11. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4):4–11. (in Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11
- Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. (in Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
- Шадманов А.К., Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Аскаров О.О. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе заболеваний. Re-health journal. 2021;2(10):122–129. Shadmanov A.K., Abdurakhimov A.H., Kheday L.N., Askarov O.O. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases. Re-health journal. 2021;2(10):122–129. (in Russian).
- Krausgruber T., Fortelny N., Fife-Gernedl V. et al. Structural cells are key regulators of organ-specific immune responses. Nature. 2020;583(7815):296–302. DOI: 10.1038/s41586-020-2424-4
- Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):4–15. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional blood circulation and microcirculation.

- 2022;21(2):4–15. (in Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15
6. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659–665. Mel'nikova Y.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659-665. (in Russian). DOI: 10.17750/KMJ2015-659
 7. Chiva-Blanch G., Sala-Vila A., Crespo J. et al. The Mediterranean diet decreases pro-thrombotic microvesicle release in asymptomatic individuals at high cardiovascular risk. *Clin. Nutr.* 2020;39(11):3377–3384. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.0
 8. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложненного сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2015;18(1):24–32. Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M. et al. Endothelial progenitor cells in diabetes complications. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):24–32. (in Russian).
 9. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):93–99. Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Yasamanova A.N. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):93–99. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112106193
 10. Афонасьева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(11):101–104. Afonasyeva T.N. Endothelial dysfunction. Possibilities of early diagnosis. *Health and education in the XXI century*. 2016;18(11):101–104 (in Russian).
 11. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. *Endokrynologiya*. 2017;22(2):171–81. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S. et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrynologiya*. 2017;22(2):171–81.
 12. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019;(1):37. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Poprykhova E.B., Lagutina D.D. Molecular markers of endothelial dysfunction. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):37. (in Russian).
 13. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективная фармакология. 2019;15(32):32–40. Kuznetsova I.V. Endothelial dysfunction as a link between menopausal syndrome and cardiovascular diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(32):32–40. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-32-40
 14. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):106–114. Amelina I.P., Solov'eva E.Yu. Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):106–114. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro2019119041106
 15. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;(6):154–159. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Medical Council*. 2019;(6):154–159. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159
 16. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;117(4):107–111. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Cerebral markers of endothelial dysfunction in chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):107–111. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111
 17. Садикова Р.И., Муталова Э.Г. Влияние цитокиновой сети и роль молекул межклеточной адгезии на развитие эндотелиальной дисфункции больных острым инфарктом миокарда. *Практическая медицина*. 2018;16(9):92–96. Sadikova R.I., Motalova E.G. Effect of the cytokine network and role of intercellular adhesion molecules in endothelial dysfunction development in patients with acute myocardial infarction. *Practical Medicine*. 2018;16(9):92–96. (in Russian).
 18. Dommel S., Blüher M. Does C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) link obesity to a pro-inflammatory state? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1500. DOI: 10.3390/ijms22031500
 19. Нуржанова З.М., Шилова А.А., Башкина О.А., Самотруева М.А. Оценка уровня эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта при детском церебральном параличе. *Человек и его здоровье*. 2021;24(3):33–38. Nurzhanova Z.M., Shilova A.A., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Estimation of the level of endothelial factor of vascular growth and monocytic chemoattractant in children cerebral palsy. *Humans and their health*. 2021;24(3):33–38. (in Russian). DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/04
 20. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(4):786–790. Nikitina V.V., Zaharova N.B. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(4):786–790. (in Russian)
 21. Афонин А.А., Лебеденко А.А., Панова И.В. и др. Роль моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в нарушении гематоэнцефалического барьера и формировании церебральной патологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6-2):8. Afonin A.A., Lebedenko A.A., Panova I.V. et al. Role of monocytic chemoattractant protein-1 in violation of the blood-brain barrier and the formation of cerebral pathology. *Modern problems of science and education*. 2022;(6-2):8. (in Russian)
 22. Матвеева Л.В., Каркаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастроудоденальных заболеваниях. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):150–156. Matveeva L.V., Karakaeva R.C., Chudajkin A.N., Mishanina L.S. Changes monocyte chemoattractants protein-1 in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):150–156. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
 23. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(3):99–105. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine (review of literature). *Perm Medical Journal*. 2018;35(3):99–105. (in Russian). DOI: 10.17816/pmj35399-105
 24. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *J. Panee. Cytokine*. 2012;60:1–12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
 25. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З., Сарвилина И.В. и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология*. 2017;21(5):22–27. Batiushin M.M., Gadaborsheva H.Z., Sarvilina I.V. et al. The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(5):22–27. (in Russian). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24
 26. Fabene P.F., Bramanti P., Constantini G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J. Neuroimmunol*. 2010. 27;224(1-2):22–27. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.016
 27. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):107–111. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Cerebral markers of endothelial dysfunction in chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):107–111. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111
 28. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and

- clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. DOI: 10.3390/biom10020291
29. Москалёв А.В., Сбойчаков В.Б., Цыган В.Н., Апчел А.В. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;20(1):195–202. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Tsygan V.N., Apchel A.V. Chemokines' role in immunopathogenesis of atherosclerosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1):195–202. (in Russian). DOI: 10.17816/brmma12310
 30. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М. и др. Дифференциация и субпопуляционный состав VEGFR2+ моноцитов крови и костного мозга при ишемической кардиомиопатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):120–131. Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M. et al. Differentiation and subpopulation composition of VEGFR2+ cells in the blood and bone marrow in ischemic cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):120–131. (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-120-131
 31. Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Козлов К.Л. Уровень цитокина MCP-1 в периферических тканях как маркер прогрессирования ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):14–15. Bunin V.A., Linkova N.S., Palmseva E.M., Kozlov K.L. Levels of the MCP-1 cytokine in peripheral tissues as a marker of progression of coronary heart disease in the elderly. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(4):14–15. (in Russian).
 32. Рагино Ю.И., Щербак Л.В., Облаухова В.И. и др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Кардиология*. 2021;61(4):32–38. Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I. et al. Blood adipokins in young people with early ischemic heart disease on the background of abdominal obesity. *Kardiologiya*. 2021;61(4):32–38. (in Russian). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369
 33. Шишкин А.Н., Князева А.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):4–11. Shishkin A.N., Kniazeva A.I. Endothelial dysfunction in patients with obesity. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(3):4–11. (in Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11
 34. Marisa C., Lucci I., Di Giulio C. et al. MCP-1 and MIP-2 expression and production in BB diabetic rat: effect of chronic hypoxia. *Mol. Cell. Biochem*. 2005;276(1-2):105–111. DOI: 10.1007/s11010-005-3556-4
 35. Матвеева Л.В. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при раке желудка. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017;4(4):137. Matveeva L.V. Changes in monocytic chemoattractant protein-1 in gastric cancer. *Advances in molecular oncology*. 2017;4(4):137. (in Russian)
 36. Li M., Knight D.A., Snyder A.L. et al. A role for CCL2 in both tumor progression and immunosurveillance. *Oncoimmunology*. 2013;2(7):e25474. DOI: 10.4161/onci.25474
 37. Huie J.R., Diaz-Arrastia R., Yue J.K. et al. Testing a multivariate proteomic panel for traumatic brain injury biomarker discovery: A TRACK-TBI Pilot Study. *J. Neurotrauma*. 2019;36(1):100–110. DOI: 10.1089/neu.2017.5449
 38. Воробьева О.В., Фатеева В.В. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):7–11. Vorob'eva O.V., Fateeva V.V. Association of markers of endothelial dysfunction with depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):7–11. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20211210417
 39. Cerri C., Genovesi S., Allegra M. et al. The Chemokine CCL2 mediates the seizure-enhancing effects of systemic inflammation. *J. Neurosci*. 2016;36(13):3777–3788. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0451-15.2016
 40. Wang C., Yang L., Zhang J. et al. Higher expression of monocyte chemoattractant protein 1 and its receptor in brain tissue of intractable epilepsy patients. *J. Clin. Neurosci*. 2016;28:134–140. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.07.033
 41. Di Battista A.P., Rhind S.G., Hutchison M.G. et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J. Neuroinflammation*. 2016;13:40. DOI: 10.1186/s12974-016-0500-3
 42. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С. и др. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):26–29. Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S. et al. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):26–29. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29 

Поступила / Received: 07.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2023



Клинический случай аутоиммунного гепатита 1 типа у ребенка 10 лет

О.А. Асатрян ✉, К.Г. Симонян, Р.В. Апресян, Т.В. Саргсян, Н.Р. Оганесян

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; Республика Армения, г. Ереван

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Демонстрация клинического случая аутоиммунного гепатита (АИГ) 1 типа у пациентки в возрасте 10 лет.

Основные положения. Некоторые инфекции могут вызывать бессимптомный и самокупирующийся гепатит, в то время как другие способны приводить к тяжелому острому гепатиту и/или служить триггером для АИГ у детей. Представлен случай ранее здоровой 10-летней девочки с синдромом цитолиза и холестаза, у которой отмечались повышение активности сывороточных трансаминаз, положительный серологический анализ на вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), свидетельствующий о недавней инфекции ВЭБ, и положительные антитела к гладкомышечным клеткам (anti-smooth muscle antibody), характерные для начала АИГ 1 типа. Биопсия печени также показала типичную для АИГ картину с признаками портального воспаления и интерфейсного гепатита. Гепатит, связанный с ВЭБ, был исключен отрицательным результатом полимеразной цепной реакции на ВЭБ в сыворотке.

Заключение. Приведенный клинический случай предполагает, что у детей с холестатическим гепатитом положительный серологический анализ на ВЭБ не может исключить наличие других причин заболевания печени. В этом контексте АИГ следует рассматривать как альтернативный диагноз, особенно при обнаружении специфических печеночных аутоантител. Биопсия печени представляется обязательной для установления правильного и своевременного диагноза АИГ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, вирус Эпштейна — Барр, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня антител к гладкомышечным клеткам.

Для цитирования: Асатрян О.А., Симонян К.Г., Апресян Р.В., Саргсян Т.В., Оганесян Н.Р. Клинический случай аутоиммунного гепатита 1 типа у ребенка 10 лет. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):58–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-58-61



A Clinical Case of Autoimmune Hepatitis Type 1 in a Patient Aged 10 Years

O.A. Asatryan ✉, K.G. Simonyan, Hr.V. Apresyan, T.V. Sargsyan, N.R. Hovhannisyanyan

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi; 2 Koryun Str., Yerevan, Armenia 0025

ABSTRACT

Aim. To demonstrate a clinical case of autoimmune hepatitis type 1 in a patient aged 10 years.

Key points. Certain infections can cause frequently asymptomatic and self-limited hepatitis, while others may result to severe acute hepatitis and/or act as a trigger for autoimmune hepatitis in young children. We present the case of a previously healthy 10-year-old girl with a syndrome of cytolysis and cholestasis who had elevated serum transaminases, Epstein — Barr virus (EBV) serology compatible with recent EBV infection, and positive anti-smooth muscle antibody characteristic of onset autoimmune hepatitis type 1. Liver biopsy was also typical of autoimmune hepatitis as attested by the presence of portal inflammation and interface hepatitis. Persistent EBV-related hepatitis was excluded by negative serum EBV-PCR.

Conclusion. The presented clinical case suggests that in children with cholestatic hepatitis, positive EBV serology cannot exclude the presence of other causes of liver disease. In this context, autoimmune hepatitis should be considered as an alternate diagnosis, particularly when there is specific liver-related autoantibody detection. In such conditions, a liver biopsy seems mandatory to achieve a correct and on-time diagnosis of a poor prognostic disease such as autoimmune hepatitis.

Keywords: autoimmune hepatitis, Epstein — Barr virus, liver transaminase elevation, anti-smooth muscle antibody.

For citation: Asatryan O.A., Simonyan K.G., Apresyan Hr.V., Sargsyan T.V., Hovhannisyanyan N.R. A clinical case of autoimmune hepatitis type 1 in a patient aged 10 years. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):58–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-58-61

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени неизвестной этиологии трудно диагностировать на основании данных анамнеза, физического осмотра и обычных лабораторных исследований. Из-за региональных и расовых различий сообщаемая частота необъяснимых заболеваний печени у детей варьирует от 10 до 50% [1–4]. Причина таких болезней у детей до сих пор не установлена. Однако ведущая гипотеза состоит в том, что инфекционный агент является основным пусковым механизмом или фактором риска.

По этиологии необъяснимые заболевания печени можно разделить на инфекционные и неинфекционные. Обычные вирусы (вирусы гепатитов А, В, С, D и E), вызывающие острый

вирусный гепатит, не поддаются обнаружению; инфекции, в т. ч. вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, бактерии, грибки и паразиты, по-прежнему являются распространенными причинами поражения печени [5–9].

ВЭБ вызывает множество заболеваний — от легкого инфекционного мононуклеоза до В-клеточной лимфомы. Поражение печени при ВЭБ-инфекции имеет характер острого гепатита с легким или умеренным повышением активности аминотрансфераз, редко наблюдается значительный холестаз, сопровождающийся повышением уровня билирубина [10]. Острая или латентная ВЭБ-инфекция уже предполагалась при аутоиммунном процессе у взрослых, в частности

✉ Асатрян Ольга Артуровна / Asatryan, O.A. — E-mail: olya_asatryan@yahoo.com

при аутоиммунном гепатите (АИГ) [11, 12], это прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, циркулирующими аутоантителами, ассоциацией с человеческими лейкоцитарными антигенами.

Представляем интересный, на наш взгляд, случай АИГ, с которым недавно столкнулась команда врачей Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В больничный комплекс «Мурацан» (г. Ереван) 15 мая 2022 года поступила ранее здоровая девочка в возрасте 10 лет с жалобами на утомляемость, тошноту, боли в животе и артралгию. Последние 2 года после перенесенной инфекции COVID-19 у ребенка часто появлялась усталость. В семейном анамнезе аутоиммунные заболевания отсутствовали. Девочка должным образом не прививалась, прививки от вирусов гепатитов А и В также не проводились.

При объективном осмотре ребенок был афебрилен и слаб, с легкой желтухой кожи и склер, лимфаденопатия не наблюдалась. При аускультации легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумы не выслушивались.

Болезненность при пальпации живота, выявлена гепатоспленомегалия (печень +2 см, селезенка +1,5 см из-под края реберной дуги). Стул 1–2 раза в день, оформленный, коричневый, без примесей. Мочеиспускание безболезненное, цвет без особенностей.

При поступлении сделаны следующие лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на гепатиты В и С, анализ мочи на определение меди, обследование глаз на выявление колец Кайзера — Флейшера. Результаты анализов отражены в таблице 1.

Другие бактериальные и вирусные инфекции также не найдены (реакция Райта — Хеддельсона, сифилис, туберкулез, ВИЧ, иерсиниоз, Q-лихорадка, COVID-19). ВЭБ VCA-изотипа — специфические антитела IgM и IgG были положительными (IgM — 24,7 АУ/мл; IgG — 50,0 АУ/мл), хотя результат ПЦР на ВЭБ в сыворотке оказался отрицательным. При исследовании на аутоантитела методом иммунофлуоресценции обнаружены ANA в титре 1 : 5120 (положительный титр < 1 : 80) и антитела к гладкомышечным клеткам (anti-smooth muscle antibody, анти-SMA) в титре 1 : 5120 (положительный титр < 1 : 80); результаты анализов на AMA, анти-LKM и двухцепочечную ДНК были отрицательными.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы показало увеличенные размеры печени и селезенки, нормальную паренхиму печени и нормальное внутри- и внепеченочное билиарное дерево, магнитно-резонансная холангиография не была проведена должным образом вследствие некачественного выполнения инструкции. Из-за динамического повышения активности печеночных ферментов по жизненным показателям (активность трансаминаз повышалась достаточно быстро) начато лечение дексаметазоном (0,5 мг/кг), и на его фоне наблюдалась положительная динамика.

После всех перечисленных лабораторно-инструментальных исследований выполнена также биопсия печени. Биопсия печени показала хронический активный гепатит, который гистологически соответствовал АИГ. Дольковая архитектура печени сохранена, но были очевидны лобулярный гепатит, портальное воспаление с преобладанием Т-лимфоцитов и плазматических клеток и интерфейсный

гепатит. Между портальными трактами имелся фиброз, а показатель активности гистологического индекса равнялся 7 (воспаление 6 и стадия фиброза 1).

Зафиксированы портальная/перипортальная активность 3-й степени, умеренный интерфейсный гепатит с вовлечением всех портальных трактов; дольковая активность 3-й степени, умеренная (сливной некроз — скопление мертвых гепатоцитов). Объем фиброза соответствовал стадии 1; имело место фиброзное расширение ворот.

Диагноз АИГ 1 типа (АИГ-1) поставлен на основании клинических, биохимических, иммунологических и гистологических данных и после исключения других известных причин заболевания печени, которые могут иметь общие серологические и гистологические признаки с АИГ (например, гепатиты В, С и Е, болезнь Вильсона, неалкогольный стеатогепатит и лекарственное заболевание печени) (табл. 2).

Лечение преднизолоном (1 мг/кг/сутки) назначили сразу же после подтверждения диагноза. Через 2 недели наблюдалась частичная положительная динамика: активность трансаминаз понизилась вдвое, к лечению был добавлен азатиоприн.

Необходимо отметить, что положительные ВЭБ-IgM, ВЭБ-IgG затруднили дифференциальную диагностику, хотя нельзя исключить возможность ложноположительного результата

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентки

Table 1. Patient's laboratory results

Параметр	Результат	Референсные значения
Аспартатамино-трансфераза, ЕД/л	328	< 35
Аланинамино-трансфераза, ЕД/л	319,2	< 40
Билирубин общий, мкмоль/л	27,1	3,4–20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,6	< 8,6
Глобулин, г/л	48,3	26–34
Имуноглобулины класса G, г/л	30,6	6,5–16,0
Протромбиновый индекс, %	54,2	80–100
γ-глутамилтрансфераза, ЕД/л	120	< 32
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	234,8	< 104
Белок общий, г/л	90,6	60–80
Имуноглобулины класса A, г/л	2,12	1,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35	< 20
Сывороточная амилаза	в норме	–
Сывороточная липаза	в норме	–
α1-антитрипсин	отрицательный	–
α-фетопроtein	в норме	–
Общая медь*	в норме	–
Обследование глаз (кольца Кайзера — Флейшера)	нет	–
Гепатит В	отрицательный	–
Гепатит С	отрицательный	–

Примечание. * Медь в моче не определялась.

Note. * Urine copper: negative.

Таблица 2. Предлагаемые критерии оценки для диагностики ювенильного аутоиммунного заболевания печени
 Table 2. Proposed assessment criteria for the diagnostics of juvenile autoimmune hepatic disorder

Критерий	Значение	Баллы	
		аутоиммунный гепатит (АИГ)	первичный склерозирующий холангит
ANA и/или anti-SMA*	> 1 : 20	1	1
	> 1 : 80	2	2
Anti-LKM-1*	> 1 : 10	1	1
	> 1 : 80	2	1
Anti-LC-1	Положительно	2	1
Антирастворимый антиген печени	Положительно	2	2
Периферические антинуклеарные нейтрофильные аутоантитела	Положительно	1	2
Иммуноглобулины класса G	Больше верхних пределов нормы	1	1
	Больше двух верхних пределов нормы	2	2
Результаты гистологического исследования печени	Не исключающие АИГ	1	1
	Типичные для АИГ	2	2
Вирусные гепатиты (А, В, Е), вирус Эпштейна — Барр, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона, лекарственно индуцированное поражение печени	Есть	2	2
Внепеченочные аутоиммунные заболевания	Есть	1	1
Случаи аутоиммунных заболеваний в семье	Есть	1	1
Холангиография	Изменения билиарных протоков отсутствуют	2	-2
	Обнаруживаются патологические изменения желчных протоков	-2	2

Примечание. * Аутоантитела, определяемые с помощью непрямой иммунофлуоресценции.
Note. * Autoantibodies detected by indirect immunofluorescence.

серологического анализа на ВЭБ из-за неспецифической активации В-клеток. Повышение уровня ВЭБ-антител IgG и снижение уровня антител ВЭБ-IgM, а также положительный результат на ВЭБ-ЕА и отрицательный результат ПЦР на ВЭБ в сыворотке свидетельствуют о недавно перенесенной ВЭБ-инфекции, которая спровоцировала развитие АИГ-1.

Биопсия печени является ценным методом при диагностике, прогнозировании и принятии терапевтических решений в отношении пациентов с заболеванием печени, она чрезвычайно важна в случае АИГ [13–17]. Вирусный гепатит ВЭБ был исключен отрицательным результатом ПЦР на ВЭБ. Реакция на иммуносупрессию, в отличие от серьезных обострений, которые были зарегистрированы при вирусных инфекциях, вызванных гепатитами В и С и δ-вирусом или другими гепатотропными вирусами [18], подтверждает наш диагноз. В нашем случае обнаружена и гипергаммаглобулинемия, которая входит в диагностические критерии АИГ.

Начало иммуносупрессии сперва преднизолоном, а затем азатиоприном через 2 недели привело к полной нормализации активности трансаминаз. Однако, поскольку дети с АИГ-1 склонны к рецидивам после прекращения терапии [15], долгосрочный прогноз для нашей пациентки неясен, ей может потребоваться пожизненное лечение азатиоприном и даже небольшими дозами преднизолона.

Похоже, что в нашем случае инфекция ВЭБ спровоцировала развитие АИГ-1, исполняя роль триггера. В одном

исследовании сообщалось о начале АИГ-1 у двух из 7 восприимчивых взрослых после заражения ВЭБ [19], в то время как D. Sabibi [19] описал еще один подобный случай АИГ-1 у одного взрослого пациента.

Другое сообщение о появлении у детей АИГ-1 (не АИГ-2) после инфицирования ВЭБ доступно на японском языке [20].

С патогенетической точки зрения взаимодействие между вирусами и восприимчивыми хозяевами может привести к клиническому развитию аутоиммунитета либо за счет высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и активацию антигена, либо за счет молекулярной мимикрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай показывает, что у детей с длительным холестатическим гепатитом положительный результат серологического анализа на ВЭБ не может исключить наличие тяжелых заболеваний печени, поэтому АИГ следует рассматривать как основной диагноз, а ВЭБ и другие инфекции (в нашем случае также COVID-19) — как триггеры.

В заключение следует отметить, что постановка диагноза АИГ, согласно международным стандартам, основана на определении специфических аутоантител, исключении других причин гепатита (инфекционных гепатитов, гемохроматоза, недостаточности α1-антитрипсина в крови, болезни Вильсона) и проведении биопсии печени.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Асатрян О.А. — написание текста статьи, обследование и лечение пациентки, утверждение рукописи для публикации; Саргсян Т.В. — перевод статьи, обследование и лечение пациентки; Симонян К.Г., Апресян Р.В., Оганесян Н.Р. — обследование и лечение пациентки.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Asatryan, O.A. — text of the article, patient examination and management, approval of the manuscript for publication; Sargsyan, T.V. — translation of the article, patient examination and management; Simonyan, K.G., Apresyan, R.V., Hovhannisyann, N.R. — patient examination and management.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентки.

The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of the patient.

Об авторах / About the authors

Асатрян Ольга Артуровна / Asatryan, O.A. — преподаватель кафедры педиатрии № 1, врач-педиатр, детский гастроэнтеролог, руководитель гастроэнтерологической службы Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: olya_asatryan@yahoo.com

Симонян Карине Грантовна / Simonyan, K.G. — д. м. н., профессор, руководитель Клиники педиатрии № 1 Университетского больничного комплекса «Мурацан», доцент кафедры педиатрии № 1 Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: karinesimonian@mail.ru

Апресян Рипсима Валерьевна / Apresyan, R.V. — преподаватель кафедры инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, руководитель Университетского больничного комплекса «Мурацан». 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: hripsimeapresyan@gmail.com

Саргсян Татевик Вардановна / Sargsyan, T.V. — клинический ординатор кафедры детской гастроэнтерологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: email-info@ysmu.am

Оганесян Нуне Рубеновна / Hovhannisyann, N.R. — преподаватель кафедры иммунологии и аллергологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, врач-аллерголог Клиники педиатрии № 2 Университетского больничного комплекса «Мурацан». 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: nuneoganesyan@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Larson-Nath C., Vitola B. Pediatric acute liver failure. *Crit. Care Clin.* 2022;38(2):301–15. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.11.015
- Quiros E., Piédrola G., Maroto C. GB virus C in patients with liver disease of unknown etiology. *J. Clin. Lab. Anal.* 2000;14(2):70–2. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2825(2000)14:2<70::AID-JCLA6>3.0.CO;2-M
- Chiou F.K., Logarajah V., Ho C.W.W., Goh L.S. et al. Demographics, aetiology and outcome of paediatric acute liver failure in Singapore. *Singapore Med. J.* 2022;63(11):659–66. DOI: 10.11622/smedj.2021138
- Narkewicz M.R., Dell Olio D., Karpen S.J., Murray K.F. et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J. Pediatr.* 2009;155(6):801–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.005
- Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M. et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019;71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
- Mrzljak A., Tabain I., Premac H., Bogdanic M. et al. The role of emerging and neglected viruses in the etiology of hepatitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2019;21(12):51. DOI: 10.1007/s11908-019-0709-2
- Styczynski J., Czyzewski K., Wysocki M., Gryniewicz-Kwiatkowska O. et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(2):179.e1–10. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.017
- Pelland-Marcotte M.C., Hwee J., Pole J.D., Nathan P.C. et al. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature. *Leuk. Lymphoma.* 2019;60(9):2104–14. DOI: 10.1080/10428194.2019.1573369
- Shaukat A., Tsai H.T., Rutherford R., Anania F.A. Epstein — Barr virus induced hepatitis: an important cause of cholestasis. *Hepatol. Res.* 2005;33(1):24–6. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.06.005
- Niller H.H., Wolf H., Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein — Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2008;41(4):298–328. DOI: 10.1080/08916930802024772
- Vento S., Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun. Rev.* 2004;3(1):61–9. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00053-3
- Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
- Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., Rigopoulou E.I. et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J. Hepatol.* 2011;55(3):636–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.032
- Mieli-Vergani G., Heller S., Jara P., Vergani D. et al. Autoimmune hepatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;9(2):158–64. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a1c265
- Papamichalis P.A., Zachou K., Koukoulis G.K., Veloni A. et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J. Autoimmune Dis.* 2007;29(4):3. DOI: 10.1186/1740-2557-4-3
- Gatselis N.K., Zachou K., Papamichalis P., Koukoulis G.K. et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig. Liver Dis.* 2010;42(11):807–12. DOI: 10.1016/j.dld.2010.03.005
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9
- Vento S., Guella L., Mirandola F., Cainelli F. et al. Epstein — Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet.* 1995;346(8975):608–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91438-2
- Cabibi D. Autoimmune hepatitis following Epstein — Barr virus infection. *BMJ Case Rep.* 2008;2008:bcr0620080071. DOI: 10.1136/bcr.06.2008.0071
- Nakajima S., Umebayashi H., Kurosawa R., Imagawa T. et al. A case of autoimmune hepatitis needed to be differentiated from EBV hepatitis, in that the histology of liver biopsy specimen was useful for diagnosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2005;28(3):154–8. DOI: 10.2177/jsci.28.154

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2023



Семейный случай наследственной агаммаглобулинемии типа Брутона

Л.Ю. Попова ✉, Г.Д. Алеманова, Е.А. Злодеева, О.В. Кириченко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Актуализировать сведения о наследственной агаммаглобулинемии, описать клинический семейный случай этого редкого заболевания.

Основные положения. Частота встречаемости наследственной агаммаглобулинемии варьирует от 1: 100 000 до 1: 200 000. Причиной является мутация гена на длинном плече X-хромосомы, который кодирует В-клеточную тирозинкиназу. Заболевание характеризуется резким снижением всех классов сывороточных иммуноглобулинов и количества циркулирующих В-лимфоцитов. Проявляется повторными бактериальными инфекциями в течение первых 2 лет жизни. Больные нуждаются в пожизненной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

В работе представлены собственные наблюдения.

Заключение. Качество жизни и прогноз пациента с болезнью Брутона во многом зависит от раннего выявления заболевания, а также качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: наследственная агаммаглобулинемия, болезнь Брутона, первичный иммунодефицит, X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Злодеева Е.А., Кириченко О.В. Семейный случай наследственной агаммаглобулинемии типа Брутона. Доктор.Ру. 2023;22(7):62–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-62-65



Familial Case of Hereditary Agammaglobulinemia Bruton Type

L.Yu. Popova ✉, G.D. Alemanova, E.A. Zlodeeva, O.V. Kirichenko

Orenburg State Medical University, Russian Ministry of Health; 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation 460000

ABSTRACT

Aim. To update the information about hereditary agammaglobulinemia, to describe a clinical case.

Key Points. The frequency of hereditary agammaglobulinemia varies from 1:100,000 to 1:200,000. The cause of this disease is a gene mutation on the long arm of the X chromosome that codes for B-cell tyrosine kinase. The disease is characterized by a sharp decrease in all classes of serum immunoglobulins and the number of circulating B - lymphocytes. Hereditary agammaglobulinemia manifested by repeated bacterial infections during the first two years of life. Patients require lifelong replacement therapy with intravenous immunoglobulins.

In this article we included 3 own clinical observations.

Conclusion. The quality of life and prognosis of the patients with Bruton's disease depends on the early detection of the disease and the quality of medical care provided.

Keywords: hereditary agammaglobulinemia, Bruton's disease, primary immune deficiencies, X-linked agammaglobulinemia.

For citation: Popova L.Yu., Alemanova G.D., Zlodeeva E.A., Kirichenko O.V. Familial case of hereditary agammaglobulinemia Bruton type. Doctor.Ru. 2023;22(7):62–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-62-65

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это тяжелые, генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и склонностью к развитию злокачественных новообразований [1]. Отмечено, что диагноз ПИД может быть поставлен не только на 1-м году жизни, но и в подростковом возрасте, и все годы ребенок может быть компенсирован либо страдать различными заболеваниями [2, 3].

Самую распространенную форму ПИД (около 60% случаев заболеваний) представляют агаммаглобулинемии (АГГ) — группа врожденных дефектов антителопродукции, характеризующаяся резким снижением концентрации сывороточных иммуноглобулинов всех классов и количества циркулирующих В-клеток. Частота встречаемости АГГ, по данным разных авторов, составляет от 1 : 100 000 до 1 : 200 000 [4]. Данная пато-

логия имеет различный характер наследования: сцепленный с X-хромосомой или аутосомно-рецессивный. X-сцепленный вариант АГГ XLA (X-Linked Agammaglobulinemia) носит название болезни Брутона и составляет более 80% всех наследственных вариантов АГГ [5].

XLA описана О. Брутоном в 1952 г. у мальчика с рецидивирующими бактериальными инфекциями, но только в 1993 г. был идентифицирован ген, мутации которого приводят к развитию заболевания. Этот ген, расположенный на длинном плече X-хромосомы (Xq21.3-Xq22), кодирует В-клеточную тирозинкиназу (ВКТ), которая является ключевой молекулой в активации и дифференцировке пре-В-клеток [6]. При болезни XLA в результате генетического дефекта нарушается синтез ВКТ, что приводит к остановке дифференцировки В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток в костном мозге и, как следствие, к отсутствию зрелых В-лимфоцитов в периферическом кровообращении и серьезному снижению концентрации в сыворотке иммуноглобулинов всех классов [7].

Болезнь Брутона наследуется по X-сцепленному рецессивному типу: признаки заболевания проявляются только

✉ Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — E-mail: docpopova@yandex.ru

у мальчиков (рис. 1). Дочери больных ХЛА являются облигатными носителями мутации, но остаются клинически здоровыми [2].

Начало клинических проявлений при ХЛА, как правило, относится ко второму полугодю жизни (после исчезновения из циркуляции трансплацентарно переданных материнских антител). Чаще всего заболевание манифестирует с инфекционных поражений респираторного и гастроинтестинального трактов. Дефекты антителопродукции приводят к повышенной чувствительности к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, особенно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. У подавляющего большинства пациентов с АГГ развиваются повторные или хронические инфекции, вызванные вышеуказанными микроорганизмами, такие как пневмонии, отиты, синуситы, конъюнктивиты, энтероколит. Несколько реже встречаются более тяжелые инфекции: менингит, остеомиелит, деструктивная плевропневмония, сепсис, септический артрит, пиодермия и гнойные инфекции подкожной клетчатки.

Маркером АГГ с дефицитом В-клеток является гипоплазия лимфатических узлов и миндалин. Частое осложнение этого заболевания — артрит. Как правило, развиваются неинфекционные моноартриты, поражающие крупные суставы, однако возможно и формирование деформирующего полиартрита, аналогичного ревматоидному или псориатическому артриту [6, 8].

В диагностике АГГ ведущее место занимают вышеперечисленные клинические проявления, но они не являются патогномоничными только для АГГ. При иммунологическом обследовании выявляется снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов, лимфоцитов (содержание CD19⁺-В-клеток менее 2%). Достоверно подтверждает диагноз генетическое обследование, направленное на поиск мутаций в гене ВКТ. На данный момент в практику внедряется неонатальный скрининг, заключающийся в количественном определении методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сухих пятнах крови новорожденных уровня ТREC (T-cell receptor excision circle — кольцевые участки, вырезанные

из ДНК в Т-лимфоците при его созревании) и KREC (каппа recombining excision circle — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь), позволяющий на доклиническом этапе заподозрить дефекты Т- и В-клеточного звеньев иммунитета [5, 9].

Основой лечения АГГ является заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения. Регулярная поддерживающая терапия проводится 1 раз в 3–4 нед в дозе 0,4–0,6 г/кг. Претрансфузионный уровень IgG должен составлять не менее 700 мг/дл. В настоящее время широкое распространение получило использование подкожного иммуноглобулина, ежемесячная доза которого в 1,3 раза выше, чем внутривенного, и обычно делится на 4 введения (1 раз в неделю). Рано начатая адекватная заместительная терапия иммуноглобулином позволяет избежать формирования хронических инфекций и значительно уменьшает количество эпизодов острых инфекций и частоту развития аутоиммунных осложнений [6, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациентах: в семье из 5 человек 3 детей (мальчики) страдают X-сцепленным вариантом АГГ. Генеалогический анамнез: имеются случаи смерти новорожденных детей у бабушки по линии матери.

Ребенок 1, средний брат, возраст при обследовании 1 год 8 мес

Анамнез жизни: ребенок от 3-й нормально протекавшей беременности, 2-х срочных родов. При рождении масса 4000 г, рост 55 см, оценка по Апгар — 9/10 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. На 1-м году жизни прививался по национальному календарю, поствакцинальный период — без осложнений. Находился на грудном вскармливании до 1 года 2 мес, в этот период не болел. Физическое, нервно-психическое развитие ребенка на 1-м году жизни соответствовало возрасту. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: после окончания грудного вскармливания наблюдались частые острые респираторные вирусные заболевания (6 раз в год), отит, в 1 год 7 мес перенес острый бронхит. Заболевания протекали с высокой температурой, длительно, тяжело, всегда требовали длительного назначения антибиотиков. В анамнезе — несколько эпизодов кратковременного разжиженного стула без повышения температуры. Эндокринологом диагностированы тиромегалия и тимомегалия. В возрасте 1 год 8 мес консультирован пульмонологом, когда впервые проведено иммунологическое обследование, по результатам которого выявлено снижение показателей гуморального иммунитета. Получил два курса Immunoglobullini humoros по 3,0 № 3 внутримышечно. В динамике уровень иммуноглобулина сохранялся низким (табл. 1).

Физикальная диагностика: при обращении (1 год 8 мес) физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени. Общее состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает умеренно. Шейные лимфатические узлы

Рис. 1. Схема наследования АГГ от матери-носителя
Fig. 1. Scheme of antihemophilic factor inheritance from the mother who is a carrier



Таблица 1. Показатели уровня иммуноглобулинов у ребенка 1 в динамике, г/л

Table 1. Changes in immunoglobulin levels in child 1, g/L

Иммуноглобулин	1 год 8 мес	1 год 10 мес	1 год 11 мес	2 года	Референсные значения
IgA	–	0,1	0,2	0,1	0,1–1,0
IgM	0,67	0,27	0,2	0,1	0,6–1,8
IgG	0,35	3,8	4,4	1,9	4,6–14,6

пальпируются 1 степени, мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, печень, селезенка не увеличены. Внутренние органы без особенностей.

Предварительный диагноз: первичный иммунодефицит, АГГ/гипогамаглобулинемия.

Для верификации диагноза первичного иммунодефицита пациент в возрасте 2 года 5 мес направлен в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: при обследовании выявлена АГГ — IgA 0,06 г/л (норма 0,3–1,5 г/л), IgG 0,46 г/л (норма 8,8–15,4 г/л), IgM 0,08 г/л (норма 0,8–1,6 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 1%. Поствакцинальные антитела к краснухе и гепатиту В не определяются. Проведено генетическое исследование: обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.288Arg>Trp) в экзоне 10.

Клинический диагноз: на основании дебюта заболевания на 2-м году жизни, наличия рецидивирующих тяжелых длительно текущих бактериальных процессов (бронхолегочная система, ЛОР-органы) в сочетании со значительным снижением всех классов иммуноглобулинов и лимфоцитов CD19+, обнаружением мутации в гене *BKT* в экзоне 10 ребенку был выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.Arg288Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Учитывая генетическую детерминированность патологии, проведено обследование братьев.

Ребенок 2, младший брат, возраст при обследовании 1 год 3 мес

Анамнез жизни: ребенок от 4-й нормально протекавшей беременности, 3-х срочных родов. При рождении масса 3820 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1 года 3 мес. Аллергоанамнез не отягощен. Физическое, нервно-психическое развитие ребенка на 1-м году жизни соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю.

Анамнез заболевания: до 1 года ребенок не болел, в возрасте 1 год и 1 мес переболел острыми респираторными вирусными заболеваниями, получал антибактериальную терапию с положительным эффектом. В 1 год 3 мес по месту жительства мальчику проведено иммунологическое обследование, выявлено снижение содержания иммуноглобулинов: IgA — 0,2 г/л (норма 0,1–1,0 г/л); IgM — 0,2 г/л (норма 0,6–1,8 г/л); IgG — 3,6 г/л (норма 4,6–14,6 г/л).

Физикальная диагностика: жалоб активных нет, состояние стабильное, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы розовые, нормальной влажности, чистые. Ногти и волосы не изменены. Лимфатическая система: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы до 1 см, безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Печень у края реберной дуги, безболезненная, эластичная. Селезенка не пальпируется. По внутренним органам — без особенностей.

Предварительный диагноз: первичный иммунодефицит, XLA.

С целью проведения обследования и уточнения диагноза ребенок в возрасте 1 год 4 мес госпитализирован в отделение клинической иммунологии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: снижение всех фракций иммуноглобулинов: IgA — 0,06 г/л (норма 0,1–1,0 г/л), IgM — 0,13 г/л (норма 0,6–1,8 г/л), IgG — 2,43 г/л

(норма 4,6–14,6 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 3%. Генетическое исследование: обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T в экзоне 10.

Подтвержден клинический диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.Arg288Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Ребенок 3, старший брат, возраст при обследовании 8 лет 6 мес

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 24 нед, 1-х срочных родов. При рождении масса 3470 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1 года 6 мес. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Аллергоанамнез не отягощен. Нервно-психическое развитие по возрасту.

Физикальная диагностика: жалоб активных нет, состояние стабильное, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы розовые, нормальной влажности, чистые. Ногти и волосы не изменены. Лимфатическая система: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы до 1 см, безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. По внутренним органам без особенностей.

Анамнез заболевания: диагностирована пиелозктазия в 9 мес. Болел инфекционно-воспалительными заболеваниями редко (1–3 раза в год), лечился амбулаторно, не всегда получал антибактериальную терапию. В 8 лет 6 мес определены уровни иммуноглобулинов: IgA — 0,63 г/л (норма 0,9–1,9 г/л), IgM — 0,43 г/л (норма 0,8–1,9 г/л), IgG — 5,28 г/л (норма 9,7–11,7 г/л).

В возрасте 9 лет 6 мес мальчик обследован в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: уровень сывороточных иммуноглобулинов: IgA — следы (норма 0,9–2,9 г/л); IgG — 2,32 г/л (норма 9,4–16,6 г/л), IgM — 0,53 г/л (норма 0,6–2,0 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 3%. Проведено молекулярно-генетическое обследование и также обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T в экзоне 10.

Верифицирован клинический диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.288Arg>Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Обнаружение одинакового типа мутации гена у всех трех братьев послужило основанием для генетического обследования матери, в результате которого у нее обнаружена мутация в гене в гетерозиготном состоянии (*BKT* с.826C>T (p. Arg288Trp/n) в экзоне 10).

Тактика лечения и наблюдения пациентов. После установления диагноза мальчики регулярно получают заместительную терапию иммуноглобулином для внутривенного введения в дозе 0,4–0,5 г/кг массы 1 раз в 3–4 нед по жизненным показаниям, с целью профилактики пневмоцистных инфекций — внутрь противомикробный препарат триметоприм. Наблюдаются педиатром, иммунологом, отоларингологом по месту жительства. Проводится ежемесячный мониторинг предтрансфузионного уровня сывороточных иммуноглобулинов, показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов, ЭКГ проводятся 1 раз в 3 мес, туберкулинодиагностика — ежегодно.

На фоне заместительной терапии состояние детей стабилизировалось, уменьшилось количество эпизодов заболеваемости респираторными инфекциями.

В связи с отсутствием препарата внутривенного иммуноглобулина у среднего брата развился синусит верхнечелюстной пазухи с затяжным течением. В настоящее время дети переведены на подкожное введение иммуноглобулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верифицирование диагноза наследственной АГГ имеет важное значение для определения генетического прогноза. Несмотря на возможность появления здоровых детей муж-

ского пола в данной семье, все рожденные мальчики страдают ХЛА с дефицитом В-клеток. Особенность клинического случая заключается в том, что описанные пациенты имеют нетипичное для болезни Брутона легкое течение.

Учитывая, что диагноз первичного иммунодефицита установлен в детском возрасте до формирования декомпенсированных состояний, при проведении адекватной пожизненной заместительной терапии иммуноглобулинами, регулярной профилактической противомикробной терапии, мониторинге иммунологических показателей, динамическом наблюдении прогноз жизни этих пациентов благоприятный.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Попова Л.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для печати; Алеманова Г.Д. — обзор публикаций по теме статьи; Злодеева Е.А. — обработка, анализ и интерпретация данных; Кириченко О.В. — сбор клинического материала, написание рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Popova, L.Yu. — checking critical content, approving the manuscript for publication; Alemanova, G.D. — review of publications on the topic of the article; Zlodeeva, E.A. — processing, analysis and interpretation of data; Kirichenko, O.V. — collection of clinical material, writing the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval


Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. От родителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая.

The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of the patient. Parents of the patients have signed their voluntary informed consent to the publication of the clinical case description.

Об авторах / About the authors

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: docpopova@yandex.ru
Алеманова Галина Дмитриевна / Alemanova, G.D. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5261-9377. <https://orcid.org/0000-0002-6687-892X>. E-mail: galina.alemanova@bk.ru
Злодеева Елена Алексеевна / Zlodeeva, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1474-1459. <https://orcid.org/0000-0003-4792-6989>. E-mail: e.a.zlodeeva@orgma.ru
Кириченко Ольга Вадимовна / Kirichenko, O.V. — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. <https://orcid.org/0009-0000-9815-3619>. E-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pashangzadeh S., Yazdani R., Nazari F. et al. Agammaglobulinemia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020;20(9):1434–1447. DOI: 10.2174/1871530320666200508114349
- Lackey A.E., Ahmad F. X-linked agammaglobulinemia. *Treasure Island*; 2022.
- Litzman J. Primary immunodeficiencies in adults. *Vnitř. Lek*. 2019;65(2):109–116.
- Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации под редакцией РААКИ. М.; 2021. 41 с. *Primary immunodeficiency with predominant insufficiency of antibody synthesis: clinical recommendations edited by RAAKI*. Moscow; 2021. 41 p.
- Колеватова Е.С. Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):123–126. Kolevatova E.S. Clinical case of late diagnosis of agammaglobulinemia in a preschool child. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):123–126. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v19i2.2376
- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. М.; 2020. 791 с. Kondratenko I.V. Primary immunodeficiency. Moscow; 2020. 791 p. (in Russian)
- McDonald C., Xanthopoulos C., Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. 2021;164(4):722–736. DOI: 10.1111/imm.13416
- Bazregari S., Azizi G., Tavakol M. et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2017;42(4):336–341. DOI: 10.5114/cej.2017.72825
- Козлов В.А. Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей. Красноярск; 2020. 386 с. Kozlov V.A. *Clinical immunology: a practical guide for doctors*. Krasnoyarsk; 2020. 386 p. (in Russian)
- Намазова-Баранова А.А. Аллергология и иммунология: практические рекомендации для педиатров. М.; 2020. 512 с. Namazova-Baranova A.A. *Allergology and immunology: practical recommendations for pediatricians*. Moscow; 2020. 512 p. (in Russian) 

Поступила / Received: 05.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2023