

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

PEDIATRICS

VOL. 23, No. 6 (2024)

ZUBKOV, V.V.

For an interview with Director
of the Institute of Neonatology
and Paediatrics, Head of the Chair
of Neonatology at V.I. Kulakov
Research Centre for Obstetrics,
Gynaecology and Perinatology
see pages 4–6

Зубков Виктор Васильевич

Интервью с директором
Института неонатологии
и педиатрии, заведующим
кафедрой неонатологии
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПЕДИАТРИЯ

ТОМ 23, № 6 (2024)

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 2023 — 0,718

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 23, № 6 (2024)

Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор

Давыдова И.В., д. м. н.

Колосова Н.Г., к. м. н.

Кондакова О.Б., к. м. н.

Киосов А.Ф., к. м. н.

Моисеев А.Б., д. м. н., доцент

Павличенко М.В., к. м. н.

Петрайкина Е.Е., д. м. н.

Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор

Сахарова Е.С., д. м. н.

Студеникин В.М., д. м. н., профессор

Чебаненко Н.В., к. м. н.

Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

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

Директор журнала

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

Выпускающий редактор

Сафонова 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. XII, 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: 04.09.2024

Отпечатано в 000 «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 23, № 6 (2024)

ПЕДИАТРИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 Профессор Зубков В.В.: «Неонатологи — люди скромные»

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

7–12 80 лет Национальному медицинскому исследовательскому центру акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И., Нестерова Л.А.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

13–21 Эффективность неонатального скрининга на критические врожденные пороки
сердца путем двузонного измерения систолического артериального давления
и сатурации
Бокерия Е.Л., Шумакова О.В., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Макиева М.И., Зубков В.В.

22–26 Влияние барьерных методов профилактики острых респираторных вирусных
инфекций на функциональное состояние назального цилиарного эпителия
у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией
Геппе Н.А., Гацаева А.Ш., Озерская И.В., Гребенева И.В., Гацаева Л.Б.-А., Злобина Н.В.

27–31 Оценка пищевого статуса у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным
с пищевой аллергией
Мельникова К.С., Ревякина В.А.

32–35 Динамика показателей психомоторного развития на фоне медицинской
абилитации у детей первого года жизни с нарушением моторного развития,
родившихся с разным гестационным возрастом
Самсонова Т.В., Кривоногов В.А.

36–45 Влияние онлайн-поведения подростков на функциональное состояние
центральной нервной системы, возможности коррекции
Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Чудинова О.В.

46–51 Санаторная реабилитация детей школьного возраста с постковидным
астеническим синдромом
Виноградов Е.И., Селянина Н.В., Злотникова В.Г., Сумливая О.Н.

52–57 Генетический полиморфизм фиколина-2 в арктических популяциях
Афоничева К.В., Каспаров Э.В., Марченко И.В., Смольникова М.В.

ОБЗОРЫ

58–63 Ультразвуковое исследование легких при диагностике пневмоний у детей
Фурман Е.Г., Балкунова Ю.Н., Бойко М.Ю., Естемесова Р.А.

64–69 Особенности метаболического профиля у новорожденных с задержкой
внутриутробного роста
Рюмина И.И., Франкевич Н.А., Гасанбекова А.П., Кан Н.Е., Ульянова О.Н., Хабибуллина А.И.,
Франкевич В.Е.

70–76 Эозинофильный эзофагит у детей и подростков: современное
состояние проблемы
Терещенко С.Ю., Москаленко О.Л.

77–80 Особенности поражения щитовидной железы у пациентов с синдромом Дауна
Гудис А.Д., Витебская А.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

81–87 Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки
Пекарева Н.А., Бокерия Е.Л., Павлова В.С.

88–92 Предикторы рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста
Мхитарян А.А.

93–97 Клинический случай аргинин-янтарной ацидурии у новорожденного
Попова Л.Ю., Альбакасова А.А., Злодеева Е.А., Масагутова А.М., Усенкова Н.Н.

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor V.V. Zubkov:** "Neonatal specialist are humble people"

HISTORY OF MEDICINE

- 7–12 **80-th Anniversary of V. I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation**
G.T. Sukhikh, V.N. Serov, I.I. Baranov, L.A. Nesterova

ORIGINAL PAPERS

- 13–21 **The Effectiveness of Neonatal Screening for Critical Congenital Heart Defects by Dual-Zone Measurement of Systolic Blood Pressure and Saturation**
E.L. Bokerija, O.V. Shumakova, A.L. Karavaeva, L.A. Timofeeva, M.I. Makieva, V.V. Zubkov
- 22–26 **The Effect of Barrier Methods of Acute Respiratory Viral Infections Prevention on the Functional State of the Nasal Ciliary Epithelium in Children with Recurrent Bronchial Obstruction**
N.A. Geppe, A.Sh. Gatsaeva, I.V. Ozerskaya, I.V. Grebeneva, L.B-A. Gatsaeva, N.V. Zlobina
- 27–31 **Assessment of Nutritional Status in Children with Atopic Dermatitis Associated with Food Allergy**
K.S. Melnikova, V.A. Revyakina
- 32–35 **Dynamics of Psychomotor Development Indicators during Medical Habilitation in Infants of the First Year of Life with Impaired Motor Development, Born with Different Gestational Ages**
T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov
- 36–45 **The Influence of Online Behavior of Adolescents on the Functional State of the Central Nervous System, Possibilities for Correction**
T.V. Potupchik, L.S. Evert, Yu.R. Kostyuchenko, O.V. Chudinova
- 46–51 **Sanatorium Rehabilitation of post-COVID Asthenic Syndrome in School-Age Children**
E.I. Vinogradov, N.V. Selyanina, V.G. Zlotnikova, O.N. Sumlivaya
- 52–57 **Genetic Polymorphism of Ficolin-2 in Arctic Populations**
K.V. Afonicheva, E.V. Kasparov, I.V. Marchenko, M.V. Smolnikova

REVIEWS

- 58–63 **Ultrasound Examination of the Lungs in the Diagnosis of Pneumonia in Children**
E.G. Furman, Yu.N. Balkunova, M.Yu. Boyko, R.A. Estemesova
- 64–69 **Features of the Metabolomic Profile in Newborns with Intrauterine Growth Restriction**
I.I. Ryumina, N.A. Frankevich, A.P. Gasanbekova, N.E. Kan, O.N. Ulyanova, A.I. Khabibullina, V.E. Frankevich
- 70–76 **Eosinophilic Oesophagitis in Children and Adolescents: Current State of the Problem**
S.Yu. Tereshchenko, O.L. Moskalenko
- 77–80 **Features of Thyroid Pathology in Patients with Down Syndrome**
A.D. Gudis, A.V. Vitebskaya

CLINICAL EXPERIENCE

- 81–87 **Difficult Issues in the Diagnosis of Neonatal Lupus Syndrome**
N.A. Pekareva, E.L. Bokerija, V.S. Pavlova
- 88–92 **Predictors of Recurrent Wheezing in Young Children**
A.A. Mkhitarian
- 93–97 **A Clinical Case of Arginine-Succinic Aciduria in a Newborn**
L.Yu. Popova, A.A. Albakasova, E.A. Zlodeeva, A.M. Masagutova, N.N. Usenkova

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Архков 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., 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
Канцевой 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
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

Рассулова 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
Сизякина 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
Шмелев Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакoва 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

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
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulitin, 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
Kantsevov 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
Konduyrina, 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
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, 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
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Pripleskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protzenko, 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
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vesellov, 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

«Неонатологи — люди скромные»



"Neonatal specialist are humble people"

An interview with Professor Viktor Vasilievich Zubkov, Doctor of Medical Science, Director of the Institute of Neonatology and Paediatrics, Head of the Chair of Neonatology at V. I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor at the Chair of Neonatology of the Paediatrics Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Viktor Vasilievich shared the story of his professional development, told us how he had decided to charge his area of expertise from paediatrics for neonatology, and also mentioned numerous scientific developments and technologies adopted at the Centre. Professor Zubkov spoke about care for new-borns with asphyxia and about prevention of respiratory distress syndrome. In addition, he told us about creation of a nutritive technology department with breast milk units and about unique studies of breastfeeding in women with cancer. Viktor Vasilievich shared his thoughts about staff shortages, sanctions and perinatal centre infrastructure. Also, he discussed changes in the infant morbidity over the past 5 years and telemedicine consultations for specialists from remote localities. In conclusion, Professor Zubkov emphasised the essential role of neonatologists in cooperation with obstetricians/gynaecologists and anaesthesia care providers for timely medical care.

Зубков Виктор Васильевич — д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор более 300 научных работ, соавтор 3 монографий, 2 глав в Национальном руководстве для врачей, под его руководством защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций. Эксперт Управления Росздравнадзора по городу Москве и Московской области, эксперт Академии наук России, член правления Российского общества неонатологов, анестезиологов-реаниматологов. Награжден знаком «Отличник здравоохранения» и почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации».

— **Уважаемый Виктор Васильевич, Вы педиатр по образованию, что же побудило Вас изменить специальность?**

— Почему я стал неонатологом? Потому, наверное, что мне хотелось, особенно в юности, решать наиболее сложные проблемы, работать в инте-

ресном месте, спасти новорожденных детей. Уже на первом курсе второго МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова я устроился в Центр охраны здоровья матери

и ребенка (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова). Все годы студенчества я проработал медбратом в этом учреждении. Вся моя работа в медицине, вся моя жизнь связана с Центром им. В.И. Кулакова.

«Таргетная терапия — это будущее медицины. Мы лечим, принимая участие в создании препаратов»

— Чем Вы гордитесь? Какие новые научные разработки и технологии используются в возглавляемом Вами Институте неонатологии и педиатрии, который является одним из десяти внутренних институтов Центра им. В.И. Кулакова?

— Когда Центр возглавил Геннадий Тихонович Сухих, за несколько лет было построено множество новых зданий, открыто около 25 новых лабораторий, созданы девять внутренних институтов, которые занимаются современной диагностикой — протеомной, митохондриальной и др. — и используют самые современные медицинские технологии. И я горжусь, что работаю в таком учреждении. Мы применяем новейшие молекулярно-генетические методы диагностики. Получаем результаты, как правило, в течение 1 часа, что позволяет строить правильные схемы не только антибактериальной терапии, но и лечения болезней, связанных с нарушением обмена веществ, и многих других заболеваний.

Среди направлений нашей деятельности — и респираторная терапия новорожденных детей и изучение особенностей нутритивных технологий. Мы создаем банк грудного молока, аналогов которого в России нет.

Еще одна область работы Института неонатологии и педиатрии совместно с лабораториями Центра — исследования стволовых клеток: на их основе создаются новые технологии, таргетные генно-инженерные препараты. Благодаря им нам удается спасать детей от грубых поражений центральной нервной системы и другой тяжелой патологии. Таргетная терапия — это будущее медицины. Мы лечим, принимая участие в создании препаратов.

Начиная с 1980-х годов выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которых выхаживают в нашем Институте, выросла с 20 до 86%! Теперь основная задача — снижение инвалидизации. С 2020 года нам удалось уменьшить этот показатель с 60 до 26,6%.

Конечно, нельзя не упомянуть и молекулярно-генетические исследования, проводимые в нашем Центре (директор Института репродуктивной генетики — член-корреспондент РАН Трофимов Д.Ю.). Всем детям, рожденным у нас в Центре, проводят скрининг на врожденные заболевания путем полноэкзомного секвенирования, при котором выявляются изменения в геноме ребенка (мутации). Родители таких детей имеют полную информацию о врожденных заболеваниях и будут готовы к тому, чтобы не пропустить первые симптомы и своевременно обратиться к врачу.

«Начиная с 1980-х годов выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которых выхаживают в нашем Институте, выросла с 20 до 86%!»

Есть заболевания, которые можно скорректировать с помощью специализированного питания, при некоторых болезнях нужно начинать более раннюю медикаментозную терапию.

— Какие мероприятия в области неонатологии и педиатрии уже реализованы и запланированы в Институте в текущем году, объявленном Годом семьи?

— Мы предложили ряд мероприятий, таких как проведение занятий с родителями, обследование репродуктивной системы подростков независимо от пола. Кроме того, запланированы ежегодный День недоношенных детей, мероприятия для детей с врожденными пороками развития, например с диафрагмальной грыжей.

Мы также уделяем серьезное внимание грудному вскармливанию. В рамках этого проекта специалисты ведут разъяснительные работы о необходимости поддержки грудного вскармливания, проводятся школы по данной теме.

Происходят выездные мероприятия для врачей в субъектах РФ, где наши врачи передают коллегам в субъектах свой опыт и экспортируют технологии, разработанные в Центре им. В.И. Кулакова.

Есть и общественные мероприятия — работа в школах, разъяснения для родителей в рамках онлайн-платформ, мастер-классы по выхаживанию детей в домашних условиях.

— А какие проблемы в неонатологии тревожат Вас больше всего?

— Первая — дефицит кадров. В России, к сожалению, не хватает и врачей-неонатологов, и среднего медицинского персонала.

Вторая проблема связана с оснащением перинатальных центров. Они массово строились начиная с 2012 года, и с тех пор масштабное государственное переоснащение не осуществлялось. В некоторых центрах высокий износ оборудования. Многие учреждения не полностью укомплектованы всеми современными аппаратами. В некоторых субъектах РФ вообще нет учреждений третьего уровня.

Еще одной проблемой остается недостаток оригинальных препаратов.

— Как изменилась за последние 5 лет структура заболеваемости новорожденных?

— Среди причин младенческой смерти в 2023 году врожденные пороки развития вышли на первое место. На втором месте находятся инфекционно-воспалительные заболевания. Поэтому резерв для снижения младенческой смертности еще есть, к сожалению, мы пока не можем справиться с данной проблемой, потому что в большинстве субъектов РФ мало оригинальных препаратов антимикробного действия и слабая диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний. Если у нас в Центре, благодаря Институту микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии (директор — член-корреспондент РАН Припутневич Т.В.) возбудителя можно идентифицировать за 40 минут — 1 час, то в регионах результаты получают через 5–7 дней, когда ребенка уже выписывают домой, и вовремя перестроить

терапию с эмпирической на целенаправленную не всегда представляется возможным.

«Сотрудники Института неонатологии и педиатрии берут на себя колоссальную нагрузку, мы по профилю «неонатология» проводим более 4000 консультаций. У наших коллег в субъектах есть круглосуточная возможность получить любую консультацию»

— Как часто сотрудники Института проводят телемедицинские консультации для специалистов из регионов?

— Наш Центр проводит порядка 10 тыс. телемедицинских консультаций в год. Они доступны в любое время суток 365 дней в году. Врачи из любого субъекта РФ, подавая запросы на экстренную, срочную или плановую телеконсультацию, всегда вовремя получают советы от коллег из Центра им. В.И. Кулакова. Сотрудники Института неонатологии и педиатрии берут на себя колоссальную нагрузку, мы по профилю «неонатология» проводим более 4000 консультаций. У наших коллег в субъектах есть круглосуточная возможность получить любую консультацию. Интенсивность работы наших сотрудников огромная.

— Внутрибольничные инфекции у новорожденных — оборотная сторона хирургических вмешательств и манипуляций. Какие меры профилактики и лечения хорошо себя зарекомендовали?

— В настоящее время у нас разработан целый пакет мероприятий по инфекционному контролю. Как я уже говорил, мы сотрудничаем с Институтом микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии, и благодаря нашим коллегам у нас ситуация управляемая

и в целом благоприятная. В стране она несколько хуже. Не во всех клиниках есть эпидемиологи и клинические фармакологи. У нас клинический фармаколог принимает участие в принятии решений по лечению: препараты должны не противодействовать друг другу, а оказывать синергический эффект.

— Перинатальная асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных могут стать причинами полиорганной недостаточности в неонатальном периоде и развития тяжелых заболеваний в последующем. Какие экстренные меры Вы принимаете в таких случаях?

— Асфиксия является одной из причин инвалидизации детей и летальных исходов. У нас создаются протоколы по оказанию помощи детям, рожденным в асфиксии разной степени тяжести. Управляемая гипотермия и применение клеточных технологий позволяют сохранить мозг ребенка, его функции с первых часов жизни. Это таргетные методы.

Необходимы профилактика респираторного дистресс-синдрома, правильная маршрутизация пациентов, которые снижают риски поражения центральной нервной системы.

— Какова роль неонатолога в поддержке и поощрении грудного вскармливания?

— Наш Институт неонатологии и педиатрии занимает четкую и взвешенную позицию по этому вопросу. Действует отдел нутритивных технологий в неонатологии и педиатрии, состоящий из трех отделений: отделения грудного молока (поддержки грудного вскармливания), отделения замены грудного молока и банка грудного молока, но, к сожалению, пока нет нормативных документов по банку грудного молока, сейчас мы их разрабатываем.

Мы создаем не молочный блок, как принято в родовспомогательных лечебных учреждениях, а именно банк со специальным оборудованием, аналога которому нет в стране, чтобы потом экстраполировать наш опыт на все регионы.

Хотел бы еще сказать про особую категорию женщин с онкозаболеваниями. Ранее беременности у них прерывали, а если они рожали, то подавляли лактацию. Мы доказали, что этого

делать нельзя. Женщины донашивают беременность, рожают детей, и мы рекомендуем сохранять грудное вскармливание. Лишь в отдельных случаях кормление противопоказано.

«Иногда мгновение — это цена жизни, просто мы редко задумываемся над этим»

— Расскажите, пожалуйста, как специалисты Вашего Института взаимодействуют со специалистами из других подразделений Центра? И что бы Вы пожелали своим коллегам?

— Мы постоянно тесно взаимодействуем со всеми девятью институтами Центра. Я хотел бы поблагодарить директора Центра им. В.И. Кулакова, академика РАН Геннадия Тихоновича Сухих. Он создал отличные условия для командной работы не только в неонатологии, но и в Центре в целом.

Вообще, родовспоможение — это совместная работа акушера-гинеколога и неонатолога. Врач необходимого профиля всегда присутствует при родах для того, чтобы вовремя оказать помощь, не потерять ни одной минуты. Иногда мгновение — это цена жизни, просто мы редко задумываемся над этим.

Я хочу сказать коллегам, особенно неонатологам, что наша работа — очень значимая, хотя и не всегда заметная, потому что родители часто даже не видят доктора, который оказывал помощь ребенку сразу после рождения, особенно в реанимации. Неонатологи — люди скромные.

Я желаю коллегам крепкого здоровья и благополучия в семьях, ведь несмотря на те сложные условия, в которых работают неонатологи в стране, они не меняют свою позицию, свое отношение к детям и родителям. Мы общаемся с родителями, с дедушками и бабушками. Это очень энергозатратно. Доктор терпеливо выслушивает, отвечая раз за разом на те вопросы, которые еще не очень ясны, чтобы все были спокойны.

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

80 лет Национальному медицинскому исследовательскому центру акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Баранов, Л.А. Нестерова ✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

В статье описаны история создания и становления, а также новые перспективные разработки Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии, которому в 2024 году исполнилось 80 лет. В настоящее время это уникальное федеральное учреждение, в нем работают высококвалифицированные ученые и клиницисты с мировым именем и органично сочетаются научное, лечебное, организационное и образовательное направления деятельности в области сохранения здоровья женщины и ребенка.

Для цитирования: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И., Нестерова Л.А. 80 лет Национальному медицинскому исследовательскому центру акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доктор.Ру. 2024;23(6):7–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-7-12

80-th Anniversary of V. I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation

G.T. Sukhikh, V.N. Serov, I.I. Baranov, L.A. Nesterova ✉

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

The article describes the history of foundation and development, as well as new promising inventions of the National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine, which celebrates its 80-th anniversary in 2024. This is a unique federal institution, employing globally renowned, highly qualified scientists and clinicians and organically combining scientific, therapeutic, organisational and scholastic activities in the area of the woman and child health.

For citation: Sukhikh G.T., Serov V.N., Baranov I.I., Nesterova L.A. 80 years of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Doctor.Ru. 2024;23(6):7–12. (in Russian). DOI:10.31550/1727-2378-2024-23-6-7-12

Восемьдесят лет назад, в соответствии с распоряжением Совета народных комиссаров Союза ССР, по Приказу Народного комиссариата здравоохранения СССР № 13 от 6 января 1944 года, на базе кафедры Московского медицинского института был создан Союзный клинический научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

В разные годы его возглавляли академик АМН СССР М.С. Малиновский (1944–1948), одновременно являвшийся вице-президентом АМН СССР, доцент Л.Г. Степанов (1948–1962), профессор О.В. Макеева (1962–1966), профессор И.П. Иванов (1966–1967), академик АМН СССР Л.С. Персианинов (1967–1978). Директорами вновь созданного Центра по охране здоровья матери и ребенка были профессора Н.М. Побединский (1979–1982) и В.И. Ельцов-Стрелков (1982–1985). Более 20 лет (1985–2006) Центр возглавлял академик РАМН В.И. Кулаков, имя которого присвоено

учреждению. С 2007 года руководство Центром осуществляет академик РАН Г.Т. Сухих.

В 1944–1948 годах началась научная разработка физиологического направления в акушерстве и гинекологии, основоположником которого стал М.С. Малиновский. Наряду с Ученым советом, специализированными клиническими подразделениями и основными лабораторными службами, организовали биологический, биохимический, патолого-анатомический, патофизиологический отделы, отдел коллоидной химии, лабораторию физиологии родового акта, лабораторию гипопиза и др. За изучение механизмов возникновения и развития асфиксии плода и новорожденного в 1952 году академику АМН СССР А.П. Николаеву была присуждена Государственная премия СССР.

Особого внимания заслуживает создание профилактических, а также консервативных и хирургических методов

✉ Нестерова Людмила Александровна / Nesterova, L.A. — E-mail: l_nesterova@oparina4.ru

лечения послеродовых и послеабортных воспалительных заболеваний, в частности сепсиса (А.В. Бартельс). Исследовались различные аспекты онкогинекологии, в том числе рака шейки матки, новообразований яичников, лучевой терапии злокачественных новообразований (И.С. Краевская, К.В. Чачава).

В 1940–50-е годы возникло новое направление — гинекологическая эндокринология (Е.И. Кватер, С.К. Лесной). Появились первые работы по гистофизиологии и патологии фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, эндометрия и яичников (Е.Н. Петрова, Б.И. Железнов), составившие основу научных разработок патоморфологической лаборатории Центра на многие годы (Н.И. Кондриков).

Изучено состояние матери и плода, предложена тактика ведения беременности и родов при врожденных и приобретенных пороках сердца, сахарном диабете, анемии, болезни Верльгофа, тиреотоксикозе, нарушениях функции коры надпочечников, заболеваниях почек, легких, при миастении, системной склеродермии и др. (М.М. Шехтман, Т.П. Бархатова). Проведены крупные исследования эндокринологического профиля, посвященные в том числе патофизиологии и лечению климактерического синдрома (Е.М. Вихляева), послеродовым нейроэндокринным заболеваниям (В.Н. Серов).

Впервые в нашей стране детально изучены различные аспекты предменструального синдрома (М.Н. Кузнецова), с новых позиций рассмотрены механизмы развития постабортного синдрома, предложены эффективные методы его лечения (И.А. Мануилова). Нарушения менструальной функции и репродукции, методы профилактики и лечения в гинекологической эндокринологии успешно продолжали изучать М.Л. Крымская, В.П. Сметник.

Решение наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии поставило Центр в один ряд с крупнейшими мировыми научными центрами.

В это же время начали проводиться научные исследования в области гинекологии детского и юношеского возраста (Л.Д. Заяц, Е.А. Богданова). Впервые в нашей стране разработана система организации гинекологической помощи девочкам, принципы их обследования (Е.В. Уварова).

В конце 1950-х годов в Центре заложены научные основы организации акушерско-гинекологической помощи и методологии изучения акушерской и гинекологической патологии (М.Ф. Леви, Н.Е. Гранат). В последующие годы были изучены медико-социальные аспекты материнской (З.З. Токова) и перинатальной (О.Г. Фролова) смертности. Эти работы позволили сформировать стратегию и тактику развития акушерско-гинекологической службы. Выполняя функции головного учреждения по специальности, Центр возглавил создание государственных и профильных отраслевых научных программ (Т.В. Лопатина, Н.П. Кирбасова).

В 1960-е годы появились первые исследования по применению ультразвукового метода и пельвиоскопии для диагностики опухолей и других гинекологических заболеваний (Н.Д. Селезнёва), разработаны способ хирургического лечения высоко расположенных мочеполювых свищей (Л.К. Савицкая), оригинальный метод создания неовлагалища при пороках его развития (А.Г. Курбанова). Предложены способы лечения угрожающего выкидыша при гипопункции яичников, при повышенной продукции андрогенов, а также новый метод хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности (А.И. Любимова).

Всесторонне изучались возможности управления родовым процессом. Кесарево сечение в то время производилось относительно редко, не более 2,5–3% всех родов. Особое

внимание обращалось на течение родов при анатомически и функционально узком тазе.

В работах Р.И. Калгановой и А.В. Бартельса подробно разобраны механизмы родов и соответствующие проявления клинического несоответствия таза матери и головки плода в процессе родов. Даны показания к использованию вакуум-экстрактора и акушерских щипцов.

Проводилось очень серьезное исследование сократительной деятельности матки и методов ее регуляции (В.Г. Филимонов). Велась работа, связанная с уменьшением риска кесарева сечения. Совершенствовались методика данной операции и анестезиологического пособия, шовный материал, способы снижения риска послеоперационных осложнений (Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова).

В изучении этиологии и патогенеза гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений и перитонита после кесарева сечения, их профилактики и лечения многое сделано Б.Л. Гуртовым, благодаря работам которого существенно уменьшилась распространенность гнойно-воспалительных заболеваний после самопроизвольных и осложненных родов.

С начала 1970-х годов разрабатываются методы пренатальной диагностики врожденных пороков развития, наследственных заболеваний (И.С. Розовский, В.А. Бахарев). В конце 1970-х годов предложено производить биопсию хориона в ранние сроки беременности.

Изучены механизмы возникновения асфиксии плода и новорожденного, роли кислотно-основного состояния и газов крови в ее патогенезе (Л.С. Персианинов, И.В. Ильин), функциональные и компенсаторные реакции у детей, перенесших асфикию и родовую травму (И.П. Елизарова); влияние физиологических и патологических родов на состояние доношенного и недоношенного младенца.

С новых позиций рассмотрены диагностика и ведение резус-конфликтной беременности, предложены новые способы профилактики и лечения гемолитической болезни плода, в том числе подсадка кожного лоскута мужа резус-сенситизированной беременной женщине.

В эти же годы осуществлено крупное клинико-физиологическое исследование сердечной деятельности и гемодинамики у здоровых женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Были получены нормативные данные для использования в функциональной диагностике (Л.С. Персианинов, В.Н. Демидов).

За крупный вклад в решение проблем охраны материнства и детства в стране академиком АМН СССР М.С. Малиновскому и Л.С. Персианинову присвоено звание Героя Социалистического Труда.

Впервые предложено применение физических факторов при гинекологических заболеваниях у детей и подростков, разработаны методики лечебного воздействия при невынашивании беременности, у гинекологических больных (В.М. Стругацкий). Работы Н.Н. Расстригина по реанимации и интенсивной терапии новорожденных удостоены Государственной премии СССР.

В созданном в 1980 году впервые в стране специализированном отделении по изучению бесплодия (в последующем — отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции) были определены основные причины бесплодия, нарушения овуляции, обусловленные гиперпролактинемией и гиперандрогенией, а также иммунными факторами (Т.Я. Пшеничникова, Т.В. Овсянникова, Г.Т. Сухих).

В 1986 году в Центре родился первый на территории СССР ребенок, зачатый в результате использования

вспомогательных репродуктивных технологий. Программы экстракорпорального оплодотворения постоянно совершенствовались, была научно обоснована необходимость коррекции имеющихся гормональных нарушений, терапии сопутствующей хронической инфекции (Б.В. Леонов, Е.А. Калинина).

Создана система научных представлений по профилактике материнской смертности и выделены группы особо высокого риска (В.Н. Серов). На основе изучения послешоковых кровотечений сформулирована теория смертельно опасных акушерских кровотечений и дана их характеристика. Проведена серия работ по диагностике и лечению геморрагического шока, разработаны параметры инфузионной терапии при геморрагических осложнениях. Наряду с акушерскими кровотечениями изучались тромбозы в акушерской практике, особенно эмболия околоплодными водами. В 1987 году за серию работ по акушерским кровотечениям и тромбозам в акушерстве В.Н. Серов и соавторы удостоены премии имени В.Ф. Снегирёва АМН СССР.

Серьезно исследовались и различные аспекты невынашивания беременности, в т. ч. его эпидемиология, определена патогенетическая роль гормональных нарушений, хронических вирусных инфекций, аутоиммунных процессов (антифосфолипидного синдрома) и медико-генетических факторов (В.М. Сидельникова). Одним из главных направлений научной работы неонатальных отделений стало изучение механизмов перинатальных повреждений нервной системы новорожденных — перинатальная неврология (Ю.И. Барашнев).

Для новорожденных, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, разработаны методы диагностики, профилактики и лечения критических состояний. Предложены стандарты наблюдения и лечения больных с внутриутробной пневмонией, ишемической нефропатией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина), что во многом определило развитие неонатальной помощи в стране. Совершенствование интенсивной терапии новорожденных, возможности динамического наблюдения под лабораторным и инструментальным контролем позволили создавать современные протоколы неонатологической помощи (Д.Н. Дегтярев, В.В. Зубков).

Традиционным направлением научно-практической деятельности ученых Центра является изучение экстрагенитальной патологии при беременности. Влияние диабета и сердечно-сосудистых заболеваний на исход гестации и состояние плода в 1960–70-е годы исследовали Е.П. Романова, М.М. Шехтман, что позволило расширить и систематизировать знания по экстрагенитальной патологии у беременных.

В настоящее время терапевты, эндокринологи, нефрологи, специалисты по функциональной диагностике ведут научную и практическую работу, изучая сердечно-сосудистую патологию, диабет и прочие эндокринные заболевания, болезни крови, нервной системы и другие экстрагенитальные патологии.

В Центр обращаются беременные женщины с тяжелыми и редкими заболеваниями со всей страны.

В научно-поликлиническом отделении Центра были осуществлены важные для повседневной клинической практики исследования в области патологии шейки матки, влагалища и вульвы (В.Н. Прилепская).

Хирургическая помощь в Центре с самого начала находилась на высоком уровне. Выдающийся хирург В.С. Фриновский проводил много гинекологических и онкогинекологических

операций, его клинические разборы всегда привлекали внимание аспирантов, ординаторов и молодых врачей. Его ученики и последователи (Н.Д. Селезнёва, Л.К. Савицкая и др.) успешно продолжали развивать хирургическую помощь.

С 1990-х годов научные исследования направлены на создание и внедрение в практику эндоскопических методов (В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, Н.И. Волков). Центр стал методической базой внедрения эндоскопической хирургии в гинекологии и акушерстве нашей страны. Этому также способствовали ежегодные конгрессы с приглашением ведущих хирургов-гинекологов Европы и Америки.

Серьезным этапом в научной и практической деятельности Центра явилось создание в 1992 году первого в акушерской службе России отделения гравитационной хирургии крови. Разработаны варианты применения эфферентных методов при презклампсии, хроническом синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также для профилактики и лечения акушерских кровотечений и геморрагического шока, при хронических воспалительных заболеваниях половых органов. У женщин с угрозой кровотечения при абдоминальном родоразрешении начали использовать интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов. Данная методика, впервые предложенная в центре в 1993 году (А.М. Абубакирова, И.И. Баранов), в настоящее время получила распространение по всей стране.

За приоритетные научные исследования (экстракорпоральное оплодотворение, эфферентные методы терапии в акушерстве и гинекологии, разработка и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии) сотрудникам Центра трижды (1996, 2000, 2002) присуждались премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В 2005 году было открыто отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что позволило создать уникальную систему медицинской помощи новорожденным с пороками развития. Впервые в России в Центре стали доступны все этапы медицинской помощи, направленные на сохранение здоровья и жизни матери и ребенка.

Комплекс помощи включает в себя наблюдение пациенток из всех регионов РФ с внутриутробно выявленной врожденной патологией плода, генетическое консультирование, родоразрешение, хирургическое лечение новорожденного, интенсивную терапию и выхаживание детей после оперативного вмешательства. Госпитализация в Центр осуществляется по результатам пренатального консилиума в составе ведущих специалистов (врача акушера-гинеколога, генетика, врачей ультразвуковой диагностики, неонатального хирурга).

С марта 2007 года Центром руководит Г.Т. Сухих, возглавивший масштабную модернизацию учреждения: открыты федеральный перинатальный и клинико-диагностический центры, новые отделения и лаборатории. Под его руководством внедряются инновационные технологии лечения нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин и современные методы молекулярной и клеточной биологии, позволяющие на ранних этапах диагностировать иммунологические формы невынашивания беременности и патологии, связанные с аутоиммунными нарушениями в гестационном периоде, а также прогнозировать развитие патологических состояний при беременности, в родах и в неонатальном периоде.

Исследования, выполненные в последние годы в области охраны репродуктивного здоровья населения России,

помогают оптимизировать терапию хронических заболеваний у женщин и мужчин, определить пути профилактики ранних потерь беременности, оценить роль молекулярных маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса и особенности течения беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

С 2018 года изменился статус Центра, свое 75-летие он встречал уже как Национальный медицинский исследовательский центр, в составе которого организованы пять институтов: акушерства (Шмаков Р.Г.), репродуктивной медицины (Назаренко Т.Н.), неонатологии (Зубков В.В.), онкогинекологии и маммологии (Ашрафян Л.А.), репродуктивной генетики (Трофимов Д.Ю.), — реализующие стратегию сохранения здоровья женщины и ребенка, снижения материнской и младенческой смертности, участвуя в реализации платформы «Репродуктивное здоровье» приоритетного национального проекта «Здравоохранение».

Свое 80-летие Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова встречает как крупнейшее в стране и уникальное не только по отечественным, но и мировым меркам ведущее российское научное, лечебное и учебное учреждение, как база для реализации национальных проектов по сохранению здоровья женщины и ребенка.

В состав Центра входят девять институтов: акушерства (Кан Н.Е.), репродуктивной медицины (Назаренко Т.Н.), неонатологии и педиатрии (Зубков В.В.), онкогинекологии и маммологии (Ашрафян Л.А.), репродуктивной генетики (Трофимов Д.Ю.), трансляционной медицины (Ребриков Д.В.), реаниматологии-анестезиологии и трансфузиологии (Силаев Б.В.); микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии (Припутневич Т.В.); профессионального образования (Воронов Д.А.), а также Департамент регионального сотрудничества (Шувалова М.П.) и Национальный медицинский исследовательский центр по анестезиологии-реаниматологии для беременных (Кецкало М.В.).

На сегодняшний день Центр — это многопрофильный научно-клинический комплекс мощностью 583 койки, из них 210 коек акушерского профиля, 100 неонатальных, 152 гинекологических койки. В его структуре функционируют 61 клиническое подразделение и 25 научно-клинических лабораторий, в которых работают около 3000 сотрудников, в том числе 4 академика РАН, 4 члена-корреспондента РАН и 35 профессоров, степень доктора наук имеют 87, кандидата наук — 258, почетное звание заслуженного деятеля науки РФ — 9, заслуженного врача РФ — 12 сотрудников. Наряду с 222 научными сотрудниками в лечебном процессе участвует 456 врачей по 50 специальностям, в том числе 106 врачей высшей квалификационной категории.

Оказание медицинской помощи пациентам из всех субъектов Российской Федерации осуществляется по восьми профилям: акушерство и гинекология, неонатология, анестезиология и реаниматология, детская хирургия, онкология, урология, хирургия, хирургия абдоминальная.

Клиническая база Центра представлена стационарами дневного и круглосуточного пребывания, проводится амбулаторный прием больных. Ежегодно стационарную и амбулаторную помощь в Центре получают более 270 тысяч человек, в 25 операционных Центра выполняется более 35 тысяч хирургических операций и процедур, принимается более 8,5 тысяч родов. В 2023 году принято более 9 тысяч родов, проведено более 27 тысяч операций, в усло-

виях дневного и круглосуточного стационара лечение получили более 35 тысяч пациентов.

С целью повышения качества и доступности специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в субъектах Российской Федерации на базе Центра создан и в круглосуточном режиме функционирует телемедицинский консультативный центр (Холин А.М.), это дает возможность врачам региональных медицинских организаций в сложных клинических ситуациях оперативно получать консультации высококвалифицированных специалистов, принимать решения о необходимости медицинской эвакуации пациентов.

В Центре работает сертифицированный по европейским стандартам биобанк, в котором возможна криоконсервация мужского и женского репродуктивного материала. Успешно функционируют референс-центр Министерства здравоохранения Российской Федерации по предупреждению распространения биологических угроз, отдел образовательных симуляционных технологий в медицине, центр цифровой трансформации здравоохранения, занимающийся развитием функций подсистем ВИМИС «АКИНЕО» и разработкой перспективных систем поддержки принятия врачебных решений и поддержкой пользователей ВИМИС «АКИНЕО». Просветительскую работу с населением осуществляет Информационно-консультативный центр, который обеспечивает работу круглосуточной федеральной горячей линии по репродуктивному здоровью и профилактике абортов.

В Центре выполняются все диагностические исследования: ультразвуковые и рентгенологические, компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии, лабораторные исследования, в т. ч. молекулярно-генетическая диагностика.

На современном европейском уровне оказывается неонатологическая помощь, отличные результаты достигнуты в выхаживании глубоко недоношенных детей. Важными направлениями являются фетальная терапия и фетальные хирургические вмешательства при неиммунной водянке плода. Широко используются эндоскопические методы хирургического лечения заболеваний у новорожденных детей с врожденными пороками развития почек, легких, желудочно-кишечного тракта, диафрагмы и др. Ежегодно у детей в возрасте до 1 года производят около 200 операций по поводу врожденных пороков развития. Перинатальный консилиум ежегодно проводит более 2000 консультаций.

Внедрение в практику с 2023 года расширенного пренатального скрининга позволило значительно снизить частоту рождения детей с врожденными пороками

Центр оснащен современным лечебным и диагностическим оборудованием, отвечающим самым высоким мировым стандартам, в отделении оперативной гинекологии и роботизированной хирургии функционирует новейшая роботическая система для проведения сверхточных и сложных операций Da Vinci.

Лечебная деятельность Центра (главный врач — Николаева А.В.) характеризуется непрерывным внедрением новых диагностических и лечебных технологий, что позволило значительно повысить качество медицинской помощи, при том что 90% беременных относятся к группам высокого риска.

В Центр поступают наиболее тяжелые пациентки, перенесшие несколько операций по поводу заболеваний репродуктивных органов, им оказывается специализированная хирургическая помощь по восстановлению функции мочевыводящих путей, толстого кишечника, половых органов и сохраняется репродуктивная функция. Проводится хирургическое

и химиотерапевтическое лечение при злокачественных заболеваниях женских половых органов и молочных желез.

В Центре накоплен опыт более 580 операций у беременных с высоким риском массивного кровотечения, связанного с вращением плаценты, госпитализированных из 22 субъектов Российской Федерации.

Применение эндоскопических вмешательств для лечения пациенток с доброкачественными опухолями матки и придатков, эндометриозом привело к повышению возможности наступления у них беременности в 2–3 раза. Эндоскопические операции, новые шовные материалы, противоспаечные барьеры, система реабилитации перестроенными физическими факторами способствовали сокращению пребывания пациенток в стационаре после операции в 3–4 раза и ранней и полноценной реабилитации 93% женщин.

Актуальной проблемой современной репродуктивной медицины является увеличение доли пациенток старшего репродуктивного возраста, в связи с этим начали разрабатывать инновационные методы использования клеточных технологий для повышения эффективности лечения у них бесплодия. В Центре эффективность терапии бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов в лечебном цикле экстракорпорального оплодотворения составила в среднем 40,8%, при переносе криоконсервированного размороженного эмбриона — 54,5%.

Отмечается расширение спектра выполняемых вмешательств с привлечением робот-ассистированных методик в отделении урологии-андрологии Центра, осуществляются уникальные андрологические операции по реконструкции гениталий мужчин с врожденными или приобретенными дефектами.

Создано новое междисциплинарное направление в медицине — сохранение репродуктивной функции и репродуктивного материала у онкологических больных молодого возраста. В лечении пациенток с различными злокачественными и доброкачественными новообразованиями (раком молочной железы, шейки матки, яичников, эндометрия, влагалища и вульвы, пограничными опухолями и доброкачественными новообразованиями яичников, интраэпителиальной неоплазией шейки матки, доброкачественными дисплазиями молочных желез и др.) применяются самые современные схемы лечения, включающие комбинированную лекарственную химиотерапию, иммунную и таргетную терапию.

Внедряются подходы и методики, повышающие эффективность и безопасность интенсивной терапии, анестезиологического, реаниматологического и трансфузиологического ведения пациенток группы высокого риска полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности в акушерстве и гинекологии.

Развивая принципы непрерывного медицинского образования врачей, Центр уделяет особое внимание улучшению содержания и качества образовательных программ, мероприятий и материалов, способствующих повышению квалификации и профессионализма врачей, поддержанию связей и обмену опытом не только в акушерстве, гинекологии и неонатологии, но и в смежных областях.

Продолжается работа по актуализации клинических рекомендаций по акушерству, гинекологии, неонатологии.

На базе Центра работают кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сухих Г.Т.), а также кафедры Института профессионального образова-

ния Центра, организованные для повышения квалификации врачей: акушерства и гинекологии (Баев О.Р.), неонатологии (Зубков В.В.), анестезиологии и реаниматологии.

В ходе реализации программ дополнительного профессионального образования врачей, в т. ч. с использованием технологий медицинской симуляции, ежегодно в Центре проходят обучение более 2 тысяч специалистов, общий объем образовательной активности в рамках программ повышения квалификации ежегодно составляет более 36 000 человеко-часов. Обучены врачи из 59 субъектов Российской Федерации.

В рамках федерального проекта «Развитие сети национальных исследовательских медицинских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования размещены 30 новых интерактивных образовательных модулей по профилям «Акушерство и гинекология», «Неонатология», «Анестезиология-реаниматология (для беременных)».

Центр ведет международную образовательную деятельность — обучение в стационарном и выездном форматах ежегодно проходят более 1000 врачей из 18 стран мира.

Ежегодно Центр проводит международные конгрессы по репродуктивной медицине, новым технологиям в диагностике и лечении гинекологических заболеваний; всероссийский и региональный научно-образовательные форумы «Мать и дитя»; конгресс по амбулаторно-поликлинической помощи, эндоскопической хирургии; конференции и семинары по неотложным состояниям в акушерстве, невынашиванию беременности, профилактике, диагностике и лечению гинекологических заболеваний, ультразвуковой диагностике, а также по другим актуальным проблемам акушерства, гинекологии и неонатологии.

Успешно реализуется начатый по инициативе Центра и Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) образовательный проект «Региональные образовательные школы РОАГ» (Серов В.Н., Баранов И.И.), который получил высокую оценку специалистов и стал важной и неотъемлемой частью новой системы непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов и неонатологов регионов. Начиная с 2016 года состоялись 128 школ РОАГ во всех федеральных округах России.

Научная деятельность Центра осуществляется в рамках 31 темы государственного задания Минздрава России, а также 9 грантов и соглашений Минобрнауки России, Президента РФ, Российского научного фонда. Ее цели:

- проведение инновационных исследований, научно-исследовательских работ по созданию новых методов профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов, а также стратегии канцеропревенции в гинекологии на основе применения маркеров ранней диагностики предраковых и пограничных заболеваний;
- разработка диагностических тест-систем для ранней неинвазивной пренатальной диагностики хромосомных и моногенных заболеваний, новых технологий прогнозирования, диагностики, профилактики и коррекции нарушений здоровья новорожденных, тяжелых последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста;
- внедрение новых способов диагностики и лечения в период беременности, в родах и в послеродовом периоде с помощью молекулярно-генетических методов, протеомного анализа;
- совершенствование диагностики, терапии и реабилитации при гинекологических заболеваниях;

- создание персонифицированных методов неинвазивной диагностики и лечения бесплодия.

Центр — учредитель журнала «Акушерство и гинекология», он является штаб-квартирой РОАГ. Президентом РОАГ в 2023 году переизбран академик В.Н. Серов, внесший значительный вклад в науку и практическое здравоохранение.

В Центре функционируют Ученый совет и диссертационный совет по защите диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук по специальности «Акушерство и гинекология». За последние пять лет в Центре защищены и утверждены ВАК 8 докторских и 95 кандидатских диссертаций, прошли обучение 89 аспирантов.

В 2023 году Указом Президента РФ «О присуждении Государственных премий в области науки и технологий 2022 года» от 09.06.2023 г. № 404 присуждена Государственная премия РФ в области науки и технологий за цикл фундаментальных и прикладных работ по разработке и внедрению в практику перинатологии, онкологии и репродуктивной медицины персонифицированных методов диагностики, профилактики и терапии академику РАН Г.Т. Сухих, академику РАН Л.А. Ашрафяну, члену-корреспонденту РАН Д.Ю. Трофимову.

На предстоящие годы руководство Центра обозначило следующие перспективные направления деятельности:

- проведение геномных и постгеномных исследований, а также научный поиск в области молекулярной биологии и микробиологии, онкогинекологических исследований на базе самых последних достижений генетики и эпигенетики;
- интеграция результатов научных исследований в клиническую практику для усовершенствования схем лечения и обеспечения выздоровления и повышения качества жизни большего числа пациентов;
- создание новых персонифицированных подходов к вспомогательным репродуктивным технологиям;
- медицинская помощь женщинам старшего возраста, направленная на повышение качества жизни и сохранение здоровья;

- увеличение количества консультаций для лабораторий и медицинских организаций субъектов Российской Федерации, в том числе с использованием телемедицинских технологий;
- открытие новых клинических отделений онкогинекологического профиля, операционных, диагностических модулей, а также первой в Европе специализированной клиники по лечению рака яичников с применением инновационных методов персонализированной эпигенетической терапии;
- развитие референсного центра иммуногистохимических, цитологических, патоморфологических и лучевых исследований, позволяющих получить «второе мнение» при диагностике патологии женской репродуктивной системы;
- дальнейшая разработка вертикально интегрированной медицинской информационной системы в целях управления качеством медицинской помощи в Центре и региональных медицинских организациях соответствующего профиля для обеспечения активного взаимодействия, мониторинга и контроля;
- продолжение практики выездных мероприятий в субъекты Российской Федерации для оказания содействия региональным системам здравоохранения, что обеспечивает всесторонний аудит с выработкой рекомендаций по организации медицинской помощи и современным подходам к ведению больных;
- усовершенствование телемедицинских консультаций и консилиумов с определением возможности проведения рекомендованного специалистами Центра лечения на уровне региона или необходимости перевода пациентов в Центр;
- продолжение международного сотрудничества в целях научного обмена, расширения гуманитарных связей, популяризации достижений отечественного здравоохранения и интеграции мирового опыта в государственную медицину, расширения спектра медицинских услуг для оказания помощи пациентам из других государств.

Об авторах / About the authors

Сухих Геннадий Тихонович / Sukhikh G.T. — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9374-5710. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>. E-mail: Secretariat@oparina4.ru

Серов Владимир Николаевич / Serov V.N. — академик РАН, д. м. н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <http://orcid.org/0000-0001-6640-1235>. E-mail: v_serov@oparina4.ru

Баранов Игорь Иванович / Baranov, I.I. — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Нестерова Людмила Александровна / Nesterova, L.A. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9485-7532. <http://orcid.org/0000-0001-6099-4260>. E-mail: L_nesterova@oparina4.ru

Эффективность неонатального скрининга на критические врожденные пороки сердца путем двузонного измерения систолического артериального давления и сатурации

Е.Л. Бокерия^{1, 2} ✉, О.В. Шумакова², А.Л. Караваева¹, Л.А. Тимофеева¹, М.И. Макиева¹, В.В. Зубков^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить методы скрининга на критические врожденные пороки сердца (ВПС), в частности на обструктивные пороки дуги аорты (ОПДА), путем двузонного измерения систолического артериального давления (САД) и сатурации у здоровых новорожденных.

Дизайн. Проспективное обсервационное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 12 098 здоровых новорожденных в возрасте 48 (36–50) часов жизни, у которых проведен скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения САД и сатурации, а также с помощью физикальных методов. Скрининг на критические ВПС считался пройденным при разнице пре- и постдуктально сатурации 2% и менее, разнице САД 9 мм рт. ст. и менее и при сатурации более 95%. Если новорожденные не проходили скрининг на критические ВПС, им делали эхокардиографию (ЭхоКГ). Конечной точкой исследования было определение чувствительности и специфичности скрининга на ОПДА у здоровых новорожденных методом двузонного измерения САД и сатурации.

Результаты. Успешно прошли скрининг 12 037 детей. Разница по САД пре- и постдуктально у них составила 0 (стандартное отклонение (σ) = 4,26 мм рт. ст.), разница по сатурации — 0 (σ = 0,93%). Скрининг методом двузонного измерения САД не прошли 34 новорожденных. Разница по САД у них — 11 (10–34) мм рт. ст. У 16 из этих детей ЭхоКГ не выявила ВПС, а у 4 диагностирован критический ОПДА — коарктация аорты. Снижение пульсации на бедренных артериях отмечено только у детей с ОПДА. Скрининг методом двузонного измерения сатурации не прошли 16 новорожденных. Разница по сатурации у них составила 3 (3–5)%. У 13 из этих детей ЭхоКГ не выявила ВПС, а у 1 ребенка был диагностирован критический ВПС — транспозиция магистральных артерий. У него и еще у одного ребенка, оказавшегося здоровым, регистрировалось снижение сатурации менее 95%. Не прошли скрининг только из-за выявленной сатурации 95% и менее 11 новорожденных, однако ЭхоКГ у них ВПС не показала. Чувствительность и специфичность скрининга ОПДА методом двузонного измерения САД составили 100 и 80%, а методом двузонной пульсоксиметрии — 0 и 73,6% соответственно.

Заключение. У новорожденных с ОПДА регистрируется разница по САД пре- и постдуктально 10 мм рт. ст. и более после 36 ч жизни. Двузонное измерение САД является более высокочувствительным и специфичным методом, чем двузонная пульсоксиметрия, и совместно с определением периферической пульсации рекомендуется для внесения в протокол неонатального скрининга критических ВПС.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, неонатальный скрининг врожденных пороков сердца, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, артериальное давление.

Для цитирования: Бокерия Е.Л., Шумакова О.В., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Макиева М.И., Зубков В.В. Эффективность неонатального скрининга на критические врожденные пороки сердца путем двузонного измерения систолического артериального давления и сатурации. Доктор.Ру. 2024;23(6):13–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-13-21

The Effectiveness of Neonatal Screening for Critical Congenital Heart Defects by Dual-Zone Measurement of Systolic Blood Pressure and Saturation

E.L. Bokerija^{1, 2} ✉, O.V. Shumakova², A.L. Karavaeva¹, L.A. Timofeeva¹, M.I. Makieva¹, V.V. Zubkov^{1, 2}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

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

ABSTRACT

Aim. To evaluate screening methods for critical congenital heart defects (CHD), in particular obstructive aortic arch defects (OAADs), using dual-zone systolic blood pressure (SBP) and oxygen saturation measurements in healthy newborns.

Design. A prospective observational study.

Material and methods. The study included 12 098 healthy newborns aged 48 (36–50) hours of life, who were screened for critical CHDs using dual-zone measurements of SBP and saturation, as well as using physical methods. Screening for critical CHDs was considered normal

✉ Бокерия Екатерина Леонидовна / Bokerija, E.L. — E-mail: e-bockeria@mail.ru

if the saturation difference was 2% or less, the saturation was more than 95%, the difference in SBP was 9 mm Hg and less. If the screening was abnormal, echocardiography (ECHO-CG) was performed. The end point of the study was to determine the sensitivity and specificity of screening for OPAADs in healthy newborns using dual-zone measurement of SBP and saturation.

Results. 12 037 children had normal screening results. In these children, the difference in pre- and postductal SBP was 0 (standard deviation (σ) = 4.26 mm Hg, and the difference (Me) in saturation was 0 (σ = 0.93%). Dual-zone SBP screening was abnormal in 34 newborns. The difference in their SBP was 11 (10–34) mm Hg. In 16 of these children ECHO-CG did not reveal CHD, and in 4 — critical OAADs — coarctation of aorta was diagnosed. A decrease in peripheral pulsation in the femoral arteries was noted only in children with critical OAADs. Pulse oximetry screening was normal in these children with critical OAADs. Dual-zone saturation screening was abnormal in 16 children. The difference in saturation between them was 3 (3–5)%. In 13 of these children, ECHO-CG did not reveal CHDs, and in 1 child critical CHD was diagnosed — transposition of the great arteries. Also, this child (and another who was healthy) had a decrease in saturation of less than 95%. In 11 newborns, screening was abnormal only due to saturation of 95% or less, but ECHO-CG did not reveal CHDs. The sensitivity and specificity of screening for OAADs using dual-zone SBP measurement was 100 and 80%, and using dual-zone pulse oximetry was 0 and 73.6%, respectively.

Conclusions. In newborns with OAADs, a difference in SBP of 10 mmHg is recorded after 36 hours of their life. Dual-zone measurement of SBP is the most highly sensitive and specific method for detecting OAADs in comparison with dual-zone pulse oximetry. Dual-zone measurement of SBP and determination of peripheral pulsation are recommended for inclusion in the neonatal screening protocol for critical CHDs.

Keywords: congenital heart disease, neonatal screening for congenital heart defects, aortic coarctation, aortic arch interruption, blood pressure.

For citation: Bokerija E.L., Shumakova O.V., Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Makieva M.I., Zubkov V.V. The effectiveness of neonatal screening for critical congenital heart defects by dual-zone measurement of systolic blood pressure and saturation. Doctor.Ru. 2024;23(6):13–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-13-21

ВВЕДЕНИЕ

Каждый четвертый ребенок с врожденным пороком сердца (ВПС) имеет его критическую форму, при которой требуется организация транспортировки, терапии и оперативного лечения в ближайшие часы и сутки после рождения, что обуславливает необходимость своевременной внутриутробной диагностики данной патологии [1, 2].

Однако средний показатель антенатального обнаружения изолированных критических ВПС не превышает 50% и во многом зависит от используемого протокола, опыта врача и качества аппаратуры [3–5]. Поэтому крайне важно оптимизировать и улучшить их постнатальное выявление.

Стандартный физикальный осмотр новорожденного не позволяет заподозрить даже 50% всех ВПС [1].

С учетом сложности пре- и постнатальной диагностики критических ВПС, тенденции к ранней выписке из акушерского стационара, субъективности методов, используемых при стандартном осмотре новорожденного, существенной зависимости результатов обследования от компетенции врача [1, 5] все большую популярность за последние 20 лет приобрели скрининговые способы выявления критических и цианотичных ВПС у новорожденных.

Американская ассоциация кардиологов впервые показала эффективность применения двузонного (пре- и постдуктального) пульсоксиметрического скрининга для определения риска критических ВПС у новорожденных в 2009 г. [2] и впоследствии утвердила рекомендуемый протокол данной методики в 2011 г. в США (в большинстве штатов) [6].

Важно отметить, что в России еще в 2009 г. были впервые опубликованы методические рекомендации по проведению скрининга критических ВПС, которые в 2012 г. дополнены и утверждены на уровне города Москвы [1, 7]. Согласно этим рекомендациям, скрининг критических ВПС должен включать не только двузонную пульсоксиметрию, но и определение периферической пульсации на всех конечностях и оценку клинического состояния новорожденного при помощи физических методов обследования, а также двузонное измерение артериального давления (АД) [1, 7]. Однако в отечественной литературе отсутствуют данные масштабных исследований по срокам проведения скрининга методом измерения АД и не определена допустимая разница пре- и постдуктального АД.

В 2017 г. Европейский консенсус [8] утвердил для всех европейских стран схожие с американскими стандартизи-

рованные рекомендации по двузонному пульсоксиметрическому скринингу критических ВПС, в которых также отсутствуют двузонное измерение АД и определение периферической пульсации.

Двузонная пульсоксиметрия как скрининговый метод основана на наличии постоянного сброса на уровне открытого артериального протока (ОАП) при критических ВПС или при персистирующей легочной гипертензии (наличие ОАП с право-левым сбросом — из легочной артерии в аорту), в результате чего определяется разный уровень сатурации до и после ОАП, т. е. пре- и постдуктально (на правой руке и любой ноге). При наличии стойкого снижения сатурации при цианотичном ВПС или экстракардиальной патологии, влияющей на насыщение крови кислородом, регистрируется симметрично сниженная сатурация [6].

Во многих развитых странах проводились большие рандомизированные исследования по неонатальному скринингу критических ВПС, включающему двузонную (пре- и постдуктальную) пульсоксиметрию, по результатам которых данный метод зарекомендовал себя как высокочувствительный и экономически выгодный [6, 8].

Несмотря на неоспоримую успешность пульсоксиметрического скрининга, с самого начала было понятно, что пульсоксиметрия не выявляет ряд критических ВПС. Многие исследования продемонстрировали [5, 9–11], что скрининг критических ВПС методом двузонной пульсоксиметрии нечувствителен в отношении ряда обструктивных пороков дуги аорты (ОПДА), в первую очередь критической коарктации аорты (КА) без ОАП.

Так, масштабное исследование F.T. Riede и соавт. показало, что при 75% ложноотрицательных результатов двузонного пульсоксиметрического скрининга имели место критические ОПДА (в основном КА) [9]. Авторы объясняют это тем, что критическая КА не всегда зависит от функционирующего артериального протока и может быть постдуктальной. E. Ozalkaya и соавт. подтвердили эти данные и сообщили, что двузонная пульсоксиметрия в первые 24–48 ч жизни выявляет не более 25% КА [10].

Это объясняется тем, что диагностика ОПДА методом двузонной пульсоксиметрии возможна только при функционирующем ОАП достаточных размеров. В противном случае заподозрить их позволяют оценка периферической пульсации на конечностях и двузонное измерение АД пре- и

постдуктально. Логично, что при обеднении кровотока в нисходящей аорте при ОПДА будут определяться сниженная периферическая пульсация на бедренных артериях и более низкие показатели АД при постдуктальном измерении.

Известно, что в структуре причин смерти от невыявленных критических ВПС доля ОПДА составляет до 27% [4], притом что КА — один из наиболее распространенных и наименее часто диагностируемых пренатально ВПС, а постнатальная диагностика изолированной КА зачастую затруднена из-за отсутствия специфических клинических симптомов в первые несколько суток жизни (то есть до выписки из стационара).

Ввиду высокой смертности от ОПДА и существенных ограничений как пренатальной диагностики, так и постнатального ее выявления методом двузонной пульсоксиметрии, отсутствия в настоящее время эффективных скрининговых методик диагностики ОПДА [12] остро стоит вопрос о включении в программу скрининга критических ВПС двузонного (пре- и постдуктального) измерения АД и о необходимости полноценного клинического осмотра новорожденного, что позволит выявлять снижение периферической пульсации, признаки дыхательной и/или сердечной недостаточности [9, 13].

В рамках планового ежедневного осмотра новорожденных в России обязательно определение периферической пульсации на правой руке и на ногах для оценки наличия или отсутствия разницы в интенсивности пре- и постдуктальной пульсации. Наличие таковой разницы является поводом заподозрить сужение аорты у ребенка [7, 9]. Однако данный метод зачастую не применяется при стандартном клиническом обследовании. Поэтому, а также из-за отсутствия рутинного определения периферической пульсации при осмотре ребенка перед выпиской из родильного дома и на уровне амбулаторного звена очень часто КА и перерыв дуги аорты диагностируют крайне поздно и иногда уже посмертно. Внедрение объективных методов скрининга на ОПДА позволит не только своевременно зафиксировать имеющиеся изменения, но и снизить раннюю младенческую смертность и инвалидизацию детей.

Доказано, что при критической КА или перерыве дуги аорты при измерении систолического АД (САД) пре- и постдуктально определяется разница между САД при преддуктальном и постдуктальном измерении с более высокими значениями на правой руке [12, 13]. Однако в научной литературе до сих пор нет единого мнения о том, какая именно разница САД у новорожденных является значимой и в каком возрасте ее наличие может наиболее достоверно указывать на риск КА.

До 2014 г. ни в одном из опубликованных исследований систематически не оценивалась пре- и постдуктальная разница АД как возможное дополнение к пульсоксиметрическому скринингу [14, 15].

В имеющихся исследованиях с небольшими выборками получены разрозненные данные о том, какую именно разницу по пре- и постдуктальному САД потенциально можно считать патологической [13, 14]. Вероятно, высокая вариабельность результатов связана с дефектами измерений, которые возможны при малых размерах выборок.

Известно, что на АД у новорожденных влияют многие факторы, в том числе изменение активности (сон, спокойное бодрствование, плач, движение и др.), причем более подвержено изменениям давление на руках, чем на ногах [16–18].

В 2014 г. было опубликовано первое масштабное исследование (10 012 новорожденных) измерения АД на руках и ногах как потенциального скрининга ОПДА [15], по результатам которого авторы пришли к выводу, что данный метод дает большое количество ложноположительных результа-

тов, а это увеличивает частоту проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) у новорожденных и, соответственно, приводит к значительному удорожанию проекта, существенно не улучшая диагностику. Важно отметить, что измерение АД производилось в разное время, после 24 часов жизни, а у некоторых новорожденных — ранее, если их выписывали из стационара до завершения 1-х суток жизни. Медиана возраста детей в исследовании не указывается.

Ввиду того, что в возрасте до 24–36 ч жизни у многих новорожденных артериальный проток сохраняется открытым даже при наличии дуктус-зависимой КА или перерыва дуги аорты, заполнение дистального участка аорты может быть удовлетворительным. В таком случае будет определяться значимая пре- и постдуктальная разница по сатурации, однако ослабление периферической пульсации и значимая разница по АД при этом могут и не быть зафиксированы. Исходя из этого можно предположить, что скрининг ОПДА методом двузонного измерения АД целесообразен в возрасте после 36 ч жизни либо вне зависимости от возраста ребенка при сниженной периферической пульсации на бедренных артериях.

Согласно данным N. Patankar и соавт., для скрининга ОПДА эффективно измерение АД после 24–48 ч жизни (то есть после закрытия ОАП) на всех четырех конечностях; диагностически значимой разницей САД авторы считали 15 мм рт. ст. [12].

По результатам исследования оптимальных подходов к неонатальному скринингу на ОПДА, значимая разница по САД составила 10 мм рт. ст. при измерении после 36 ч жизни [13].

В основу дизайна нашего исследования положены кумулятивный успешный международный опыт двузонного пульсоксиметрического скрининга критических ВПС, а также немногочисленные исследования в отношении скрининга критических ОПДА методом двузонного измерения САД.

Цель исследования: оценить метод скрининга на критические ВПС, в частности на ОПДА, путем двузонного измерения САД и сатурации у здоровых новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделений новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» проведено проспективное обсервационное исследование, включившее 12 098 условно здоровых новорожденных в возрасте 48 (36–50) часов жизни, у которых, по данным пренатальной диагностики, не было подозрения на наличие ВПС.

У всех детей проведен скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения САД и сатурации, а также с помощью физикальных методов обследования (оценки периферической пульсации на бедренных артериях и на локтевой артерии правой руки, цвета кожных покровов и слизистых оболочек), согласно внутреннему протоколу ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», представленному на рисунке 1. Данный протокол является адаптированной, расширенной и дополненной версией утвержденного Американской ассоциацией кардиологов Национального протокола скрининга критических ВПС [6].

Большинство новорожденных — 11 948 (98,8%) — родились доношенными, 150 (1,2%) — недоношенными с гестационным возрастом 36 (35–36) нед. Реанимационные мероприятия в родильном зале новорожденным, включенным в исследование, не потребовались.

Проведен анализ разницы показателей САД и сатурации пре- и постдуктально, а также физикальных методов скрининга на критические ВПС (оценка периферической пульсации на бедренных артериях и на локтевой артерии правой

Рис. 1. Протокол проведения скрининга на критические врожденные пороки сердца (ВПС).

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ЭхоКГ — эхокардиография, SpO_2 — сатурация

Fig. 1. Protocol of critical congenital heart disorder screening.

Note. SpO_2 = saturation



руки, цвета кожных покровов и слизистых оболочек) у всех детей. Первичный скрининг на критические и цианотичные ВПС считался пройденным при:

- розовом цвете кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- удовлетворительной периферической пульсации, симметричной на правой локтевой и бедренных артериях;
- разнице сатурации пре- и постдуктально 2% и менее;
- разнице САД пре- и постдуктально 9 мм рт. ст. и менее (при условии, что САД предуктально выше, чем постдуктально; при более высоком постдуктальном САД разница не оценивалась).

Скрининг на критические ВПС считался не пройденным в случае выявления любого из отклонений от нормальных показателей:

- цианотичного/сероватого цвета кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- неудовлетворительной периферической пульсации (или при отсутствии ее определения);
- несимметричной на правой локтевой и бедренных артериях периферической пульсации;

- разницы сатурации пре- и постдуктально 3% и более;
- разницы САД пре- и постдуктально 10 мм рт. ст. и более (при условии, что САД предуктально выше, чем постдуктально; при более высоком постдуктальном САД разница не оценивалась).

У таких детей осуществлялась ЭхоКГ с целью верификации кардиологического диагноза (при возможности срочного ЭхоКГ-исследования).

При невозможности срочной ЭхоКГ проводился расширенный скрининг на критические ВПС: трехкратное почасовое двузонное (пре- и постдуктальное) измерение сатурации и САД и оценка темпов диуреза. Расширенный скрининг на критические ВПС считался пройденным при:

- розовом цвете кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- удовлетворительной периферической пульсации, симметричной на правой локтевой и бедренных артериях;
- разнице уровня сатурации пре- и постдуктально менее 3% в динамике;
- разнице САД пре- и постдуктально менее 10 мм рт. ст. в динамике (при условии, что САД предуктально выше, чем постдуктально; при более высоком постдуктальном САД разница не оценивалась).

Если при расширенном скрининге на критические ВПС показатели не нормализовались, считалось, что риск наличия критического ВПС у ребенка высокий, и в таких случаях ЭхоКГ делали в срочном порядке для верификации диагноза.

В ходе исследования проведены физикальное (оценка цвета кожных покровов и слизистых оболочек, периферической пульсации на бедренных артериях и на локтевой артерии правой руки) и инструментальное обследование. Двузонное (пре- и постдуктальное) измерение сатурации и САД производилось на многоканальном мониторе Dräger Infinity Gamma XL. АД определяли осциллографическим методом с использованием одноразовых манжет (размеры — 6–11 и 4–6 см). Манжета покрывала по крайней мере две трети длины правого плеча или бедра и охватывала всю окружность руки или ноги.

АД и сатурацию измеряли в состоянии спокойного бодрствования или сна, сатурацию — после визуализации симметричной пульсовой кривой.

АД и сатурацию пре- и постдуктально оценивали последовательно с небольшими интервалами времени (не более 1–2 мин); при смене состояния активности новорожденного во время измерений (сон — бодрствование, бодрствование — плач) показатели определяли повторно через 5 мин после достижения состояния покоя. Все измерения осуществлял предварительно обученный данной технике средний медицинский персонал.

ЭхоКГ производили на ультразвуковых аппаратах экспертного класса GE Volution E8 и Siemens Acuson S2000.

Конечной точкой исследования было определение чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, прогностичности положительного и отрицательного результатов скрининга на критические ОПДА у живорожденных детей методом двузонного (пре- и постдуктального) измерения САД и сатурации.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. У законных представителей всех детей получено письменное информированное согласие на их участие в научном исследовании.

Оценку и верификацию сопутствующих заболеваний проводили, согласно стандартным клиническим протоколам, утвержденным в Российской Федерации для новорожденных детей.

Для характеристики чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, прогностичности положительного и отрицательного результатов скрининга на критические обструктивные пороки аорты у доношенных и поздних недоношенных детей методом двузонного (пре- и постдуктального) измерения САД и сатурации были определены истинно положительные, ложноотрицательные, истинно отрицательные и ложноположительные результаты скрининга (табл.).

Статистическая обработка данных проводилась в OriginLab.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 12 098 новорожденных 12 037 детей успешно прошли первичный скрининг, что соответствовало, согласно протоколу нашего исследования, низкому риску наличия критических ВПС у данной категории новорожденных. Из 12 037 младенцев ЭхоКГ проведена у 64 детей — критические ВПС не выявлены. Таким образом, количество истинно отрицательных

результатов скрининга критических ВПС методом двузонного измерения САД и сатурации составило 64, а ложноотрицательных результатов — 0.

Среди новорожденных, успешно прошедших первичный скрининг на критические ВПС, медиана разницы по САД пре- и постдуктально составила 0 мм рт. ст. (стандартное отклонение (σ) — 4,26 мм рт. ст.), медиана разницы по сатурации пре- и постдуктально — 0% (σ — 0,93%).

Разница САД и сатурации у новорожденных, успешно прошедших скрининг на критические ВПС, представлена на рисунках 2–4. У большинства детей разница по САД пре- и постдуктально — менее 5 мм рт. ст., по сатурации — 1% и менее.

Из 12 098 новорожденных, у которых проведен скрининг на критические ВПС, 34 ребенка первичный скрининг методом двузонного измерения САД не прошли. Медиана разницы по САД у них составила 11 мм рт. ст., минимальное значение — 10 мм рт. ст., максимальное значение разницы — 34 мм рт. ст., σ разницы по САД — 6,79 мм рт. ст.

Показатели разницы САД у новорожденных, не прошедших скрининг на критические ВПС методом двузонного

Таблица. Описание расчетных показателей результатов скрининга
Table. Description of screening result estimates

Результат скрининга	Описание результата скрининга
Истинно положительный	Результат тестируемой скрининговой методики продемонстрировал риск наличия критического обструктивного порока дуги аорты (ОПДА), что было подтверждено эхокардиографией (ЭхоКГ)
Ложноотрицательный	Результат тестируемой скрининговой методики не продемонстрировал риск наличия критического ОПДА, который был выявлен впоследствии при ЭхоКГ
Истинно отрицательный	Результат тестируемой скрининговой методики не продемонстрировал риск наличия критического ОПДА, отсутствие которого было подтверждено ЭхоКГ
Ложноположительный	Результат тестируемой скрининговой методики продемонстрировал риск наличия критического ОПДА, что не было подтверждено ЭхоКГ

Рис. 2. Разница систолического артериального давления (САД) у новорожденных, прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца. Показатели представлены на линейной шкале

Fig. 2. Differences in systolic blood pressure in newborns, who underwent a primary screening for critical congenital heart disorders. The parameters are presented on a linear scale

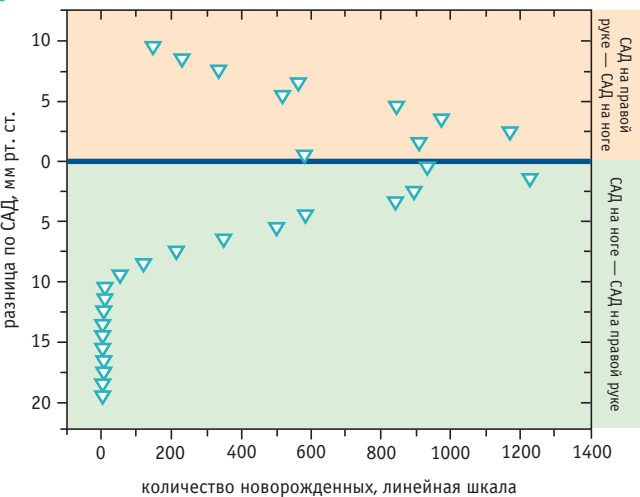


Рис. 3. Разница систолического артериального давления (САД) у новорожденных, прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца. Показатели представлены на логарифмической шкале

Fig. 3. Differences in systolic blood pressure in newborns, who underwent a primary screening for critical congenital heart disorders. The parameters are presented on a logarithmic scale

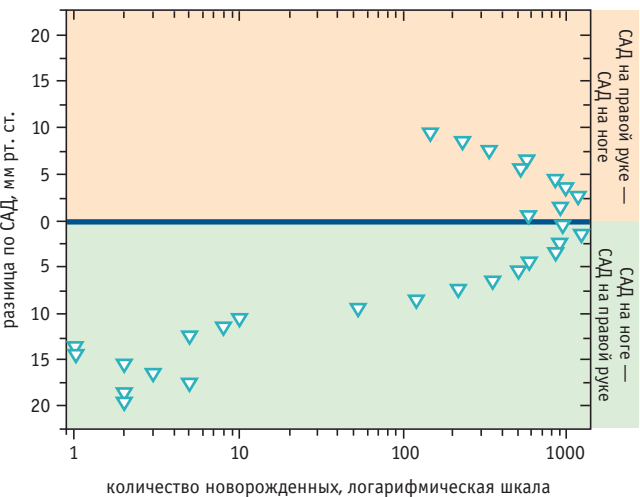
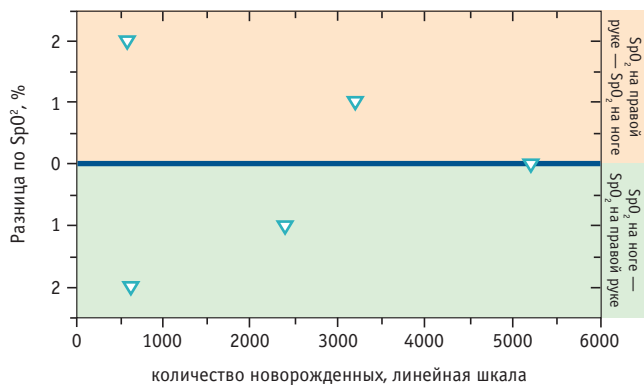


Рис. 4. Разница сатурации (SpO_2) у новорожденных, прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца. Показатели представлены на линейной шкале

Fig. 4. Differences in saturation (SpO_2) in newborns, who underwent a primary screening for critical congenital heart disorders. The parameters are presented on a linear scale

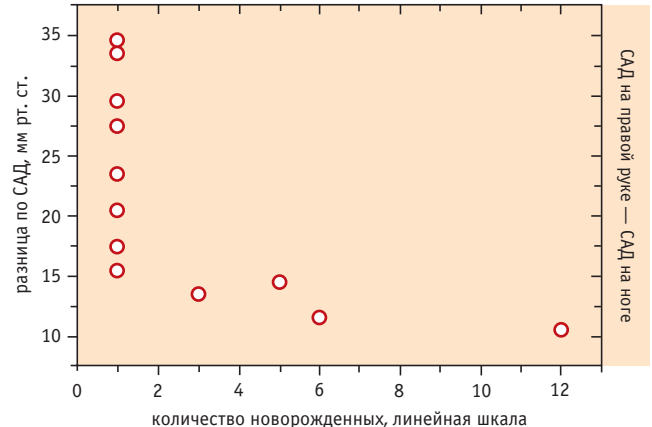


измерения САД, представлены на рисунке 5, объединенные показатели разницы САД у детей, прошедших и не прошедших скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения САД, — на рисунке 6.

Из 34 детей, не прошедших первичный скрининг на критические ВПС (ОПДА) методом двузонного измерения САД, у 14 проведен расширенный скрининг на критические ВПС, по результатам которого в динамике значимая разница по САД и сатурации пре- и постдуктально не зарегистрирована, периферическая пульсация на всех конечностях была удовлетворительной и симметричной, темп диуреза — адекватным, следовательно, вероятность наличия критического ОПДА у этих пациентов невелика. Впоследствии все 14 новорожденных были выписаны домой на 4–5-й день жизни.

Рис. 5. Разница систолического артериального давления (САД) у новорожденных, не прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца. Показатели представлены на линейной шкале

Fig. 5. Differences in systolic blood pressure in newborns, who did not undergo a primary screening for critical congenital heart disorders. The parameters are presented on a linear scale



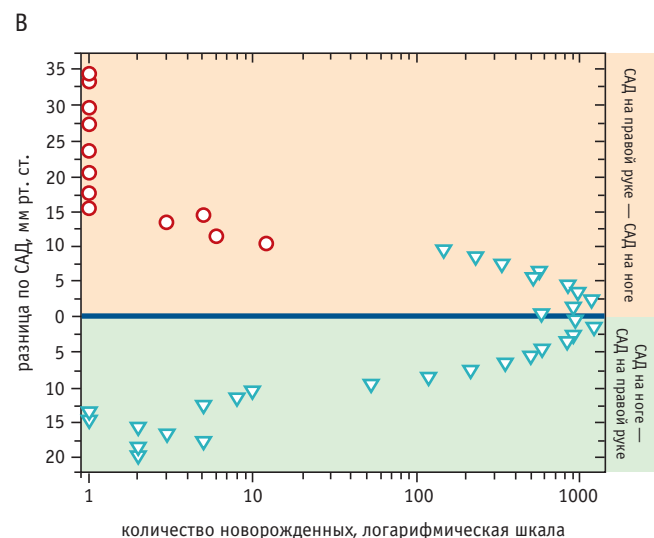
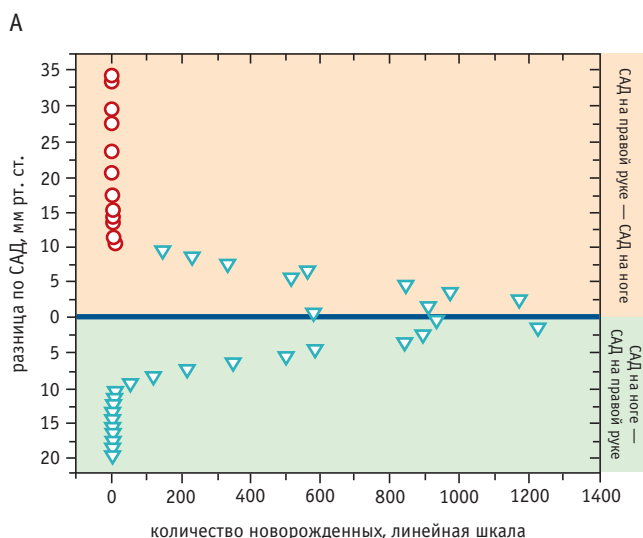
Таким образом, расширенный скрининг на критические ВПС позволил уменьшить количество ложноположительных результатов первичного скрининга и необходимых ЭхоКГ-исследований, удешевив проект.

У 20 младенцев, не прошедших первичный скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения САД, выполнена ЭхоКГ для верификации диагноза. Расширенный

Рис. 6. Объединенные показатели разницы систолического артериального давления (САД) у новорожденных, прошедших и не прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца (ВПС), представленные на линейной (А) и логарифмической (В) шкалах

Fig. 6. Cumulative values of systolic blood pressure in newborns, who underwent and did not undergo a primary screening for critical congenital heart disorders (CHD) on a linear (A) and logarithmic (B) scales

▼ новорожденные, прошедшие первичный скрининг на критические ВПС
○ новорожденные, не прошедшие первичный скрининг на критические ВПС



скрининг у них не проводился в связи с возможностью немедленной ЭхоКГ. У 16 новорожденных данных о наличии критического ВПС не было (ложноположительные результаты скрининга методом двузонного измерения САД), а у 4 детей диагностирован критический ОПДА — дуктус-зависимая КА (истинно положительные результаты скрининга методом двузонного измерения САД).

Стоит отметить, что сниженная периферическая пульсация на бедренных артериях регистрировалась только у пациентов с подтвержденной КА, и это свидетельствует, что сочетание значимой разницы по САД пре- и постдуктально со снижением периферической пульсации на бедренных артериях повышает вероятность наличия КА у новорожденного в сравнении с таковой при значимой разнице по САД, не сопровождающейся уменьшением периферической пульсации на бедренных артериях, до 100%. Поэтому рутинное определение периферической пульсации на всех конечностях должно быть в стандарте обследования любого ребенка.

Из 12 098 новорожденных 16 детей первичный скрининг методом двузонного измерения сатурации не прошли. Медиана разницы по сатурации (пре- и постдуктально) у них составила 3%, минимальное значение — 3%, максимальное значение — 5%. Показатели разницы сатурации у новорожденных, не прошедших скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения САД, представлены на *рисунке 7*.

Из 16 детей, не прошедших первичный скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения сатурации, у 2 новорожденных осуществили расширенный скрининг на критические ВПС, по результатам которого в динамике значимая разница по сатурации пре- и постдуктально отсутствовала, темп диуреза был адекватным, видимые слизистые и кожные покровы — розовыми. Следовательно, риск наличия критического ВПС у этих пациентов низок. Впоследствии эти 2 младенца были выписаны домой на 4–5-й день жизни здоровыми. Непрохождение первичного скрининга у них расценено как дефект измерений.

Таким образом, расширенный скрининг на критические ВПС после получения положительного результата по первич-

ному двузонному пульсоксиметрическому скринингу также позволил уменьшить число ложноположительных результатов первичного скрининга и необходимых ЭхоКГ-исследований, удешевив проект.

У 14 новорожденных, не прошедших первичный скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения сатурации, у которых не проводился расширенный скрининг, выполнена ЭхоКГ для верификации диагноза. У 13 детей критические ВПС не выявлены (ложноположительные результаты скрининга критических ВПС, в том числе критических обструктивных пороков аорты методом двузонного измерения сатурации). У 1 новорожденного диагностирован критический цианотичный ВПС — простая форма транспозиции магистральных артерий (истинно положительный результат скрининга методом двузонного измерения сатурации). У этого ребенка и еще у одного, оказавшегося здоровым, также регистрировалось снижение сатурации менее 95%. Важно отметить, что кожные покровы и видимые слизистые у данного ребенка были розовыми, и снижение оксигенации визуально заметно не было (при оксигенации 80% и выше цианоз визуально не заметен).

Критические ОПДА методом двузонного измерения сатурации не выявлены, поэтому количество истинно положительных результатов скрининга критических обструктивных пороков аорты методом двузонного измерения сатурации — 0.

Одиннадцать новорожденных не прошли скрининг только из-за обнаруженной сатурации 95% и менее, однако при ЭхоКГ у них ВПС не выявлены.

После определения расчетных показателей результатов скрининга на критические ОПДА методом двузонного измерения САД рассчитаны чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность, прогностичность положительного и отрицательного результатов скрининга, которые составили 100, 80, 81, 20 и 100% соответственно.

Полученные результаты означают следующее:

- у новорожденных с ОПДА (КА или перерывом дуги аорты) вероятность значимой разницы по САД пре- и постдуктально (10 мм рт. ст. и более) при проведении первичного скрининга — 100%, однако разница по САД при первичном скрининге свидетельствует о 20% вероятности наличия ОПДА у данных пациентов;
- у новорожденных без ОПДА (КА или перерыва дуги аорты) не будет значимой разницы по САД пре- и постдуктально при первичном скрининге с вероятностью 80%, однако отсутствие регистрации таковой разницы по САД при проведении первичного скрининга свидетельствует об ОПДА у этих пациентов с вероятностью 100%;
- среди всех детей, у которых производили первичный скрининг на ОПДА методом двузонного измерения САД, у 81% получен верный результат диагностического теста, то есть зарегистрированы истинно положительные и истинно отрицательные результаты.

После определения расчетных показателей результатов скрининга на критические ОПДА методом двузонного измерения сатурации были также рассчитаны чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность, прогностичность положительного и отрицательного результата скрининга, они составили 0, 73,6, 83,1, 0 и 100% соответственно.

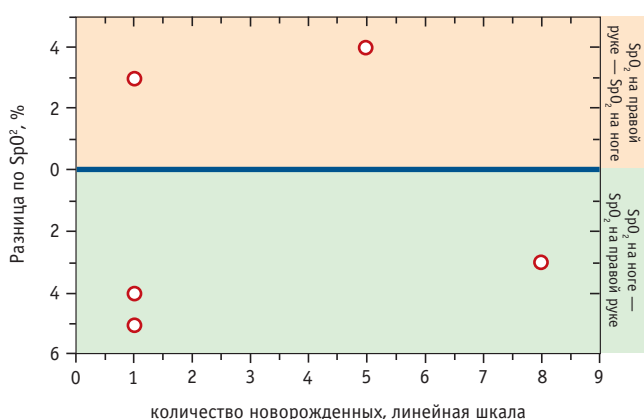
Это значит, что:

- у новорожденных с ОПДА (КА и перерывом дуги аорты) значимая разница по сатурации пре- и постдуктально (3% и более) при проведении первичного скрининга не обнаружится, и наличие такой разницы не свидетельствует о ОПДА у данных пациентов;

Рис. 7. Разница сатурации (SpO_2) у новорожденных, не прошедших первичный скрининг на критические врожденные пороки сердца.

Показатели представлены на линейной шкале

Fig. 7. Differences in saturation (SpO_2) in newborns, who did not undergo a primary screening for critical congenital heart disorders. The parameters are presented on a linear scale



- у новорожденных без ОПДА не будет значимой разницы по сатурации пре- и постдуктально при первичном скрининге с вероятностью 73,6%, однако ее отсутствие говорит о том, что ОПДА у этих больных не будет с вероятностью 100%;
- среди всех новорожденных, у которых проведен первичный скрининг на ОПДА методом двузонного измерения сатурации, у 83,1% детей получен верный результат диагностического теста.

Таким образом, при проведении скрининга на критические ОПДА метод двузонного (пре- и постдуктального) измерения САД оказался более высокочувствительным (100%) и специфичным (80%), чем двузонное измерение сатурации, чья чувствительность и специфичность — 0 и 73,6% соответственно. Поэтому двузонное измерение САД необходимо использовать в составе стандартного протокола проведения первичного скрининга на критические ВПС.

Кроме того, если рассмотреть двузонное измерение сатурации как метод скрининга на все критические ВПС, то можно получить расчетные показатели чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, прогностичности положительного и отрицательного результатов скрининга — 4, 73,6, 83,3, 7,1 и 100% соответственно.

Это говорит о том, что:

- у новорожденных с критическим ВПС выявится значимая разница по сатурации пре- и постдуктально (3% и более) при проведении первичного скрининга с вероятностью 4%, а при ее наличии вероятность критического ВПС у данных пациентов — 7,1%;
- у детей без критического ВПС не обнаружится значимая разница по сатурации пре- и постдуктально при первичном скрининге с вероятностью 73,6%;
- среди всех новорожденных, у которых проводили первичный скрининг на критические ВПС методом двузонного измерения сатурации, у 83,3% детей получен верный результат диагностического теста.

Несмотря на нулевую чувствительность двузонной пульсоксиметрии при первичном скрининге на ОПДА и на низ-

кую чувствительность при скрининге на прочие критические ВПС (4%), она позволяет выявить снижение оксигенации и значимую разницу по сатурации пре- и постдуктально при отсутствии видимого цианоза кожных покровов и слизистых у новорожденных с критическими цианотичными ВПС. Кроме того, многие критические цианотичные ВПС (например, простая форма транспозиции магистральных сосудов и тотальный аномальный дренаж легочных вен) афоничны, и, соответственно, постнатально заподозрить их можно либо при наличии видимого цианоза кожи или слизистых оболочек, либо при проведении двузонной пульсоксиметрии. Поэтому она необходима как скрининговый метод выявления критических и цианотичных ВПС ввиду возможного отсутствия видимого цианоза и шума при аускультации при многих из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования, у новорожденных с ОПДА регистрируется значимая (10 мм рт. ст. и более) пре- и постдуктальная разница по САД после 36 часов жизни.

При проведении неонатального скрининга на критические ОПДА пре- и постдуктальное измерение САД является более высокочувствительным и специфичным методом, чем пре- и постдуктальное измерение сатурации.

На основании проведенного исследования рекомендуется:

- внести в состав стандартного протокола проведения первичного скрининга на критические ВПС определение периферической пульсации на правой руке и любой ноге и пре- и постдуктальное измерение САД;
- проводить неонатальный скрининг на ОПДА методом пре- и постдуктального измерения САД (при наличии признаков, свидетельствующих о риске обструкции аорты, — ранее) в обязательном порядке перед выпиской из стационара, но не ранее 36 часов жизни;
- осуществлять расширенный скрининг на критические ВПС при положительном результате первичного неонатального скрининга методом пре- и постдуктального измерения сатурации и САД для уменьшения количества ложноположительных результатов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бокерия Е.Л. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шумакова О.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Макиева М.И. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Зубков В.В. — 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: Bokerija, E.L. — development of study design, selection, examination and treatment of patients, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Shumakova, O.V. — development of study design, selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the manuscript; Karavaeva, A.L., Timofeeva, L.A., Makieva, M.I. — selection, examination and treatment of patients, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Zubkov, V.V. — checking critical content, approving 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.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол заседания Комиссии № 11 от 13.12.2018). От официальных представителей всех пациентов получено письменное информированное согласие на их участие в исследовании.

The protocol of this study was reviewed and approved by the ethics committee for biomedical research of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (minutes of the meeting of the committee No. 11 dated 13.12.2018). Written informed consent for their participation in the study was obtained from the official representatives of all patients.

Об авторах / About the authors

Бокерия Екатерина Леонидовна / Bokerija, E.L. — д. м. н., профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); советник директора, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7367-6290. <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>. E-mail: e-bokeria@mail.ru

Шумакова Оксана Витальевна / Shumakova, O.V. — к. м. н., врач-неонатолог, ассистент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3951-6724. <https://orcid.org/0000-0002-3627-077X>. E-mail: shumakova-ok@yandex.ru

Каравая Анна Леонидовна / Karavaeva, A.L. — заведующая по клинической работе отделения новорожденных № 1 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8788-8480. <https://orcid.org/0000-0001-5412-6598>. E-mail: a_karavaeva@oparina4.ru

Тимофеева Лейла Акакиевна / Timofeeva, L.A. — к. м. н., заведующая отделением новорожденных № 1 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6458-6628. <https://orcid.org/0000-0002-3450-7390>. E-mail: leilatimofeeva@mail.ru

Макиева Мзия Ильинична / Makieva, M.I. — к. м. н., заведующая отделением новорожденных № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4473-9470. <https://orcid.org/0000-0002-2632-4666>. E-mail: m_makieva@oparina4.ru

Зубков Виктор Васильевич / Zubkov, V.V. — д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-9297. <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>. E-mail: viktor.zubkov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(3):5–10. Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019;64(3):5–10. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10
- Peña-Juárez R.A., Corona-Villalobos C., Medina-Andrade M., Garrido-García L. et al. Presentation and management of congenital heart disease in the first year of age. Arch. Cardiol. Mex. 2020;91(3):337–46. DOI: 10.24875/ACM.20000113
- Ginsberg G.M., Drukker L., Pollak U., Brezis M. Cost-utility analysis of prenatal diagnosis of congenital cardiac diseases using deep learning. Cost Eff. Resour. Alloc. 2024;22(1):44. DOI: 10.1186/s12962-024-00550-3
- Шумакова О.В., Бокерия Е.Л. Клинический аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных пороков левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3788. Shumakova O.V., Bokeria E.L. Clinical audit of pre- and postnatal diagnostics of obstructive congenital left heart defects at the perinatal center (level III). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3788. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3788
- Meller C.H., Grinenco S., Aiello H., Córdoba A. et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. Arch. Argent. Pediatr. 2020;118(2):e149–61. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e149
- Ewer A. Neonatal screening for critical congenital heart defects. MDPI, UK; 2019. 88 p.
- Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н. и др. Неонатальный скрининг с целью выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации. М.; 2012. 36 с. Shkolnikova M.A., Bokeria E.L., Degtyareva E.A., Il'in V.N. et al. Neonatal screening to identify critical congenital heart defects: guidelines. M.; 2012. 36 p. (in Russian)
- Ewer A.K. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a life-saving test for all newborn babies. Int. J. Neonatal Screen. 2019;5(1):14. DOI: 10.3390/ijns5010014
- Riede F.T., Wörner C., Dähnert I., Möckel A. et al. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study. Eur. J. Pediatr. 2010;169(8):975–81. DOI: 10.1007/s00431-010-1160-4
- Özalkaya E., Akdağ A., Şen I., Cömert E. et al. Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Bursa province. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016;29(7):1105–7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1035642
- Singh Y., Chen S.E. Impact of pulse oximetry screening to detect congenital heart defects: 5 years' experience in a UK regional neonatal unit. Eur. J. Pediatr. 2022;181(2):813–21. DOI: 10.1007/s00431-021-04275-w
- Patankar N., Fernandes N., Kumar K., Manja V. et al. Does measurement of four-limb blood pressures at birth improve detection of aortic arch anomalies. J. Perinatol. 2016;36(5):376–80. DOI: 10.1038/jp.2015.203
- Шумакова О.В., Бузов А.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. и др. Значение динамического пре- и постдуктального мониторинга сатурации и артериального давления в ранней диагностике коарктации аорты. Детские болезни сердца и сосудов. 2018;15(2):85–92. Shumakova O.V., Burov A.A., Podurovskaya Yu.L., Degtyarev D.N. et al. The significance of the preductal and postductal monitoring of saturation and arterial pressure in early diagnosis of coarctation of aorta. Children's Heart and Vascular Diseases. 2018;15(2):85–91. (in Russian). DOI: 10.24022/1810-0686-2018-15-2-85-91
- Thomas A.R., Levy P.T., Sperotto F., Braudis N. et al. Arch watch: current approaches and opportunities for improvement. J. Perinatol. 2024;44(3):325–32. DOI: 10.1038/s41372-023-01854-7
- Boelke K.L., Hokanson J.S. Blood pressure screening for critical congenital heart disease in neonates. Pediatr. Cardiol. 2014;35(8):1349–55. DOI: 10.1007/s00246-014-0935-1
- Gamal R.M., Mostafa M., Hasanin A.M., Khedr S.A. et al. Evaluation of the accuracy of oscillometric non-invasive blood pressure measurement at the ankle in children during general anesthesia. J. Clin. Monit. Comput. 2023;37(5):1239–45. DOI: 10.1007/s10877-023-01025-1
- Javorka K. History of blood pressure measurement in newborns and infants. Physiol. Res. 2023;72(5):543–55. DOI: 10.33549/physiolres.935173
- Hassan R., Verma R.P. Neonatal hypertension. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 3, 2022. 

Поступила / Received: 22.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2024

Влияние барьерных методов профилактики острых респираторных вирусных инфекций на функциональное состояние назального цилиарного эпителия у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией

Н.А. Геппе¹, А.Ш. Гацаева¹✉, И.В. Озерская¹, И.В. Гребенева¹, Л.Б.-А. Гацаева², Н.В. Злобина¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет имени Ахмата Абдулхамидовича Кадырова»; Россия, г. Грозный

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние мелкодисперсного порошка целлюлозы на функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной обструкцией.

Дизайн. Проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Наблюдались 60 детей от 3 до 11 лет с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в анамнезе, протекающими с бронхиальной обструкцией или обострением бронхиальной астмы. Оценка влияния мелкодисперсного порошка целлюлозы с экстрактом дикого чеснока на функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей проводилась методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии исходно и через 3 месяца после начала трехмесячного курса его применения. У пациентов также оценивали частоту эпизодов ОРВИ, симптомы и объективные признаки ОРВИ по балльной шкале в течение периода наблюдения.

Результаты. После завершения трехмесячного курса выявлено, что 55 (91,7%) детей не заболели ОРВИ за время наблюдения, 5 (8,3%) детей перенесли ОРВИ однократно. Отмечалось снижение продолжительности болезни, тяжести симптомов по сравнению с таковыми в предыдущие годы по шкале оценки тяжести симптомов у пациентов с ОРВИ: в предыдущие годы — 17 (16; 18) баллов, при опросе после применения исследуемого препарата — 9 (7; 10) баллов ($p < 0,05$). Из пяти переболевших детей лишь у одного ребенка развился обструктивный бронхит на фоне вирусной инфекции. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе со средней носовой раковины (СНР) исходно — 25% (20%; 30%), с нижней носовой раковины (ННР) — 25% (15%; 30%), через 3 месяца с СНР — 40% (30%; 45%), с ННР — 35% (35%; 45%) ($p < 0,01$ в обоих случаях). Частота биения ресничек у пациентов исходно: СНР — 4,7 (4,2; 5,9) Гц, ННР — 4,9 (4,2; 5,7) Гц; через 3 месяца: СНР — 5,9 (5,7; 7,9) Гц ($p < 0,01$), ННР — 6,2 (5,5; 7,2) Гц ($p < 0,05$).

Заключение. Применение порошка целлюлозы с профилактической целью предотвращает заражение ОРВИ, защищает от реинфицирования, а также способствует уменьшению длительности болезни и тяжести проявлений заболевания. Отмечается положительная динамика функционального статуса цилиарного эпителия верхних дыхательных путей, что может отражать более полное восстановление слизистой на фоне отсутствия ОРВИ.

Ключевые слова: цилиарный эпителий, реснички, профилактика острых респираторных вирусных инфекций, дети, мелкодисперсный порошок целлюлозы.

Для цитирования: Геппе Н.А., Гацаева А.Ш., Озерская И.В., Гребенева И.В., Гацаева Л.Б.-А., Злобина Н.В. Влияние барьерных методов профилактики острых респираторных вирусных инфекций на функциональное состояние назального цилиарного эпителия у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Доктор.Ру. 2024;23(6):22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-22-26

The Effect of Barrier Methods of Acute Respiratory Viral Infections Prevention on the Functional State of the Nasal Ciliary Epithelium in Children with Recurrent Bronchial Obstruction

N.A. Geppe¹, A.Sh. Gatsaeva¹✉, I.V. Ozerskaya¹, I.V. Grebeneva¹, L.B.-A. Gatsaeva², N.V. Zlobina¹

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

² Kadyrov Chechen State University; 32 A. Sheripov Str., Grozny, Russian Federation 364024

ABSTRACT

Aim. Study effect of cellulose powder on the functional state of the ciliary epithelium in children with bronchial obstruction.

Design. Open prospective non-randomized clinical study.

Material and methods. The study involved 60 children from 3 to 11 years, with a history of frequent acute respiratory viral infections (ARVI), occurring with bronchial obstruction or exacerbation of bronchial asthma. Motor activity of the ciliary epithelium was registered with the digital high-speed videomicroscopy method initially and 3 months after the start of the three-month course of its application. Patients

✉ Гацаева Аза Шамуевна / Gatsaeva, A.Sh. — E-mail: azagats@mail.ru

were also assessed for the frequency of acute respiratory viral infections; the objective and subjective symptoms of ARVI episodes were evaluated with a point scale during the follow-up period.

Results. After completing the three-month course of cellulose powder with wild garlic extract usage, it was revealed that 55 (91.7%) children did not get ARVI during follow-up, 5 (8.3%) children had ARVI once. There was a reduction in the duration of the disease, a decrease in the severity of symptoms compared with those in previous years, on the scale of severity assessment of symptoms in patients with ARVI: in previous years — 17 (16; 18) points, when interviewed after the use of the studied drug — 9 (7; 10) points ($p < 0.05$). Of the five children who were ill, only one child developed obstructive bronchitis on the background of a viral infection. The relative number of cells with motile cilia: the middle nasal concha (MNC) — 25% (20%; 30%), the inferior nasal concha (INC) — 25% (15%; 30%); 3 months after the start of taking the cellulose powder: MNC — 40% (30%; 45%), INC — 35% (35%; 45%) ($p < 0.01$). Ciliary beat frequency in patients initially: MNC — 4.7 (4.2; 5.9) Hz, INC — 4.9 (4.2; 5.7) Hz; 3 months after MNC — 5.9 (5.7; 7.9) Hz ($p < 0.01$), INC — 6.2 (5.5; 7.2) Hz ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of cellulose powder for preventive purposes prevents infection with ARVIs, protects against reinfection, and also helps to reduce the duration and the severity of the disease manifestations. There is a positive dynamics in the functional status of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract, which may reflect a more complete restoration of the mucosa against the background of the absence of ARVI.

Keywords: ciliary epithelium, cilia, prevention of acute respiratory viral infections, children, fine cellulose powder.

For citation: Geppe N.A., Gatsaeva A.Sh., Ozerskaya I.V., Grebeneva I.V., Gatsaeva L.B.A., Zlobina N.V. The effect of barrier methods of acute respiratory viral infections prevention on the functional state of the nasal ciliary epithelium in children with recurrent bronchial obstruction. Doctor.Ru. 2024;23(6):22–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-22-26

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями человека. В Российской Федерации ежегодно регистрируют до 40 млн случаев ОРВИ. Дети болеют ОРВИ в 3–3,5 раза чаще, чем взрослые, а дети с аллергическими заболеваниями — чаще, чем дети без отягощенного аллергоанамнеза [1]. ОРВИ — самый частый триггер обострения бронхиальной астмы, а также провокатор транзиторных эпизодов бронхиальной обструкции у детей младшего возраста [2–6].

Мерцательный эпителий респираторного тракта обеспечивает барьерную функцию благодаря наличию плотных межклеточных соединений, а также принимает активное участие в регуляции иммунных реакций [7]. Назальный эпителий — это «входные ворота» для большинства возбудителей ОРВИ, и именно здесь формируется активный противовирусный ответ. Синтезируемые клетками эпителия цитокины и хемокины активируют иммунные клетки слизистой оболочки. Каскад воспаления, инициированный эпителиальными клетками, приводит к повреждению эпителия (снижению количества реснитчатых клеток, частоты биений и синхронности работы ресничек, потере ресничек и ультраструктурным anomalies реснитчатых клеток, повышению проницаемости эпителия). При ОРВИ может отмечаться значительное и длительное (до 4–6 недель) нарушение мукоцилиарного клиренса [7–11].

Нарушение барьерной функции респираторного эпителия на фоне ОРВИ увеличивает контакт слизистой оболочки и подслизистых слоев с аэроаллергенами, поллютантами и микроорганизмами, способствуя сенсibilизации [7, 11, 12].

Мукоцилиарный клиренс является важным врожденным механизмом защиты респираторного тракта. Эффективность его определяется активной координированной работой ресничек эпителия и свойствами слизи. Активность ресничек эпителия характеризуется частотой биений, а также характером и синхронностью движений [7, 10, 11].

Сниженная барьерная функция респираторного эпителия при бронхиальной астме и аллергическом рините повышает риск частых повторных ОРВИ у таких пациентов [6, 12, 13].

В профилактике ОРВИ большое значение имеют неспецифические методы защиты: мытье рук, ограничение контактов, ношение индивидуальных средств защиты дыхательных путей (масок/респираторов) [1, 3, 12, 14]. Относительно новым подходом к профилактике ОРВИ стало использование барьерных назальных средств, снижающих риск проникно-

вления вирусов в клетки эпителия. Одно из таких средств на основе мелкодисперсного (микронизированного) порошка целлюлозы — спрей «Назаваль плюс» с экстрактом дикого чеснока. При распылении на слизистую носа он образует тонкий гелеобразный защитный слой, не ощущаемый человеком и не мешающий дыханию [10, 15].

Благодаря антисептическим свойствам экстракт дикого чеснока подавляет рост и нейтрализует бактерии и вирусы, попадающие на слизистую носа. Спрей не всасывается и остается лишь на поверхности слизистой оболочки [10].

Цель исследования: оценка влияния мелкодисперсного порошка целлюлозы на функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2022 г. по февраль 2023 г. на базе Сеченовского центра материнства и детства и Детской клинической больницы № 2 г. Грозного проводилось проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование оценки функционального состояния назального цилиарного эпителия у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией на фоне использования мелкодисперсного порошка целлюлозы для профилактики ОРВИ. В исследование включены 60 детей в возрасте от 3 до 11 лет с частыми ОРВИ, протекающими с бронхиальной обструкцией или обострением бронхиальной астмы в анамнезе.

Все пациенты получали препарат «Назаваль плюс» по одной дозе в каждый носовой ход 3 раза в день на протяжении 3 месяцев. В день взятия соскоба назального эпителия средство не применялось, пациенты находились вне обострения основного заболевания.

Оценка двигательной активности ресничек цилиарного эпителия проводилась методом высокоскоростной видеомикроскопии [9, 10]. Соскобы назального эпителия получали с помощью цитощетки (ЗАО «Медицинское предприятие Симург», Республика Беларусь) или пластиковой кюретки ASI Rhino-Pro (Arlington Scientific Inc., США) без применения анестезии со средней и нижней носовых раковин. Полученные образцы эпителия незамедлительно помещали в пробирку с 0,9% раствором натрия хлорида. Соскоб с нижней носовой раковины был взят у всех пациентов, со средней носовой раковины — у 45 (75%) детей.

Исследование нативного неокрашенного эпителия проводили в течение 15–30 минут после забора материала

при комнатной температуре (22–24 °C). Подвижность ресничек определяли с помощью программного обеспечения MMC MultiMeter (MMC Soft, РФ).

Исследование реснитчатого эпителия выполняли до начала использования средства на основе мелкодисперсного (микроинизированного) порошка целлюлозы и через 3 месяца использования. Оценивали также частоту эпизодов ОРВИ, симптомы и объективные признаки ОРВИ по балльной шкале за период наблюдения.

Динамику симптомов (чихания, ринореи, заложенности носа, кашля, лихорадки, недомогания, озноба, головной боли, миалгии, боли в горле, охриплости голоса) определяли по шкале тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ, предложенной J.A. Taylor и соавт. Выраженность симптомов оценивали в баллах: отсутствие симптома — 0; умеренная тяжесть — 1 балл; выраженная тяжесть — 2 балла; тяжелая степень — 3 балла.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ StatPlus. Использовались методы описательной статистики: медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3). Для оценки различий между группами применяли t-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-22 от 20.01.2022 г.). Законные представители всех пациентов подписали информированное добровольное согласие на их участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста включенных в исследование детей составила 7 (5; 10) лет. Из 60 пациентов 38 (63%) — мальчики, 22 (37%) — девочки. У 37 (62%) детей был аллергический ринит. У 34 (57%) детей диагностировано рекуррентное течение обструктивного бронхита, у 26 (43%) — бронхиальная астма, из них у 8 (30%) — легкое, у 15 (58%) — среднетяжелое, у 3 (12%) — тяжелое течение. Последний эпизод ОРВИ зарегистрирован в среднем за 4 недели до включения пациентов в исследование (разброс от 3 до 5 недель).

У 55 (91,7%) детей за период наблюдения не было эпизодов ОРВИ, 5 (8,3%) детей перенесли ОРВИ однократно. Продолжительность болезни снизилась: в анамнезе, слов пациентов или их законных представителей, длительность ОРВИ в среднем составляла 7 (6; 8) дней, через 3 месяца применения препарата длительность ОРВИ при ее возникновении — 3 (3; 4) дня. Пациенты также отмечали уменьшение тяжести симптомов ОРВИ по сравнению с таковой в предыдущие годы: по шкале оценки тяжести симптомов в предыдущие годы — 17 (16; 18) баллов, после трехмесячного курса применения препарата — 9 (7; 10) баллов ($p < 0,05$). Из пяти переболевших детей лишь у одного ребенка развился обструктивный бронхит на фоне вирусной инфекции.

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе со средней носовой раковины у детей до начала использования препарата составило 25% (20%; 30%), через 3 месяца доля клеток с подвижными ресничками возросла до 40% (30%; 45%) ($p < 0,01$). Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе с нижней носовой

раковины до начала применения барьерного средства — 25% (15%; 30%), через 3 месяца показатель увеличился до 35% (35%; 45%) ($p < 0,01$).

Исходно частота биения ресничек (ЧБР) в пласте эпителия со средней носовой раковины составляла 4,7 (4,2; 5,9) Гц, через 3 месяца использования исследуемого препарата — 5,9 (5,7; 7,9) Гц ($p < 0,01$). ЧБР в пласте эпителия нижней носовой раковины исходно была 4,9 (4,2; 5,7) Гц, через 3 месяца — 6,2 (5,5; 7,2) Гц ($p < 0,05$) (табл.).

У обследованных детей часто отсутствовали подвижные реснички в поле зрения, или же доля клеток с подвижными ресничками была снижена. Также часто в образце наблюдались слущенные клетки, нередко с хаотичным расположением ресничек (рис.). Имело место и нарушение характера движения ресничек: хаотичное, спастическое, пульсирующее.

Нарушение паттерна биения ресничек до начала применения препарата отмечалось у 44 (73%) детей (из них 27 — дети с бронхиальной астмой). При обследовании через 3 месяца после начала его использования количество детей с нарушением характера биения ресничек снизилось до 35 (58%) (из них 20 — дети с бронхиальной астмой) ($p < 0,05$).

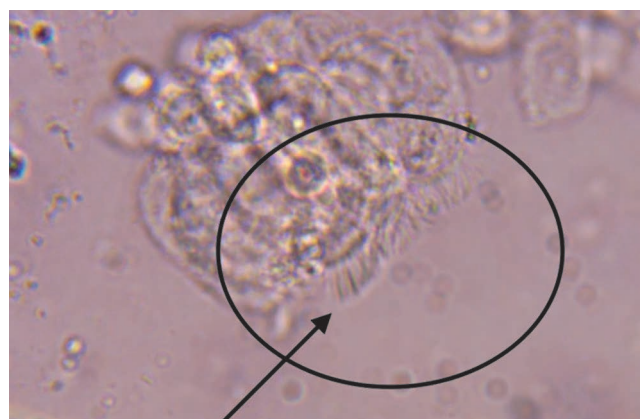
Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было побочных эффектов при использовании мелкодисперсного порошка целлюлозы.

Таблица. Частота биения ресничек в пласте эпителия с нижней носовой раковины, Me (Q1–Q3)
Table. Ciliary beat frequency in the lower nasal concha, Me (Q1–Q3)

Частота биения ресничек, Гц	Исходно	Через 3 месяца
Общий показатель	4,9 (4,2; 5,7)	6,2 (5,5; 7,2)*
Дети с бронхиальной астмой	4,7 (4,3; 5,1)	5,9 (5,0; 6,4)*
Дети с рецидивирующей бронхообструкцией	4,9 (4,2; 6,15)	6,3 (5,8; 7,7)*

* $P < 0,05$.

Рис. Клетки цилиарного эпителия. Хаотично расположенные реснички. Световая микроскопия, 1000-кратное увеличение. Иллюстрация авторов
Fig. Ciliary epithelial cells. Randomly located cilia. Optical microscopy, x1,000. Image courtesy of the authors



ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне применения описанного средства наблюдалось снижение частоты эпизодов ОРВИ, а при возникновении ОРВИ — сокращение длительности заболевания, уменьшение тяжести течения, облегчение симптомов, согласно данным, собранным после опроса по шкале оценки тяжести симптомов у пациентов с ОРВИ. «Назаваль плюс» безопасен при длительном его использовании, в том числе во время всего сезона острых респираторных заболеваний.

Ранее было показано, что у пациентов с бронхиальной астмой отмечаются нарушения функционального состояния цилиарного эпителия [9–11]. Обнаруженные в нашем исследовании нарушения двигательной активности ресничек эпителия у детей с бронхиальной астмой согласуются с этими данными. Подобные нарушения выявлены и у детей с рецидивирующей бронхообструкцией на фоне ОРВИ, что может быть связано с неполным восстановлением слизистой оболочки респираторного тракта после воспаления. Нарушения функционирования ресничек эпителия в этих случаях носят вторичный характер (вторичная цилиарная дискинезия).

С учетом концепции единых дыхательных путей можно предполагать взаимосвязь между функциональным состоянием цилиарного эпителия верхних и нижних дыхательных путей [8, 10, 11]. Оценить напрямую функциональный статус цилиарного эпителия нижних дыхательных путей у детей с рецидивирующими бронхообструкциями на фоне ОРВИ и при бронхиальной астме сложно, так как для получения образцов бронхиального эпителия требуется бронхоскопия, которая не показана данной группе пациентов.

Получение цилиарного эпителия верхних дыхательных путей представляет собой неинвазивный способ оценки функции ресничек эпителия. Соскоб с нижней носовой раковины взят у всех пациентов, со средней носовой раковины — у 75% по причине трудности проведения манипуляции у детей младшего возраста.

На фоне использования средства отмечалось его положительное влияние на функциональный статус цилиарного

эпителия: повышалось относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе, увеличивалась ЧБР. Кроме того, после курса применения препарата значимо снижалась частота нарушений характера биения ресничек. Такой эффект может быть следствием более полного восстановления слизистой оболочки на фоне отсутствия ОРВИ при использовании профилактического барьерного средства.

В нашем исследовании значимых различий по ЧБР и относительному количеству клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней и средней носовых раковин не было, хотя в некоторых работах подобные различия описаны [11, 15]. Возможно, существенные различия по этим показателям не выявлены нами в связи с небольшим объемом выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ОРВИ у детей и взрослых остается актуальной задачей, особенно у детей с бронхиальной астмой в связи с риском провокации обострений. Проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность и безопасность барьерного средства на основе мелкодисперсного порошка целлюлозы с экстрактом дикого чеснока для профилактики ОРВИ у детей.

Такая стратегия позволяет снизить частоту рецидивирования острых инфекций дыхательных путей, а также способствует уменьшению длительности и тяжести проявления ОРВИ.

У пациентов с бронхиальной астмой и рецидивирующей бронхообструкцией на фоне ОРВИ отмечаются вторичные нарушения двигательной активности цилиарного эпителия. На фоне применения данного профилактического средства наблюдается положительная динамика функционального статуса цилиарного эпителия верхних дыхательных путей, что может отражать более значительное восстановление слизистой на фоне отсутствия ОРВИ, однако полное восстановление функциональной активности цилиарного эпителия через 3 месяца не происходит.

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. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Гацаева А.Ш. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Озерская И.В. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Гребенева И.В., Злобина Н.В. — сбор клинического материала; Гацаева Л.Б.-А. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Geppe, N.A. — study design development, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, checking critical content, approval of the manuscript for publication; Gatsaeva, A.Sh. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Ozerskaya, I.V. — processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Grebeneva, I.V., Zlobina, N.V. — collection of clinical material; Gatsaeva, L.B.-A. — recruitment of patient, collection of clinical material.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-22 от 20.01.2022 г.). Законные представители всех пациентов подписали информированное добровольное согласие на их участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (minutes No. 01-22 dated 20 January 2021). Legal representatives of children over signed the informed consent form.

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

Гацаева Аза Шамуевна / Gatsaeva, A.Sh. — аспирант 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: 9019-7785. <https://orcid.org/0000-0003-2626-8905>. E-mail: azagats@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — 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: 8226-4451. <http://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Гребенева Ирина Владимировна / Grebeneva, I.V. — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Клиники детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0001-5523-5323>. E-mail: iring@rambler.ru

Гацаева Липа Бай-Алиевна / Gatsaeva, L.B-A. — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. А.А. Кадырова»; врач-аллерголог ГБУ «Детская клиническая больница № 2 г. Грозного». 364016, Россия, г. Грозный, ул. Абдаллы II бен аль-Хусейна, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 2231-8128. E-mail: liipagatsaeva@mail.ru

Злобина Наталья Викторовна / Zlobina, N.V. — к. м. н., врач-оториноларинголог Клиники детских болезней 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: 2183-1971. E-mail: zlobinanw@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Геппе Н.А., Горелов А.В., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V., Kondyurina E.G. et al. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines. M.: MedKom-Pro; 2020. 232 p. (in Russian)
2. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W., Ballarini S. et al. Viral infections and wheezing- asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? Clin. Transl. Allergy. 2020;10:17. DOI: 10.1186/s13601-020-00322-1
3. Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового? Доктор.Ру. 2021;20(3):6–10. Geppe N.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Velikoretskaya M.D. Priorities in management of children with bronchial obstruction associated with acute respiratory viral infection: what's new? Doctor.Ru. 2021;20(3):6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10
4. Bergroth E., Aakula M., Elenius V., Remes S. et al. Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020;8(2):588–95.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
5. Jartti T., Vännelykke K., Elenius V., Feleszko W. Role of viruses in asthma. Semin. Immunopathol. 2020;42(1):61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5
6. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: МедКом-Про; 2021. 228 с. Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". M.: MedCom-Pro; 2021. 228 p. (in Russian)
7. Карпищенко С.А., Роднева Ю.А. Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ и гриппа у детей. Медицинский совет. 2022;1:257–63. Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A. The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children. Medical Council. 2022;1:257–63. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263
8. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Горелова Е.А. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Медицинский совет. 2019;11:100–7. Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Gorelova E.A. et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. Medical Council. 2019;11:100–7. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
9. Захарова И.Н. К вопросу о симптоматической терапии респираторных инфекций детей в сезон COVID-19. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020;4:25–30. Zakharova I.N. On the issue of symptomatic treatment of respiratory infections in children during the COVID-19 season. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020;4:25–30. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200579
10. Ненашева Н.М. Эффективная защита слизистой носа против аллергенов и вирусов. Астма и аллергия. 2013;1(64):22–6. Nenasheva N.M. Effective protection of the nasal mucosa against allergens and viruses. Asthma and Allergy. 2013;1(64):22–6. (in Russian)
11. Озерская И.В., Геппе Н.А., Малавина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Доктор.Ру. 2018;11(155):50–6. Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Characteristic features of the respiratory epithelium in children with asthma and allergic rhinitis. Doctor.Ru. 2018;11(155):50–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56
12. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;1(II):99–103. Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. Russian Medical Journal. Medical Review. 2018;1(II):99–103. (in Russian)
13. Tang H.H., Teo S.M., Belgrave D.C., Evans M.D. et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy. Elife. 2018;7:e35856. DOI: 10.7554/elife.35856
14. Chatziparasidis G., Kantar A. COVID-19 in children with asthma. Lung. 2021;199(1):7–12. DOI: 10.1007/s00408-021-00419-9
15. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(suppl.29):S1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600

Поступила / Received: 10.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 19.04.2024

Оценка пищевого статуса у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с пищевой аллергией

К.С. Мельникова¹✉, В.А. Ревякина^{2,3}

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

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка пищевого статуса и компонентного состава тела детей с атопическим дерматитом (АтД) и пищевой аллергией (ПА).

Дизайн. Проспективное сравнительное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 129 детей: 59 участников основной группы с АтД, обострения которого связаны с ПА, и 70 детей группы сравнения. Возраст — от 1 года до 6 лет (средний возраст — $3,44 \pm 1,61$ года). В основной группе было 32 (54,2%) мальчика и 27 (45,8%) девочек. Легкое течение АтД отмечалось у 12 (20,3%), среднетяжелое — у 36 (61,1%), тяжелое — у 11 (18,6%) детей. Все больные соблюдали элиминационные диеты. Проведены комплексное клинико-лабораторное, инструментальное, аллергологическое (на специфические IgE антитела к пищевым аллергенам) обследование, а также измерение роста и массы тела пациентов. Композиционный состав тела определялся методом биоимпедансометрии.

Результаты. Оценка пищевого статуса показала, что показатели Z-score были в норме у 24 (40,7%) больных основной группы и у 54 (77,1%) детей из группы сравнения. Дефицит массы тела легкой и средней степени наблюдался только в основной группе — у 31 (52,5%) ребенка. В основной группе и в группе сравнения выявлены дети с избыточной массой тела и ожирением (6,8 и 22,9% соответственно, $p = 0,0003$). Антропометрические показатели по Z-score соответствовали параметрам компонентного состава тела. Детальный анализ компонентного состава тела показал, что у детей с дефицитом массы тела легкой и средней степени имелись нарушения в виде снижения тощей, жировой, скелетно-мышечной и активной клеточной массы, что наиболее точно отражает пищевой статус этих пациентов. Этиологически значимыми аллергенами оказались яйцо (47,5%) и коровье молоко (35,6%), а также соя (16,9%), треска (13,6%), пшеница (13,6%).

Заключение. У большинства детей с АтД и ПА выявлялась недостаточность питания, связанная с алиментарными факторами (дефицитом питательных веществ на фоне длительного соблюдения элиминационных диет). У некоторых детей, наоборот, наблюдались избыточная масса тела и ожирение, что являетсястораживающим признаком. Вид диетотерапии у таких пациентов следует выбирать в зависимости от показателей пищевого статуса и компонентного состава тела.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, пищевая аллергия, недостаточность питания, компонентный состав тела.

Для цитирования: Мельникова К.С., Ревякина В.А. Оценка пищевого статуса у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с пищевой аллергией. Доктор.Ру. 2024;23(6):27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-27-31

Assessment of Nutritional Status in Children with Atopic Dermatitis Associated with Food Allergy

K.S. Melnikova¹✉, V.A. Revyakina^{2,3}

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

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation 115445

³ National Medical Research Center for Children's Health; 2/14 Lomonosovsky Ave, Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Aim. To assess the nutritional status and body composition of children with atopic dermatitis (AD) and food allergy (FA).

Design. Prospective comparative observational study.

Materials and methods. We observed 129 children: 59 participants in the main group with AD, the exacerbations of which are associated with FA, and 70 children in the comparison group. Age — from 1 year to 6 years (mean age — 3.44 ± 1.61 years). In the main group, there were 32 (54.2%) boys and 27 (45.8%) girls. Mild AD was observed in 12 (20.3%), moderate — in 36 (61.1%), severe — in 11 (18.6%) children. All patients followed elimination diets. A comprehensive clinical, laboratory, instrumental, allergological (for specific IgE antibodies to food allergens) examination was conducted, as well as measuring the height and body weight of patients. Body composition was determined by bioimpedancemetry.

Results. Assessment of nutritional status showed that Z-score indicators were normal in 24 (40.7%) patients of the main group and in 54 (77.1%) children from the comparison group. Mild and moderate body weight deficit was observed only in the main group — in 31 (52.5%) children. In the main group and in the comparison group, children with overweight and obesity were identified (6.8 and 22.9%, respectively, $p = 0.0003$). Anthropometric indicators according to Z-score corresponded to the parameters of body component composition. A detailed analysis of the body component composition showed that children with mild to moderate underweight had disorders in the form of decreased lean, fat, skeletal muscle and active cell mass, which most accurately reflects the nutritional status of these patients. Etiologically significant allergens were egg (47.5%) and cow's milk (35.6%), as well as soy (16.9%), cod (13.6%), and wheat (13.6%).

✉ Мельникова Ксения Сергеевна / Melnikova, K.S. — E-mail: melnikova_ksenya85@bk.ru

Conclusion. Most children with AD and PA had nutritional deficiencies associated with alimentary factors (deficiency of nutrients due to long-term elimination diets). Some children, on the contrary, were overweight and obese, which is an alarming sign. The type of diet therapy in such patients should be selected depending on the nutritional status and body component composition.

Keywords: children, atopic dermatitis, food allergy, nutritional deficiencies, body component composition.

For citation: Melnikova K.S., Revyakina V.A. Assessment of nutritional status in children with atopic dermatitis associated with food allergy. Doctor.Ru. 2024;23(6):27–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-27-31

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — многофакторное заболевание со сложными механизмами развития, и ведение таких пациентов представляет трудности для врачей [1–3]¹. Возникает он в раннем детском возрасте, проходит определенные стадии развития, которые сопровождаются изменением клинических симптомов, локализации кожных поражений и факторов, вызывающих обострение заболевания [4]. Ранний дебют АтД, как правило, связан с пищевой аллергией (ПА), поскольку у детей с генетической предрасположенностью к атопии пищевые аллергены провоцируют его развитие и влияют на течение болезни [5–9].

Одни из ведущих пищевых аллергенов у детей первого года жизни, вызывающие АтД, — белки коровьего молока. С возрастом этиологическая структура пищевой аллергии расширяется за счет других пищевых продуктов с высоким аллергизирующим потенциалом [10, 11].

АтД, ассоциированный с ПА, может протекать долго, поэтому необходимое условие успешного лечения ПА — обоснованная результатами комплексного обследования элиминация причинно-значимого пищевого продукта. Неоправданно длительная элиминационная диета отрицательно сказывается на пищевом статусе, формировании пищевого поведения, физической активности, качестве жизни ребенка и всей его семьи [12–15].

Изучение пищевого статуса больных АтД, ассоциированным с ПА, правильно подобранная нутритивная поддержка (лечебное питание или диетотерапия) оказывают положительное влияние на физическое и психическое развитие пациентов.

Цель исследования — оценка пищевого статуса и компонентного состава тела детей с АтД и ПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с 2019 по 2022 г. на базе Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор — академик РАН Никитюк Д.Б.), отделения аллергологии и диетотерапии (заведующая отделением — д. м. н., профессор В.А. Ревякина) и лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующая — к. м. н. Короткова Т.Н.).

В проспективное сравнительное наблюдательное исследование включены 129 детей: 59 больных основной группы с АтД, обострения которого связаны с ПА, и 70 детей группы сравнения. Возраст — от 1 года до 6 лет (средний возраст — $3,44 \pm 1,61$ года): 33 (55,9%) в возрасте от 1 года до 3 лет, 26 (44,1%) — 4–6 лет. В основной группе было 32 (54,2%) мальчика и 27 (45,8%) девочек. Легкое течение АтД отмечалось у 12 (20,3%), среднетяжелое — у 36 (61,1%), тяжелое — у 11 (18,6%) детей.

Все дети основной группы соблюдали элиминационные диеты, длительность которых в среднем составляла $8,23 \pm 1,3$ месяца. У 26 (78,8%) из 33 детей первых трех лет жизни

из рациона питания были исключены коровье молоко и молочные продукты, а также орехи, морепродукты, мед и шоколад. У 18 (69,2%) из 26 детей старше 3 лет исключались куриные яйца, коровье молоко, некоторые молочные продукты (творог, кефир), а также продукты питания с высоким аллергическим потенциалом — орехи, цитрусовые, рыба, ягоды.

Критерии включения: подписанное информированное согласие родителей на участие детей в исследовании; готовность родителей выполнять рекомендации врача. Критерии исключения: отсутствие клинических проявлений ПА, первичные иммунодефицитные состояния, наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения, отказ родителей подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Диагнозы АтД и ПА ставили на основании оценки клинических симптомов, положительного аллергологического анамнеза, четкой связи клинических симптомов с приемом пищевых продуктов, подтвержденной выявлением специфических IgE антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам.

В работе использованы клиничко-лабораторные, аллергологические и инструментальные методы — осмотр ребенка, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Специфические IgE антитела в сыворотке крови к пищевым аллергенам определяли методом иммуноферментного анализа (Dr. Fooke, Германия). Спектр тестируемых аллергенов у некоторых пациентов расширялся индивидуально на основании данных анамнеза и клинических проявлений заболевания.

Для изучения пищевого статуса у детей применялись антропометрические методы. Взвешивание и измерение роста пациентов осуществляли с помощью медицинских электронных весов с ростометром РП ВМЭН-150-50/100-Д1-А-«Норма-4», детей массой до 15 кг взвешивали на электронных весах с ростометром Seca. Антропометрические данные оценивались по программе Anthro, AnthroPlus².

Показатели Z-scores рассчитывали в соответствии с классификацией нарушений пищевого статуса (табл. 1).

Компонентный состав тела определялся методом биоимпедансометрии (InBody S10). Исследование проводилось в положении ребенка лежа или сидя в утренние часы после 2-часового голодания. Результаты отражались на бланке в электронном виде с информацией о содержании в теле общего количества воды, белка, минералов, жира, о мышечной массе. Оценивались тощая масса (ТМ, кг/%ТМ, %), жировая масса (ЖМ, кг/%ЖМ, %), активная клеточная масса тела (АКМ, кг/%АКМ, %), скелетно-мышечная масса (СКМ, кг/%СКМ, %), удельный основной обмен (ккал/м²/сут) и внеклеточная жидкость (ВКЖ, кг/%ВКЖ, %) [16].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0, SAS JMP 11. Для описания качественных признаков применялись абсолютные и относительные показатели. При сравнении двух групп

¹ Атопический дерматит. Клинические рекомендации. М.; 2021. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21l20mz.pdf (дата обращения — 15.07.2024).

² WHO AnthroPlus Software. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools> (дата обращения — 15.07.2024).

Таблица 1. Показатели Z-scores в соответствии с классификацией нарушений пищевого статуса
Table 1. Z scores according to the nutritional status disorder classification

Показатель Z-score	Дети до 5 лет	Дети 5–18 лет
Белково-энергетическая недостаточность I степени (легкая) (Е.44.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10)	Масса по возрасту/масса по росту от < -1 до -2 SD	Индекс массы тела (ИМТ)/возраст от < -1 SD до -2 SD
Белково-энергетическая недостаточность II степени (среднетяжелая) (Е44.1 по МКБ-10)	Масса по возрасту/масса по росту от < -2 до -3 SD	ИМТ/возраст от < -2 SD до -3 SD
Белково-энергетическая недостаточность III степени (тяжелая) (Е43 по МКБ-10)	Масса по возрасту/масса по росту < -3 SD	ИМТ/возраст < -3 SD
Избыточная масса тела	ИМТ/возраст от > 2 SD до 3 SD	ИМТ/возраст > 1 SD

количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна — Уитни.

Корреляцию между количественными признаками оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r). Сила корреляционной связи определялась по значению коэффициента корреляции: $r > 0,70$ — сильная связь, $0,5 < r < 0,7$ — связь средней силы; $0,3 < r < 0,5$ — умеренная, $0,2 < r < 0,3$ — слабая, $r < 0,2$ — очень слабая связь. Уровень статистической значимости оценивали с помощью ROC-кривых, рассчитанных по регрессионной модели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства — 45 (76,3%) — наблюдаемых детей с АД отмечалась отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям. Значимую роль в его развитии у обследованных больных играли пищевые аллергены. Ведущими причинно-значимыми пищевыми аллергенами, по результатам проведенных исследований, оказались куриное яйцо (47,5%) и коровье молоко (35,6%), причем наиболее часто положительные реакции на куриное яйцо имели место у детей старше 3 лет. Реже всего регистрировалась сенсибилизация к свинине и арахису — по 5,1% (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что поливалентная ПА значительно чаще встречалась у больных 4 лет и старше, чем у детей

раннего возраста (80,8 против 54,5%, $p = 0,004$). Моновалентная аллергия чаще регистрировалась у детей раннего возраста — 45,4 против 19,2% у пациентов 4–6 лет (табл. 3).

У большинства пациентов — 38 (64,4%) — из рациона питания исключались молоко и молочные продукты, а также рыба, морепродукты, шоколад, мед и цитрусовые. Как показали клинические наблюдения, в ряде случаев элиминация некоторых продуктов на длительный срок была необоснованной и ее необходимость не подтверждалась данными анамнеза и результатами аллергообследования.

Согласно данным оценки пищевого статуса, нормальные показатели наблюдались у 24 (40,7%) больных основной группы и у 54 (77,1%) детей из группы сравнения. Дефицит массы тела легкой и средней степени отмечен только в основной группе — у 31 (52,5%) ребенка.

В основной группе выявлены 4 (6,8%) пациента с избыточной массой тела и ожирением, а в группе сравнения — 16 (22,9%) ($p = 0,0003$) (табл. 4).

Таблица 3. Частота поли- и моновалентной пищевой аллергии у детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста, n (%)

Table 3. Rate of poly- and monovalent food allergy in children with atopic dermatitis depending on the age, n (%)

Аллергия	1–3 года (n = 33)	4–6 лет (n = 26)	P
Поливалентная	18 (54,5)	21 (80,8)	0,004
Моновалентная	15 (45,5)	5 (19,2)	

Таблица 2. Частота выявления причинно-значимых пищевых аллергенов у обследованных детей (n = 59), n (%)

Table 2. Rate of causal food-borne allergen identification in the examined children (n = 59), n (%)

Аллерген (иммуноглобулин Е)	Количество детей
Яйцо цельное	28 (47,5)
Коровье молоко	21 (35,6)
Соя	10 (16,9)
Треска	8 (13,6)
Пшеница	8 (13,6)
Рис	5 (8,5)
Говядина	5 (8,5)
Лосось	5 (8,5)
Кукуруза	5 (8,5)
Гречневая мука	4 (6,8)
Глутен	4 (6,8)
Свинина	3 (5,1)
Арахис	3 (5,1)

Таблица 4. Пищевой статус у детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией и в группе сравнения, n (%)

Table 4. Nutritional status of children with atopic dermatitis and food allergy and of controls, n (%)

Пищевой статус (Z-score)	Основная группа (n = 59)	Группа сравнения (n = 70)
Норма (n = 78)	24 (40,7)	54 (77,1)
Дефицит массы тела легкой степени (n = 21)	21 (35,6)	0
Дефицит массы тела средней степени (n = 10)	10 (16,9)	0
Избыточная масса тела (n = 11)	2 (3,4)	9 (12,9)
Ожирение (n = 9)	2 (3,4)	7 (10,0)

У всех детей с показателем Z-score от < -1 до -2 SD из рациона были исключены пять, а с показателем Z-score от < -2 до -3 SD — семь продуктов, в основном животного происхождения (молоко, молочные продукты, рыба).

Анализ частоты дефицита массы тела у пациентов в зависимости от возраста показал, что больные 1–3 лет чаще имели дефицит массы тела, чем дети 4–6 лет (57,1 против 42,9%, $p = 0,2335$), а избыточная масса тела и ожирение чаще отмечались у больных старше 4 лет.

При анализе полученных данных статистически значимая корреляция между возрастом дебюта заболевания и параметрами Z-score не установлена ($p = 0,13$). Показатели роста и ИМТ у пациентов на фоне безмолочной диеты были значительно меньше ($p = 0,01$), чем у детей, получавших на фоне гипоаллергенной диеты некоторые молочные продукты (кефир или сыр).

Методом биоимпедансометрии у обследованных детей выявлены изменения компонентного состава тела в виде снижения содержания жира в теле, общей жидкости, белков и минеральных веществ.

У 39 (66,1%) детей с АтД и ПА ТМ оказалась в пределах нормы, у 18 (30,5%) — уменьшенной, у 2 (3,4%) — повышенной. Найдена отрицательная корреляция между ТМ и числом исключенных продуктов ($r = -0,15$, $p = 0,03$).

Показатель ЖМ был в пределах нормы у 24 (40,7%) пациентов, снижен — у 31 (52,5%), увеличен — у 4 (6,8%). Корреляция между ЖМ и продолжительностью заболевания отсутствовала ($p = 0,12$).

АКМ находилась в пределах нормы у 32 (54,2%) детей, была сниженной у 22 (37,3%), повышенной — у 5 (8,5%). Корреляция между АКМ и продолжительностью заболевания не выявлена ($p = 0,12$).

У 42 (71,2%) пациентов СКМ оказалась нормальной, ее уменьшение отмечалось у 15 (25,4%) детей, увеличение — у 2 (3,4%).

Показатель ВКЖ был в пределах нормы у 34 (57,6%) больных, у всех остальных он был снижен.

Таким образом, по результатам оценки компонентного состава тела, у пациентов с АтД и ПА наблюдалось снижение ТМ, ЖМ и СКМ, а также АКМ, что отражает нарушение пищевого статуса и питьевого режима, уменьшение выносливости. С увеличением числа исключенных из рациона групп продуктов снижались все важные показатели — ТМ, АКМ, СКМ и фазовый угол. У детей, соблюдавших безмолочную диету, все параметры состава тела, за исключением ВКЖ, ниже, чем у детей, получавших молоко и молочные продукты. Обращает на себя внимание значимое уменьшение

ЖМ ($p = 0,02$), АКМ ($p = 0,04$) и фазового угла ($p = 0,04$), что свидетельствует об ухудшении нутритивного статуса детей на фоне безмолочной диеты.

Предикторами, определяющими риск белково-энергетической недостаточности у детей с тяжелым АтД, стали ранний дебют заболевания, соблюдение диеты с исключением из рациона более 4 групп продуктов и безмолочной диеты.

Полученные данные указывают на необходимость оценки компонентного состава тела для более точной характеристики пищевого статуса ребенка с АтД и ПА. Особенности пищевого статуса и компонентного состава тела у детей с АтД и ПА дают возможность назначать персонализированные рационы питания, направленные на коррекцию выявленных дефицитов макро- и микронутриентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного обследования детей с АтД, ассоциированным с ПА, показали, что ведущие причинно-значимые пищевые аллергены у включенных в исследование детей — куриное яйцо и коровье молоко. Аллергические реакции на эти продукты чаще выявлялись у детей старше 3 лет, что свидетельствует об увеличении у них этиологической значимости яйца как аллергена.

Полученные данные дают возможность персонализированной и точной коррекции питания у детей этой возрастной группы. Дальнейший мониторинг этиологической структуры пищевой аллергии у детей старшего возраста позволит расширить рацион питания за счет переносимых пищевых продуктов и ранее необоснованно исключенных из гипоаллергенной диеты продуктов.

Анализ компонентного состава тела свидетельствует, что у большинства детей с АтД и ПА имелись изменения в виде снижения содержания жира в теле, общей жидкости, белков и минеральных веществ, и это говорит об ухудшении пищевого статуса, особенно у детей, длительно соблюдающих элиминационную диету. Диеты с исключением из рациона нескольких (более 4 групп) продуктов — предикторы риска белково-энергетической недостаточности у детей с тяжелым АтД и ПА. Обращает на себя внимание и тот факт, что у некоторых детей (их пока немного) отмечаются избыточная масса тела и ожирение, что являетсястораживающим признаком. Все это требует дальнейших наблюдений и исследований.

Для разработки индивидуальных программ питания для таких детей необходимо дополнительное исследование фактического питания и назначение альтернативных продуктов, не вызывающих аллергические реакции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ревякина В.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Мельникова К.С. — сбор и обработка материала, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Revyakina, V.A. — development of the concept and design of the study; Melnikova, K.S. — collection and processing of material, writing of the text.

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. The authors declare no external funding.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии родителей пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол от 25.12.2019).

The parents of children over signed the informed consent form. The study was approved by the biomed ethics committee of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (protocol of December 25, 2019).

Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают благодарность всем родителям детей, принявших участие в исследовании, а также администрации и медицинскому персоналу Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», оказавшим содействие в проведении настоящего исследования.

The authors express their gratitude to all parents and children who took part in the study, as well as to the administration and medical staff of the Clinic of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, who provided assistance in conducting this study.

Об авторах / About the authors

Мельникова Ксения Сергеевна / Melnikova, K.S. — врач-педиатр Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства Клинического центра ФГАУ 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: 4357-6539. <https://orcid.org/0000-0002-7644-8771>. E-mail: melnikova_ksenya85@bk.ru
Ревакина Вера Афанасьевна / Revyakina, V.A. — д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 115445, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. eLIBRARY.RU SPIN: 4607-0540. <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>. E-mail: 5356797@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ганиева Л.Ф., Файзулина Р.М., Ревакина В.А., Викторов В.В. Атопический дерматит у детей. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(1):124–7. Ganieva L.F., Fayzulina R.M., Revyakina V.A., Viktorov V.V. Atopic dermatitis in children. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(1):124–7. (in Russian)
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
3. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y. et al. Atopic dermatitis yardstick update. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2023;130(6):811–20. DOI: 10.1016/j.anaai.2023.03.010
4. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. J. Clin. Cell Immunol. 2014;5(2):202. DOI: 10.4172/2155-9899.100020
5. Beck C., Koplin J., Dharmage S., Wake M. et al. Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016;4(2):248–56.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
6. Christensen M.O., Barakji Y.A., Loft N., Khatib C.M. et al. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: a systematic review and meta-analysis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2023;37(5):984–1003. DOI: 10.1111/jdv.18919
7. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П. Пищевая аллергия у детей и подростков: монография. М.; 2021. 288 с. Makarova S.G., Balabolkin I.I., Fisenko A.P. Food allergy in children and adolescents: monograph. M.; 2021. 288 p. (in Russian)
8. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., Baron S. et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J. Allergy Clin. Immunol. 2016;137(4):1071–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
9. Papapostolou N., Hepapadaki P., Gregoriou S., Makris M. Atopic dermatitis and food allergy: a complex interplay what we know and what we would like to learn. J. Clin. Med. 2022;11(14):4232. DOI: 10.3390/jcm11144232
10. Chong K.W., Wright K., Goh A., Meyer R. et al. Growth of children with food allergies in Singapore. Asia Pac. Allergy. 2018;8(4):e34. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e34
11. Das A., Panda S. Role of elimination diet in atopic dermatitis: current evidence and understanding. Indian J. Paediatr. Dermatol. 2021;22(1):21–8. DOI: 10.4103/ijpd.IJPD_88_20
12. Atakul G., Çimen S.S. The prevalence of sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis. Allergol. Immunopathol. (Madr). 2023;51(3):85–90. DOI: 10.15586/aei.v51i3.828
13. D'Auria E., Pendergast E., Zuccotti G.V. Personalized nutrition in food allergy: tips for clinical practice. Front. Pediatr. 2020;8:113. DOI: 10.3389/fped.2020.00113
14. Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Галимова А.А. и др. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией. Медицинский алфавит. 2023;8: 69–74. Emeliashenkov E.E., Makarova S.G., Murashkin N.N., Galimova A.A. et al. Effect of elimination diet on quality of life and eating behavior in children with severe atopic dermatitis and food allergies. Medical Alphabet. 2023;8:69–74. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-8-69-74
15. Емельяшенкова Е.Е. Нутритивный статус и пищевое поведение детей с тяжелым течением атопического дерматита: Дисс. ... канд. мед наук. М.; 2023. 167 с. Emeliashenkova E.E. Nutritional status and eating behavior of children with severe atopic dermatitis: Dissertation for candidate of medical sciences. M.; 2023. 167 p.
16. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017;12(4):365–84. Gaivoronskiy I.V., Nichiporuk G.I., Gaivoronskiy I.N., Nichiporuk N.G. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). Vestnik SPbSU. Medicine. 2017;12(4):365–84. (in Russian). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.406

Поступила / Received: 17.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.07.2024

Динамика показателей психомоторного развития на фоне проведения медицинской абилитации у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом

Т.В. Самсонова ✉, В.А. Кривоногов

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России; Россия, г. Иваново

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить динамику показателей психомоторного развития на фоне проведения медицинской абилитации у детей 1-го года жизни с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом.

Дизайн. Сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 80 детей 1-го года жизни. Основную группу составили 64 ребенка с нарушением моторного развития, контрольную — 16 здоровых доношенных детей. В зависимости от срока гестации при рождении дети основной группы были разделены на 4 подгруппы: глубоко недоношенные (n = 16), умеренно недоношенные (n = 16), поздние недоношенные (n = 16), доношенные (n = 16) дети. Перед началом и после завершения курса медицинской абилитации у всех пациентов оценивали психомоторное развитие по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой.

Результаты. До проведения курса медицинской абилитации у пациентов всех исследуемых подгрупп выявлялась задержка психомоторного развития, которая была более выраженной у глубоко недоношенных детей. На фоне проведения лечебно-абилитационных мероприятий наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у недоношенных, особенно у глубоко недоношенных пациентов.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к ведению пациентов разного гестационного возраста с нарушением моторного развития, что будет способствовать повышению эффективности медицинской абилитации и минимизации выраженности двигательных нарушений.

Ключевые слова: перинатальное поражение центральной нервной системы, нарушение моторного развития, дети первого года жизни, недоношенные дети, психомоторное развитие.

Для цитирования: Самсонова Т.В., Кривоногов В.А. Динамика показателей психомоторного развития на фоне проведения медицинской абилитации у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом. Доктор.Ру. 2024;23(6):32–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-32-35

Dynamics of Psychomotor Development Indicators during Medical Habilitation in Infants of the First Year of Life with Impaired Motor Development, Born with Different Gestational Ages

T.V. Samsonova ✉, V.A. Krivonogov

Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20 Pobedy Str., Ivanovo, Russian Federation 153045

ABSTRACT

Aim. To assess the dynamics of psychomotor development indicators during medical habilitation in infants of the first year of life with impaired motor development, born with different gestational ages.

Design. Comparative study.

Materials and methods. Eighty children of the first year of life were examined. The main group consisted of 64 infants with impaired motor development, the control group — 16 healthy full-term infants. Depending on the gestational age at birth, the infants of the main group were divided into 4 subgroups: very premature (n = 16), moderately premature (n = 16), late premature (n = 16), and full-term (n = 16) infants. Before and after the completion of the medical habilitation course, all patients were assessed for psychomotor development using the L.T. Zhurba and E.M. Mastukova scale.

Results. Before the medical habilitation course, patients in all studied subgroups showed a delay in psychomotor development, which was more pronounced in very premature infants. Against the background of medical habilitation measures, the most pronounced positive dynamics were noted in premature babies, especially in very premature patients.

Conclusion. The results obtained can be used to develop a differentiated approach to managing patients of different gestational ages with impaired motor development, which will help to increase the effectiveness of medical habilitation and minimize the severity of motor disorders.

Keywords: perinatal central nervous system damage, impaired motor development, infants, premature infants, psychomotor development.

For citation: Samsonova T.V., Krivonogov V.A. Dynamics of psychomotor development indicators during medical habilitation in infants with impaired motor development born at different gestational ages. Doctor.Ru. 2024;23(6):32–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-32-35

✉ Самсонова Татьяна Вячеславовна / Samsonova, T.V. — E-mail: tv_samsonova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным государственной статистики, в России ежегодно рождаются более 100 тыс. недоношенных детей [1]. Несмотря на снижение смертности этих детей, показатели их заболеваемости и инвалидности продолжают оставаться на высоком уровне [2]. В структуре заболеваемости недоношенных детей преобладают перинатальные поражения центральной нервной системы (ППЦНС) и их последствия, которые варьируют от минимальной мозговой дисфункции и гиперактивного поведения до тяжелых инвалидизирующих расстройств, таких как детский церебральный паралич и эпилепсия [3]. Группу риска по формированию инвалидизирующих последствий ППЦНС составляют дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [4]. Одними из наиболее значимых последствий ППЦНС у этих детей на 1-м году жизни являются двигательные нарушения, представленные нарушением моторного развития (НМР) и формирующимися детскими церебральными параличами [5]. Для снижения тяжести двигательных нарушений важны их ранняя диагностика и своевременное проведение дифференцированных лечебно-абилитационных мероприятий [6, 7]. В этих условиях возникает необходимость определения новых объективных критериев оценки эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, которые могут быть использованы для разработки персонализированного подхода к ведению детей 1-го года жизни с НМР.

Цель исследования: оценить динамику показателей психомоторного развития на фоне проведения медицинской реабилитации у детей 1-го года жизни с НМР, родившихся с разным гестационным возрастом (ГВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в 2021–2023 гг. на базе отделения медицинской реабилитации для детей с нарушением функций ЦНС ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России, были включены 80 детей 1-го года жизни. Основную группу составили 64 ребенка с НМР, контрольную — 16 здоровых доношенных детей. В зависимости от срока гестации при рождении дети основной группы были разделены на 4 подгруппы: в 1-ю ($n = 16$) включены глубоко недоношенные дети с ГВ 28–31 нед; во 2-ю ($n = 16$) — умеренно недоношенные дети с ГВ 32–34 нед; в 3-ю ($n = 16$) — поздние недоношенные дети с ГВ 35–37 нед; в 4-ю ($n = 16$) — доношенные дети с ГВ 38–40 нед.

Критериями включения в исследование являлись диагнозы НМР, установленный при клиническом обследовании в соответствии с Классификацией последствий ППЦНС (Специфические расстройства развития моторной функции — F82 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), и возраст пациентов 3–4 мес (календарный для доношенных и скорректированный для недоношенных).

Критериями не включения стали врожденные аномалии развития головного мозга и тяжелая соматическая патология у детей.

Перед началом и после завершения курса медицинской реабилитации у всех пациентов проводилась оценка психомоторного развития по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [8]. Курс медицинской реабилитации, продолжительность которого составляла 18 ± 2 дня, включал массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, фармакотерапию (по показаниям и с учетом противопоказаний).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава

России (протокол № 1 от 09.03.2022). Законные представители подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена в программе Statistica 13.0. В связи с отсутствием нормального распределения результатов по критерию Шапиро — Уилка количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Для оценки значимости различий применяли непараметрические методы Вилкоксона и Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов оценки психомоторного развития пациентов по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой установлено, что суммарная балльная оценка у детей всех исследуемых подгрупп до проведения курса медицинской реабилитации была меньше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$) (табл.).

Мышечный тонус и цепные симметричные рефлексы у пациентов с НМР во всех подгруппах до лечения оказались ниже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$), как и безусловные рефлексы ($p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,01$ и $p = 0,003$ соответственно). По ряду показателей (коммуникабельность, голосовые реакции, сенсорные реакции, черепные нервы) имелись различия между отдельными подгруппами пациентов с НМР и детьми контрольной группы. Так, значения показателей коммуникабельности, голосовых реакций и черепных нервов были ниже у детей 1-й подгруппы, а сенсорные реакции — у детей 1-й и 2-й подгрупп, чем у детей контрольной группы ($p = 0,008$; $p = 0,01$; $p = 0,01$ и $p = 0,003$; $p < 0,001$ соответственно).

После проведения реабилитационных мероприятий у детей 1–4-й подгрупп отмечалось повышение суммарной балльной оценки по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой ($p = 0,01$, $p = 0,001$, $p = 0,004$ и $p = 0,001$ соответственно). У глубоко недоношенных, умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей выявлено увеличение показателя цепных симметричных рефлексов ($p = 0,02$, $p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). Значение показателя сенсорных реакций возросло у умеренно недоношенных ($p = 0,02$), а мышечного тонуса — у доношенных детей ($p = 0,02$).

При сравнении показателей психомоторного развития пациентов основной группы после курса медицинской реабилитации и детей контрольной группы сохранялись различия с глубоко недоношенными детьми по параметрам безусловных рефлексов ($p = 0,006$), мышечного тонуса ($p < 0,001$), сенсорных реакций ($p = 0,04$), суммарной балльной оценке ($p < 0,001$). При сравнении показателей коммуникабельности, голосовых реакций, цепных симметричных рефлексов, черепных нервов различия не выявлены. У детей 2-й подгруппы после проведения медицинской реабилитации не было различий с детьми контрольной группы по показателю сенсорных реакций. Однако аналогично результатам статистического анализа, проведенного до лечения, умеренно недоношенные дети после медицинской реабилитации отличались от детей контрольной группы по показателям безусловных рефлексов ($p = 0,01$), мышечного тонуса ($p < 0,001$), цепных симметричных рефлексов ($p = 0,01$) и суммарной балльной оценке ($p < 0,001$). У поздних недоношенных детей отсутствовали отличия от детей контрольной группы по показателю цепных симметричных рефлексов, но сохранялись отличия по показателям безусловных рефлексов ($p = 0,01$), мышечного тонуса ($p < 0,001$), суммарной балльной

Таблица. Динамика показателей психомоторного развития по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой у детей с нарушениями моторного развития на фоне проведения медицинской реабилитации
Table. Changes in psychomotor development parameters on the scale developed by L.T. Zhurba and E.M. Mastyukova in children with impaired motor development after medical rehabilitation

Показатели		Глубоко недоношенные дети (n = 16)	Умеренно недоношенные дети (n = 16)	Поздние недоношенные дети (n = 16)	Доношенные дети (n = 16)	Контрольная группа (n = 16)
Коммуникативность	до лечения	3,00 [2,00; 3,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	
Голосовые реакции	до лечения	3,00 [2,00; 3,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	
Безусловные рефлексы	до лечения	1,50 [1,00; 3,00]*	2,00 [1,00; 2,00]*	1,50 [1,00; 2,50]*	2,00 [1,00; 2,50]*	3,00 [2,00; 3,00]
	после лечения	2,00 [1,00; 3,00]*	2,00 [2,00; 2,00]*	2,00 [2,00; 2,50]*	2,00 [2,00; 3,00]*	
Мышечный тонус	до лечения	2,00 [1,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,00]**	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	2,00 [2,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 3,00]**, +	
Цепные симметричные рефлексы	до лечения	2,00 [2,00; 3,00]**	2,00 [1,00; 2,00]**	2,00 [2,00; 2,50]**	2,00 [2,00; 2,00]**	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	3,00 [2,00; 3,00]*	2,00 [2,00; 3,00]*, +	3,00 [2,00; 3,00]*	2,00 [2,00; 3,00]**	
Сенсорные реакции	до лечения	2,50 [2,00; 3,00]*	2,00 [2,00; 3,00]**	3,00 [2,50; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	3,00 [2,00; 3,00]**	3,00 [3,00; 3,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	
Черепные нервы	до лечения	3,00 [2,00; 3,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]
	после лечения	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	
Общий балл	до лечения	25,50 [24,00; 27,00]**	25,50 [24,00; 27,00]**	25,50 [25,00; 27,00]**	26,00 [25,00; 27,00]**	30,00 [29,00; 30,00]
	после лечения	27,00 [25,00; 28,00]**, +	27,00 [26,00; 28,00]**, +	27,00 [26,00; 28,00]**, +	28,00 [27,00; 28,00]*, +	

Примечания.

- Отличия от контрольной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,001$.
- Отличия от показателей до лечения статистически значимы: (+) — $p < 0,05$.

Notes.

- Statistically significant differences vs. controls: (*) — $p < 0.05$; (**) — $p < 0.001$.
- Statistically significant differences vs. before therapy: (+) — $p < 0.05$.

оценке ($p < 0,001$). В подгруппе доношенных детей отличия от детей контрольной группы по значениям безусловных рефлексов, мышечного тонуса, цепных симметричных рефлексов, суммарной балльной оценки сохранялись ($p = 0,03$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,02$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения курса медицинской реабилитации у пациентов всех исследуемых подгрупп выявлялась задержка психомоторного развития. Аналогично результатам ранее проведенного исследования, она была более выраженной у глубоко недоношенных детей [9]. При проведении обследования у этих детей отмечалась слабо выраженная ориентировочная реакция, гуление было неактивным, они неуверенно захватывали игрушки, чаще имели нарушения функции черепных нервов. Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о том, что недоношенные дети чаще, чем доношенные, демонстрируют отставание в когнитивном, коммуникативном, социально-эмоциональном и общем

уровне развития в первом полугодии жизни, что может быть связано с незавершенными процессами миелинизации, синаптогенеза и более поздней активацией специфических корковых структур [10, 11].

На фоне проведения медицинской реабилитации наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у недоношенных, особенно у глубоко недоношенных пациентов. Это может быть связано с более высоким потенциалом компенсаторных возможностей мозга у этих детей, реализуемым за счет высокой нейропластичности, регулирующей процессы репарации и реорганизации [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования проведена оценка динамики показателей психомоторного развития на фоне проведения медицинской реабилитации у детей 1-го года жизни с НМР, родившихся с разным ГВ. Выраженность динамики этих показателей у пациентов исследуемых подгрупп различалась и была максимальной у глубоко недоношенных детей. Полученные результаты могут быть

использованы для разработки дифференцированного подхода к ведению пациентов разного ГВ с НМР, что будет способст-

вовать повышению эффективности медицинской реабилитации и минимизации выраженности двигательных нарушений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: 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: 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 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. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России (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 Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov (protocol No. 1 of 09.03.2022).

Об авторах / About the authors

Самсонова Татьяна Вячеславовна / Samsonova, T.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 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 «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 2735-7720. <https://orcid.org/0000-0003-2275-0104>. E-mail: vladiv95@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.; 2021. 171 с. Healthcare in Russia. 2021. Statistical collection. M.; 2021. 171 p. (in Russian)
- Соколова Т.А., Ступак В.С., Меньшикова Л.И., Постоев В.А. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации. Экология человека. 2021;5:20–7. Sokolovskaya T.A., Stupak V.S., Menshikova L.I., Postoev V.A. Morbidity and causes of mortality among preterm and term newborns in the Russian Federation. Human Ecology. 2021;5:20–7. (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-5-20-27
- 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. M.; 2005. 40 p. (in Russian)
- Сафина А.И., Волянюк Е.В. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):227–31. Safina A.I., Volyanyuk E.V. Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(5):227–31. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231
- Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М., Милованова А.О. и др. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):59–65. Mironova A.K., Samigulina M.G., Osmanov I.M., Milovanova A.O. et al. Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(1):59–65. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65
- Лебедева О.В., Полянина Э.З., Кирилочев О.К., Каширская Е.И. Абиляция глубоко недоношенных новорожденных: значение и перспективы развития. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(1):17–27. Lebedeva O.V., Polyagina E.Z., Kirilochev O.K., Kashirskaya E.I. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for development. Astrakhan Medical Journal. 2019;14(1):17–27. (in Russian). DOI: 10.17021/2019.14.1.17.27
- Самсонова Т.В., Малышкина А.И., Песикуин О.Н., Васильева Т.П. Организация этапной лечебно-абилитационной помощи детям с перинатальными поражениями нервной системы. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(2):14–18. Samsonova T.V., Malysheva A.I., Pesikina O.N., Vasil'eva T.P. Management of periodical therapeutic-and-abilitational aid for children with perinatal nervous system injuries. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2014;19(2):14–18. (in Russian)
- Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.; 1981. 272 с. Zhurba L.T., Mastukova E.M. Disorders of psychomotor development in children of the first year of life. M.; 1981. 272 p. (in Russian)
- Малышкина А.И., Самсонова Т.В., Кривоногов В.А. Особенности клинико-анамнестических показателей у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Доктор.Ру. 2023;22(7):43–7. Malysheva 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):43–7. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-43-47
- Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):49–55. Zavadenko N.N., Davydova L.A., Zavadenko A.N. Neurodevelopment of children born very preterm with extremely low and very low body weight. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(11):49–55. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20181181149
- Амирова В.Р., Валиулина А.Я., Залалова А.А., Рыбалко О.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся недоношенными. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;79(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;79(1):69–77. (in Russian)
- Быкова Ю.К., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Сугак А.Б. и др. Структурные особенности головного мозга глубоко недоношенных новорожденных при ультразвуковом исследовании. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023;11(2):39–47. Bykova Yu.K., Ushakova L.V., Filippova E.A., Sugak A.B. et al. Structural features of extremely and very preterm newborns' brains according to cranial ultrasound. Neonatology: News, Opinions, Training. 2023;11(2):39–47. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-2-39-47

Поступила / Received: 03.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2024

Влияние онлайн-поведения подростков на функциональное состояние центральной нервной системы, возможности коррекции

Т.В. Потупчик¹✉, Л.С. Эверт^{2,3}, Ю.Р. Костюченко², О.В. Чудинова³

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

³ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение у подростков взаимосвязи показателей функционирования центральной нервной системы (ЦНС) с различными видами пользования Интернетом: адаптивным (АПИ), неадаптивным (НПИ) и патологическим (ППИ).

Дизайн. Сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 202 подростка 12–17 лет (медиана — 14 [13; 15] лет) — учащиеся общеобразовательных учреждений города Абакана (Республика Хакасия) с различными видами онлайн-поведения: 86 (42,6%) мальчиков и 116 (57,4%) девочек. Группы наблюдения сформированы по виду онлайн-поведения: 71 (35,1%) подросток с АПИ, 107 (53,0%) — с НПИ, 24 (11,9%) — с ППИ. Программа обследования включала изучение следующих показателей и характеристик: вида онлайн-поведения, количественных показателей теста простой сенсомоторной реакции на зрительную стимуляцию и ее интегральных характеристик (уровней активации ЦНС, безошибочности, быстродействия и стабильности реакций). Функциональное состояние ЦНС (оптимальное, удовлетворительное, неудовлетворительное) оценивали по характеристикам простой сенсомоторной реакции на зрительную стимуляцию с помощью аппаратно-программного комплекса УПФТ-1/30 «Психофизиолог».

Результаты. У подростков с ППИ выявлена тенденция к ухудшению отдельных показателей сенсомоторного теста, что проявлялось снижением концентрации и устойчивости внимания (по уровням безошибочности и стабильности) и замедлением реакций (по уровню быстродействия). Результаты исследования указывают на преобладание процессов торможения в ЦНС, состояние утомления, снижение психической работоспособности и когнитивной деятельности у подростков с ППИ.

Заключение. Полученные данные доказывают актуальность проблемы ППИ и его влияния на здоровье в исследуемом онтогенетическом периоде, свидетельствуют о необходимости ее дальнейшего изучения для оптимизации профилактических и коррекционных мероприятий среди популяции подростков — пользователей Интернета.

Ключевые слова: подросток, онлайн-поведение, центральная нервная система, функциональное состояние, зрительно-моторная реакция, коррекция.

Для цитирования: Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Чудинова О.В. Влияние онлайн-поведения подростков на функциональное состояние центральной нервной системы, возможности коррекции. Доктор.Ру. 2024;23(6):36–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-36-45

The Influence of Online Behavior of Adolescents on the Functional State of the Central Nervous System, Possibilities for Correction

T.V. Potupchik¹✉, L.S. Evert^{2,3}, Yu.R. Kostyuchenko², O.V. Chudinova³

¹ Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3-g Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Khakass State University named after N.F. Katanov; 92 Lenin Str., build. 1, Abakan, Russian Federation 655017

ABSTRACT

Aim. A study of the relationship between indicators of central nervous system functioning in adolescents and various types of Internet use: adaptive (AIU), non-adaptive (NIU) and pathological (PIU).

Design. Comparative clinical study.

Materials and methods. The study included 202 adolescents aged 12 to 17 years old (median age: 14 [13; 15] years old), pupils from general educational establishments of Abakhan (Republic of Khakassia) with various online behaviours: 86 (42.6%) boys and 116 (57.4%) girls. The observation groups were formed on the basis of their online behaviour: 71 (35.1%) adolescents with adaptive Internet use, 107 (53.0%) — with non-adaptive Internet use, and 24 (11.9%) — with abnormal Internet use. The examination program involved the study of the following parameters and characteristics: type of online behaviour, quantitative parameters of the simple sensomotor reaction to visual stimulation and its integral characteristics (levels of CNS activation, accuracy, speed and stability of reactions). The functional state of the CNS (optimal, satisfactory, unsatisfactory) was assessed using the characteristics of the simple sensomotor reaction to visual stimulation using Psikhofiziolog computer appliance.

✉ Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — potupchik_tatyana@mail.ru

Results. In adolescents with PIU, a tendency was revealed to deteriorate certain indicators of the sensorimotor test, which was manifested by a decrease in concentration and stability of attention (in terms of error-freeness and stability) and slower reactions (in terms of speed of action). The results of the study indicate the predominance of inhibition processes in the central nervous system, a state of fatigue, a decrease in mental performance and cognitive activity in adolescents with PIU.

Conclusion. The data obtained prove the relevance of the problem of pathological Internet use and its impact on health in the ontogenetic period under study, and indicate the need for its further study in order to optimize preventive and corrective measures in the teenage population of Internet users.

Keywords: teenager, online behavior, central nervous system, functional state, visual-motor reaction, correction.

For citation: Potupchik T.V., Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R., Chudinova O.V. The influence of online behavior of adolescents on the functional state of the central nervous system, possibilities for correction. Doctor.Ru. 2024;23(6):36–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-36-45

ВВЕДЕНИЕ

Современный человек все больше использует Интернет. Несмотря на все технологические преимущества Интернета, его стремительное вторжение в повседневную жизнь принесло с собой целый ряд побочных эффектов [1]. Патологическое (проблемное) пользование Интернетом (ППИ), или интернет-зависимость, характеризующееся непреодолимой тягой и всепоглощенностью, нередко приводит к изменению функционального состояния организма, дистрессу, морфологическим изменениям микроструктур головного мозга [2–8], нарушению функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [9–11], когнитивных функций [12, 13], возникновению психосоматических расстройств и социальной дезадаптации [14]. Наиболее уязвимы для формирования интернет-зависимости подростки.

В число ведущих показателей, определяющих эффективность любой деятельности человека, входит уровень функционирования ЦНС в целом и всех ее параметров по отдельности. Наиболее простым методом, основанным на объективных параметрах, является оценка результативности выполнения сенсомоторных реакций [15]. Сенсомоторная деятельность обеспечивается сложной функциональной системой, включающей большое количество различных по содержанию и значимости звеньев [16].

Несмотря на актуальность проблемы влияния Интернет-зависимости на здоровье пользователей, исследований, посвященных воздействию онлайн-поведения на ЦНС, в том числе у подростков и молодежи, крайне мало [14]. Изучение влияния ППИ на соматическое и нервно-психическое здоровье подростков, на функциональное состояние органов и систем организма интернет-зависимых пользователей представляет значительный интерес.

Цель нашего исследования — изучение у подростков взаимосвязи показателей функционирования ЦНС с различными видами пользования Интернетом: адаптивным (АПИ), неадаптивным (НПИ) и ППИ.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: определить значения количественных показателей теста простой сенсомоторной реакции на зрительную стимуляцию (ПЗМР) в зависимости от онлайн-поведения (АПИ, НПИ, ППИ) подростков; проанализировать особенности интегральных характеристик ПЗМР (уровень активации ЦНС, уровни безошибочности, бысродействия и стабильности реакций) в группах подростков с учетом их поведения в сети Интернет; выявить особенности функционального состояния ЦНС, оценить их взаимосвязь с онлайн-поведением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы «Психосоматические расстройства у подростков Центральной Сибири: распространенность, струк-

тура, психологические факторы риска и нейрогенетические предикторы» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 124020100064-6), проводимой в Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», реализуемой в рамках бюджетного финансирования государственного задания Института.

Авторы соблюдают этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. На проведение исследования получено разрешение комитета по биоэтике ФИЦ КНЦ СО РАН. Информированное согласие дали все участники исследования: подростки в возрасте 15 лет и старше подписывали согласие сами, за подростков 12–14 лет согласие подписывали родители/законные представители.

Источником информации для работы послужили результаты исследований, проведенных в Республике Хакасия с апреля по сентябрь 2019 года. Изучены случайные выборки подростков 12–17 лет (медиана — 14 [13; 15] лет) — учащихся общеобразовательных учреждений города Абакана (Республика Хакасия), из них 86 (42,6%) мальчиков и 116 (57,4%) девочек. В группы сравнения по виду онлайн-поведения вошли 71 (35,1%) подросток с АПИ, 107 (53,0%) — с НПИ, 24 (11,9%) — с ППИ.

У включенных в исследование подростков изучали следующие показатели и характеристики: вид онлайн-поведения, количественные показатели теста ПЗМР и ее интегральных характеристик (уровни активации ЦНС, безошибочности, бысродействия и стабильности реакций).

В работе применялась терминология, используемая при проведении международных медико-социальных исследований онлайн-поведения подростковых и молодежных популяций [17]. Вид онлайн-поведения определяли по адаптированной В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым [18] международно принятой шкале интернет-зависимости С.-Н. Чена (Chen Internet Addiction Scale) [19]. Величина суммарного балла от 27 до 42 расценивалась как наличие АПИ; 43–64 баллов — НПИ; 65 и выше — ППИ, или интернет-зависимость.

Функциональное состояние ЦНС оценивалось по характеристикам ПЗМР с применением аппаратно-программного комплекса УПФТ-1/30 «Психофизиолог». Для оценки функционального состояния ЦНС определяли среднее время ответной реакции (уровень бысродействия) и его среднеквадратичное отклонение (уровень стабильности). Кроме того, был предусмотрен расчет интегральных оценок, отражающих уровни безошибочности и сенсомоторных реакций (уровень активации ЦНС). Все уровни распределены по шкале от низкого (нулевого и первого) до высокого (пятого).

При статистической обработке полученных данных использован модуль непараметрических статистик программы

Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., США). Качественные (бинарные) признаки представлены в виде относительных частот и доверительного интервала (ДИ), оцененного по методу Уилсона и рассчитанного на онлайн-калькуляторе. Форма представления количественных показателей — значения медианы (Me), моды (Mo) и интерквартильного диапазона (Q_{25} – Q_{75}).

Значимости различий (p) для бинарных признаков при сравнении двух несвязанных групп оценивали по критерию χ^2 Пирсона для многопольных таблиц, для количественных показателей — по критерию Манна — Уитни. При описании статистических показателей указывали абсолютное значение критерия χ^2 Пирсона и статистическую значимость раз-

личий (p). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам теста с оценкой ПЗМР определены количественные значения показателей теста с их последующим сравнительным анализом в группах подростков, различающихся онлайн-поведением (с АПИ, НПИ, ППИ). Полученные данные представлены в *таблице 1*.

Выявленные различия между количественными параметрами в группах сравнения носили разнонаправленный характер и не достигали статистической значимости. Исключением были менее высокие средние значения показателя

Таблица 1. Показатели простой зрительно-моторной реакции в группах подростков с адаптивным (АПИ)₁, неадаптивным (НПИ)₂ и патологическим (ППИ)₃ использованием Интернетом

Table 1. Parameters of the simple hand-eye reaction in groups of teenagers with adaptive₁, non-adaptive₂ and abnormal₃ Internet use

Показатели	Группы	Среднее значение	Число обследованных	Медиана	Мода (Mo)	Частота Mo	Значение 25%	Значение 75%	P (по MU)
Интегральный показатель надежности	АПИ	58,82	72	68,50	0,00	10	52,00	76,50	$p_{1-2} = 0,3280$
	НПИ	63,47	108	69,00	0,00	8	53,00	79,50	$p_{1-3} = 0,3746$
	ППИ	57,20	25	64,00	0,00	3	47,00	72,00	$p_{2-3} = 0,1099$
Оценка уровня активации центральной нервной системы	АПИ	1,73	72	0,50	0,50	14	0,06	0,52	$p_{1-2} = 0,9618$
	НПИ	1,26	108	0,50	0,50	24	0,01	0,52	$p_{1-3} = 0,2956$
	ППИ	4,30	25	0,12	0,50	6	0,01	0,50	$p_{2-3} = 0,2516$
Число пропущенных стимулов	АПИ	1,94	72	0,00	0,00	68	0,00	0,00	$p_{1-2} = 0,0330$
	НПИ	1,23	108	0,00	0,00	107	0,00	0,00	$p_{1-3} = 0,3155$
	ППИ	5,32	25	0,00	0,00	24	0,00	0,00	$p_{2-3} = 1,0000$
Число упреждающих реакций	АПИ	2,47	72	0,50	0,00	36	0,00	1,00	$p_{1-2} = 0,3728$
	НПИ	1,69	108	0,00	0,00	59	0,00	1,00	$p_{1-3} = 0,2909$
	ППИ	5,64	25	1,00	0,00	11	0,00	2,00	$p_{2-3} = 0,0761$
Суммарное число ошибок	АПИ	2,44	72	0,50	0,00	36	0,00	1,50	$p_{1-2} = 0,2869$
	НПИ	1,61	108	0,00	0,00	59	0,00	1,00	$p_{1-3} = 0,3619$
	ППИ	5,28	25	1,00	0,00	11	0,00	2,00	$p_{2-3} = 0,0761$
Среднее время реакции, мс	АПИ	272,67	72	251,00	236,00	3	232,00	281,50	$p_{1-2} = 0,7281$
	НПИ	270,45	108	252,50	226,00	4	226,00	292,00	$p_{1-3} = 0,5602$
	ППИ	286,00	25	259,00	multiple	–	239,00	316,00	$p_{2-3} = 0,3548$
Оценка быстродействия, отн. ед.	АПИ	1,72	72	0,50	0,50	37	0,06	0,50	$p_{1-2} = 0,9316$
	НПИ	1,26	108	0,50	0,50	50	0,01	0,50	$p_{1-3} = 0,3461$
	ППИ	4,29	25	0,10	0,50	10	0,01	0,50	$p_{2-3} = 0,2932$
Среднеквадратичное отклонение времени реакций, мс	АПИ	77,25	72	55,00	multiple	–	40,50	78,50	$p_{1-2} = 0,6623$
	НПИ	71,64	108	52,00	multiple	–	37,00	79,00	$p_{1-3} = 0,2528$
	ППИ	87,16	25	63,00	multiple	–	45,00	101,00	$p_{2-3} = 0,1498$
Оценка стабильности реакций, отн. ед.	АПИ	1,95	72	0,50	0,50	25	0,50	0,75	$p_{1-2} = 0,8419$
	НПИ	1,48	108	0,50	0,50	42	0,50	0,75	$p_{1-3} = 0,4656$
	ППИ	4,52	25	0,50	0,50	10	0,50	0,75	$p_{2-3} = 0,4812$
Медиана времени реакции, мс	АПИ	253,47	72	236,00	247,00	4	222,00	262,00	$p_{1-2} = 0,5269$
	НПИ	253,28	108	237,50	213,00	4	217,00	263,50	$p_{1-3} = 0,6043$
	ППИ	266,16	25	238,00	no mode	–	220,00	281,00	$p_{2-3} = 0,3381$

Показатели	Группы	Среднее значение	Число обследованных	Медиана	Мода (Mo)	Частота Mo	Значение 25%	Значение 75%	P (по MU)
Мода времени реакции, мс	АПИ	194,94	72	225,00	225,00	29	195,00	225,00	$p_{1-2} = 0,2954$
	НПИ	210,80	108	225,00	225,00	36	195,00	225,00	$p_{1-3} = 0,9929$
	ППИ	195,44	25	225,00	225,00	10	195,00	225,00	$p_{2-3} = 0,4972$
Амплитуда моды времени реакций, мс	АПИ	33,31	72	34,00	0,00	10	30,00	43,00	$p_{1-2} = 0,4462$
	НПИ	36,02	108	37,00	31,00	9	30,00	44,00	$p_{1-3} = 0,3070$
	ППИ	33,00	25	32,00	multiple	–	23,00	40,00	$p_{2-3} = 0,1058$
Минимальное время реакции, мс	АПИ	157,28	72	178,50	0,00	10	156,00	194,00	$p_{1-2} = 0,2415$
	НПИ	170,73	108	181,50	0,00	8	167,00	196,00	$p_{1-3} = 0,9726$
	ППИ	158,08	25	175,00	0,00	3	158,00	189,00	$p_{2-3} = 0,4390$
Максимальное время реакции, мс	АПИ	367,42	72	388,50	0,00	10	307,50	457,00	$p_{1-2} = 0,1971$
	НПИ	434,22	108	396,50	0,00	8	329,00	481,00	$p_{1-3} = 0,3198$
	ППИ	439,20	25	404,00	0,00	3	308,00	472,00	$p_{2-3} = 0,8095$

«Число пропущенных стимулов» у подростков с НПИ (1,23), чем в группе АПИ (1,94; $p = 0,033$).

Одним из важных параметров оптимального функционирования ЦНС, от которого зависит способность адаптироваться к условиям окружающей среды, является исходный уровень ее активации [15]. Он определяется показателем среднего времени ответной реакции и его среднеквадратичным отклонением.

Результаты сравнительного анализа уровней активации ЦНС, по данным ПЗМР, в группах подростков с различным онлайн-поведением приведены на *рисунке 1*.

У большинства подростков во всех группах регистрировался средний (третий) уровень активации ЦНС: в 1-й группе — у 52,1% (37/71), во 2-й группе — у 45,8% (49/107), в 3-й группе — у 41,7% (10/24) обследованных. Различия между сравниваемыми группами были статистически незначимыми.

Уровень безошибочности сенсомоторных реакций, оцениваемый по суммарному числу допущенных ошибок, связан с концентрацией внимания [16].

Структура уровней безошибочности в процессе выполнения ПЗМР у обследованных нами подростков представлена на *рисунке 2*.

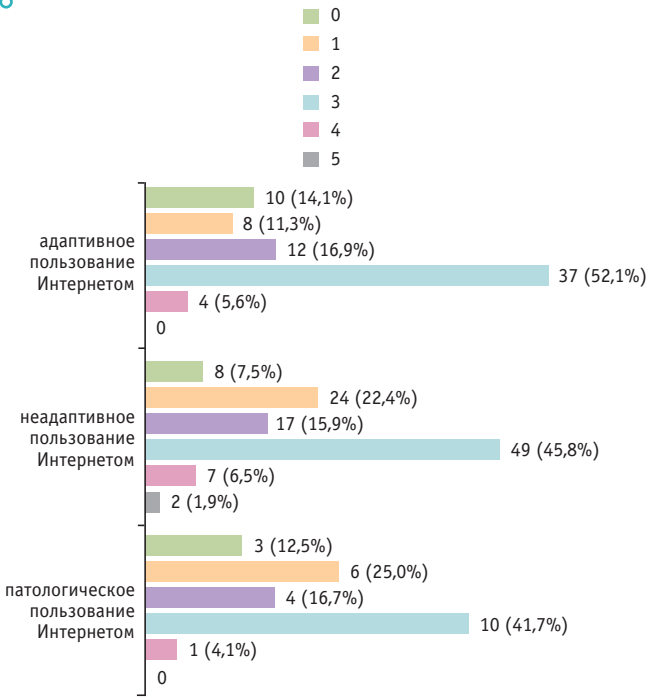
По результатам сравнительного анализа уровней безошибочности у подростков с различными видами онлайн-поведения, низкий уровень данного показателя, а следовательно, и связанная с ним низкая концентрация внимания, чаще (12,5%) имели место у подростков третьей группы (с ППИ), чем в группе с НПИ (1,9%, $p = 0,014$, $\chi^2 = 6,03$), а уровень безошибочности выше среднего — значительно реже (8,3 против 28%, $p = 0,0423$, $\chi^2 = 4,12$). По другим градациям уровня безошибочности различия между группами были статистически незначимыми.

Отсутствие статистически значимых различий между группами обследованных с АПИ и ППИ, вероятно, может быть связано с влиянием на функционирование ЦНС не только особенностей онлайн-поведения, но и многих других факторов (медико-биологических, психофизиологических, регуляторных, метаболических), в том числе предшествующих перенесенных инфекционных заболеваний ЦНС. Для понимания и объяснения причин отсутствия значимых различий по показателям ПЗМР между указанными группами требуется

Рис. 1. Уровни активации центральной нервной системы (ЦНС) (KL — класс активации ЦНС) у подростков с различными видами онлайн-поведения.

Примечание. Здесь и далее в рисунках: 0 — очень низкий, 1 — низкий, 2 — сниженный, 3 — средний, 4 — выше среднего, 5 — высокий

Fig. 1. Levels of the central nervous system activation (KL is the central nervous system activation class) in adolescents with various types of online behaviour. *Note.* Here and in the pictures: 0 — very low, 1 — low, 2 — reduced, 3 — average, 4 — above average, 5 — high



изучение перечисленных выше факторов с проведением их многофакторного анализа, что планируется сделать и представить в последующих наших публикациях.

В целом 94 (46,5%) из 202 подростков при выполнении ПЗМР продемонстрировали высокий уровень безошибочности реакций, 49 (24,3%) — выше среднего. У 22 (10,9%) уровень данного показателя был средним, у 9 (4,5%) — ниже среднего, у 7 (3,4%) — низкий, у 21 (10,4%) — очень низкий (см. рис. 2).

Особенности характеристик бысродействия при выполнении сенсомоторной пробы (ПЗМР) подростками сравниваемых групп показаны на рисунке 3.

Во всех группах преобладал средний (третий) уровень бысродействия, у подростков 3-й группы (с ППИ) чаще, чем в группах с АПИ и НПИ, регистрировался низкий уровень бысродействия (25% против 11,3 и 22,4%). Полученные данные по показателю бысродействия у подростков с ППИ указывают на преобладание у них процессов торможения в ЦНС, состояния утомления, что ведет к замедлению реагирования на стимулирующие воздействия. Однако статистически значимых различий между группами сравнения не было.

Уровень стабильности реакции, оцениваемый по среднеквадратичному отклонению времени реакции и зависящий от среднего времени реакции, указывает на устойчивость регуляторных механизмов и уравновешенность нервных процессов [20]. Низкие значения этого показателя свидетельствуют об уравновешенности нервных процессов, высокие — об их неуравновешенности. Неуравновешенность нервных процессов может привести к снижению концентрации и устойчивости внимания.

Данные, приведенные на рисунке 4, дают представление о структуре уровней стабильности реакции в процессе выполнения ПЗМР в группах подростков, различающихся по виду онлайн-поведения.

Анализ уровня стабильности реакции на зрительный стимул в группах подростков с различными видами онлайн-поведения показал, что у большинства из них имел место средний (третий) уровень стабильности реакции. Но следует

заметить, что в группе с интернет-зависимым поведением в большем проценте случаев отмечался низкий (первый) уровень стабильности реакции, что указывает на меньшую уравновешенность нервных процессов у таких подростков. Различия между сравниваемыми группами не достигали степени статистической значимости.

Рис. 3. Уровни бысродействия у подростков с различными видами онлайн-поведения

Fig. 3. Levels of speed in teenagers with various types of online behaviour

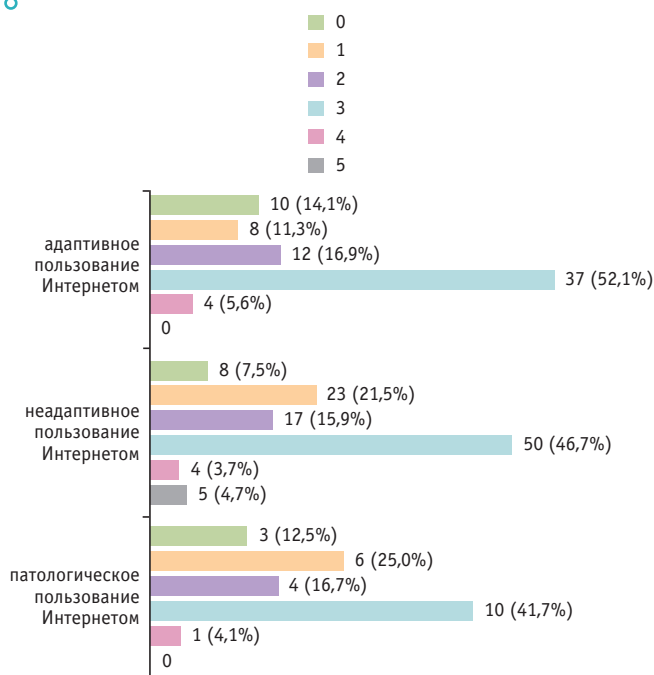


Рис. 4. Уровни стабильности реакций у подростков с различными видами онлайн-поведения

Fig. 4. Levels of reaction stability in teenagers with various types of online behaviour

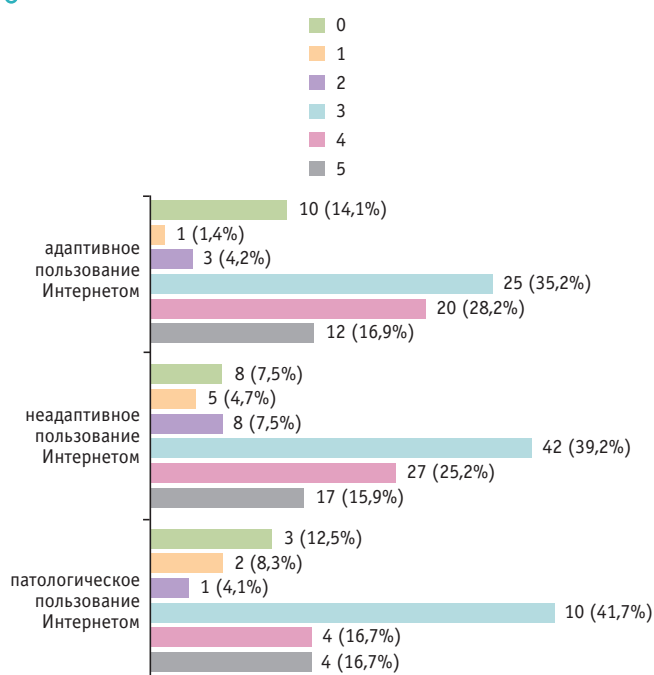
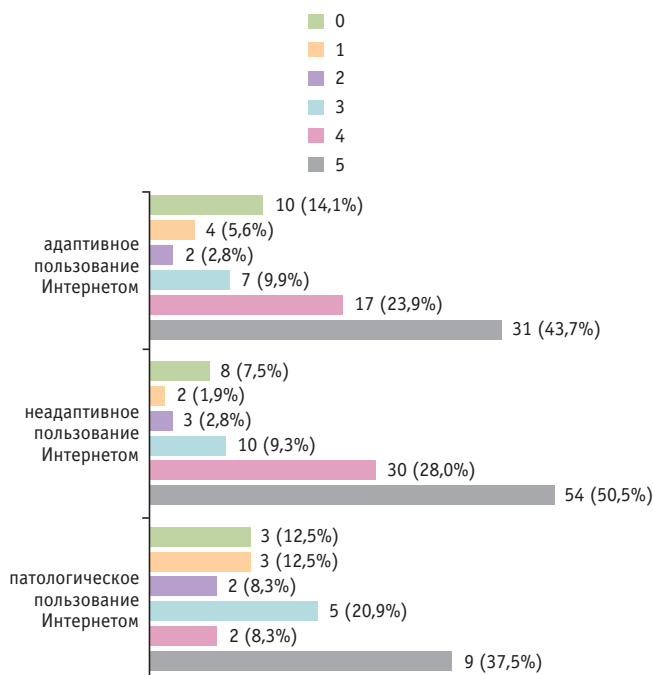


Рис. 2. Уровни безошибочности у подростков с различными видами онлайн-поведения

Fig. 2. Levels of accuracy in teenagers with various types of online behaviour



Функциональное состояние ЦНС зависит от уровня ее активации. Оптимальное функциональное состояние ЦНС соответствует высокому и выше среднего уровням активации ЦНС, удовлетворительное — среднему и ниже среднего, неудовлетворительное — низкому и очень низкому. Характеристика функционального состояния ЦНС, по данным ПМЗР, у подростков с различным онлайн-поведением представлена в таблице 2.

Оценка функционального состояния ЦНС подростков с различными видами онлайн-поведения позволила установить, что во всех группах у большинства участников оно было удовлетворительным. Выявленные различия между группами не достигали степени статистической значимости.

В то же время внутригрупповое сравнение особенностей функционального состояния ЦНС у подростков с одинаковым видом сетевого поведения показало наличие статистически значимых различий по структуре данного параметра во всех группах (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы отмечается заметный рост числа исследований, посвященных цифровой зависимости и ее негативному влиянию на структуру и функциональность человеческого мозга, причем наиболее часто во всех работах сообщается о большей уязвимости такой области мозга, как префронтальная доля. Серьезную озабоченность исследователей вызывает восприимчивость к формированию интернет-зависимости подростков, чья нейробиология развития делает их особенно склонными к проблемному использованию Интернета и современных электронных устройств, что потенциально может приводить к целому ряду последствий, начиная от невнимательности и когнитивных нарушений до снижения успеваемости и ухудшения психического и физического здоровья [21–23].

Очень важно найти ответы на фундаментальные вопросы, стоящие перед исследователями: каковы определяющие характеристики подростков с интернет-зависимостью,

какие области мозга страдают сильнее всего, характеризуются ли воздействия преимущественно функциональными или структурными изменениями? Систематическое решение этих вопросов имеет решающее значение для расшифровки основных механизмов, ведущих к функциональным и структурным изменениям в мозге подростков с интернет-зависимостью. Их понимание предоставит значимые доказательства, на которых можно основать разработку и реализацию эффективных вмешательств и профилактических мер против формирования аддиктивного поведения с учетом видов онлайн-деятельности [21].

Наличие функциональных изменений головного мозга обнаружено в проспективном исследовании J. Liu и соавт. (2016), в котором с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии изучалась функция мозга у 19 китайских студентов с зависимостью от компьютерных видеоигр и у 19 здоровых лиц контрольной группы. Все испытуемые получали стимулы в виде видеоигр в Интернете. На основании результатов обследования авторы пришли к выводу, что интернет-видеоигры активируют центры зрения, пространства, внимания и исполнения, расположенные в затылочной, височной, теменной и лобной извилинах. У лиц с игровой зависимостью отмечено нарушение функции головного мозга с гипофункцией кортикального слоя лобной области, у них наблюдалась латеральная активация правого полушария головного мозга [24]. Эти результаты согласуются с данными об изменениях в областях мозга, реагирующих на сигналы, о которых сообщается в работе S.S. Ma и соавт. (2019) [25].

По результатам нашего исследования, различия количественных показателей теста ПЗМР в группах сравнения были разнонаправленными и не имели статистической значимости. Исключением стали наиболее высокие средние значения показателя «Число пропущенных стимулов» у подростков с ППИ.

С момента создания баз данных PubMed, Embase, ClinicalTrial.gov и Web of Science до июля 2022 г. коллектив

Таблица 2. Функциональное состояние центральной нервной системы у подростков с различным онлайн-поведением

Table 2. Functional state of the central nervous system in teenagers with various types of online behaviour

Группа	Неудовлетворительное _а		Удовлетворительное _б		Оптимальное _с		Р
	п (%)	доверительный интервал, %	п (%)	доверительный интервал, %	п (%)	доверительный интервал, %	
Адаптивное пользование Интернетом (n = 71) ₁	18 (25,3)	16,7–36,6	49 (69,1)	57,5–78,6	4 (5,6)	2,2–13,6	p _{a-b} < 0,0001 p _{a-c} = 0,0012 p _{b-c} < 0,0001
Неадаптивное пользование Интернетом (n = 107) ₂	32 (29,9)	22,1–39,2	66 (61,7)	52,2–70,3	9 (8,4)	4,5–15,2	p _{a-b} < 0,0001 p _{a-c} = 0,0001 p _{b-c} < 0,0001
Патологическое пользование Интернетом (n = 24) ₃	9 (37,5)	21,2–57,3	14 (58,3)	38,8–75,5	1 (4,2)	0,7–20,2	p _{a-b} = 0,1486 p _{a-c} = 0,0045 p _{b-c} = 0,0001
Всего (n = 202)	59 (29,2)	23,4–35,8	129 (63,9)	57,0–70,2	14 (6,9)	4,2–11,3	p _{a-b} < 0,0001 p _{a-c} < 0,0001 p _{b-c} < 0,0001
p ₁₋₂	p = 0,5080, χ^2 = 0,44		p = 0,3165, χ^2 = 1,00		p = 0,4856, χ^2 = 0,49		–
p ₁₋₃	p = 0,2540, χ^2 = 1,30		p = 0,3385, χ^2 = 0,92		p = 0,7808, χ^2 = 0,08		–
p ₂₋₃	p = 0,4684, χ^2 = 0,53		p = 0,7611, χ^2 = 0,09		p = 0,4791, χ^2 = 0,50		–

исследователей систематически проводил в них поиск наблюдательных исследований, сравнивающих различия в объемах и активациях мозга между людьми, чрезмерно часто использующими смартфоны, и теми, у кого регулярно проводилась магнитно-резонансная томография. Продemonстрировано, что у чрезмерно часто использующих смартфон людей объем мозга меньше, чем у лиц контрольной группы ($g = -0,55$, $p < 0,001$), особенно в подкорковых областях ($p < 0,001$). При этом влияние смартфонов было более выраженным у подростков, чем у взрослых ($p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил значительную положительную связь между импульсивностью и уменьшением объема головного мозга. Результаты поиска продемонстрировали наличие потенциальной связи чрезмерно частого использования смартфонов с уменьшением объема мозга и изменением его активации [26].

В нашей работе у большинства подростков во всех группах сравнения регистрировался средний (третий) уровень активации ЦНС. Имеющиеся различия между результатами, вероятно, связаны с тем, что в наше исследование включены подростки с общей, генерализованной интернет-зависимостью, без выделения такой специфической формы ППИ, как проблемное использование компьютерных видеоигр, тогда как упомянутые выше авторы сделали акцент в своем исследовании именно на игровой интернет-зависимости.

Блокирующий контроль и обнаружение ошибок являются одними из наиболее развитых функций самоконтроля человека. Снижение концентрации внимания у подростков с интернет-зависимым поведением подтверждается и в других нейropsychологических исследованиях [20].

Уровень бысродействия, оцениваемый по среднему времени ответной реакции, показывает подвижность нервных процессов и быстроту реагирования, очень важные для выполнения работы в условиях, требующих экстренного переключения действий и быстрой поочередной смены возбудительного и тормозного процессов [20]. Согласно обзору В.Л. Ефимовой и О.А. Дружинина (2023), посвященному англоязычным исследованиям результативности тестов на время моторной реакции на зрительные и слуховые стимулы, время реакции является показателем скорости и эффективности психических процессов. Высокая подвижность нервных процессов способствует оптимальному течению адаптационных процессов, большей устойчивости к воздействию стрессорных факторов [20, 27].

По нашим данным, во всех сравниваемых группах преобладал средний уровень бысродействия, у подростков с ППИ чаще, чем в других группах, регистрировался низкий уровень бысродействия. И хотя установленные нами внутригрупповые различия не были статистически значимыми, полученные данные указывают на преобладание у подростков с ППИ процессов торможения в ЦНС, что замедляет реагирование на стимулирующие воздействия.

Сенсомоторные тесты используются также при изучении когнитивной гибкости. В исследовании Ё. Dumont и соавт. (2022) показано, что комбинация точности и скорости реакции в сенсомоторных тестах у школьников статистически значимо связана с высокой успеваемостью. Точность и время реакции становятся более эффективными с возрастом, обеспечивая когнитивную гибкость [28].

В работе J.N. Epstein и соавт. (2022) время простой сенсомоторной реакции определяли у 8916 детей 9–10 лет. Реакции у мальчиков оказались быстрее и стабильнее, чем у девочек [29]. Д. Демин и Л. Поскотинова (2022), обследо-

вавших 100 здоровых подростков 16–17 лет с минимальным риском интернет-аддикции (ИА) (I группа, 35%), выраженным риском ИА (II группа, 51%) и стабильным характером ИА (III группа, 14%), по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и вариабельности сердечного ритма, установили наибольшее увеличение мощности β 1-активности ЭЭГ в лобных, центральных и височных отделах мозга в I и II группах. У подростков с выраженным риском ИА вариабельность сердечного ритма сопровождается выраженной активацией систем головного мозга, тогда как у лиц со стабильным типом ИА проявляется наименьшая реактивность мозга, особенно в β 1-диапазоне ЭЭГ [30].

Выявлена связь между увеличением частоты просмотров экранных медиа и снижением микроструктурной целостности участков белого вещества мозга, связанных с речью и навыками грамотности. Чрезмерно частое использование экранных медиа уменьшает толщину кортикального слоя и тем самым преждевременно старит мозг [31, 32]. Известно, что проекции дофамина из вентральной покрышки (VTA) в прилежащее ядро (NAc) и из черной субстанции (SN) в дорсальное полосатое тело участвуют в аддикции. Однако относительно мало известно о влиянии этих цепей на расстройство, связанное с интернет-играми (IGD). В исследовании Р. Ван и соавт. (2019) предоставлены доказательства того, что функциональная и структурная связь пути VTA — NAc, а также функциональная связь пути VTA — mOFC участвуют в IGD. Эти результаты подтверждают, что IGD имеет сходство с другими зависимостями [33].

Показана связь между межиндивидуальными различиями во времени реакции (BP) и избирательными микроструктурными свойствами трактов белого вещества [34]. В настоящее время создан ряд компьютерных программ и онлайн-платформ, позволяющих оценивать BP. Как правило, тест на BP проводится путем представления испытуемому визуального стимула на мониторе компьютера и побуждения отреагировать на стимул (с помощью клавиатуры или компьютерной мыши) как можно быстрее. BP рассчитывается как интервал между предъявлением стимула и временем, записанным в результате механической реакции [27].

Как показали исследования, электромагнитное излучение мобильного телефона может оказать влияние на психофизиологические показатели, в частности сенсомоторные реакции, характеризующие функционирование слухового анализатора. В первую очередь это относится к параметрам простой слухомоторной реакции [35] и воспроизведения заданных ритмов. Однако нам удалось найти лишь единичные исследования взаимосвязи параметров сенсомоторных реакций (в том числе простой слухомоторной реакции) с особенностями сетевого поведения и использованием электронных гаджетов.

В обзоре W.R. Zhou и соавт. (2022) обобщены данные исследований, посвященных нейробиологическим коррелятам IGD, что в настоящее время является наиболее прямым подходом к анализу влияния цифровых технологий и Интернета на механизмы мозга. В своей работе авторы указывают, что исследования с визуализацией мозга у лиц с IGD в значительной степени подтверждают наличие нейробиологических изменений, характерных для других видов зависимостей, таких как активация областей мозга, связанных с вознаграждением; снижение активности в областях контроля импульсов и нарушение процесса принятия решений; ухудшение функциональных связей в сетях мозга, участвующих в когнитивном контроле, исполнительной функции, мотивации и вознаграждении. Кроме того, происходят

структурные изменения, преимущественно в виде уменьшения объема серого вещества и плотности белого вещества.

Авторы описывают результаты исследований, свидетельствующих о последствиях чрезмерного использования электронных гаджетов (в данном случае речь идет об игре в компьютерные игры), активизирующих многие области мозга, связанные с когнитивными, моторными и сенсорными функциями и не участвующие непосредственно в других формах зависимости [36].

В нашей работе у большинства участников имел место средний (третий) уровень стабильности реакции. Но следует заметить, что в группе с интернет-зависимым поведением чаще отмечался низкий (первый) уровень стабильности реакции, что указывает на меньшую уравновешенность нервных процессов у таких подростков.

Возможности профилактики и коррекции интернет-зависимости

Поскольку влияние на ЦНС, связанное с ППИ, может привести к развитию психосоматических заболеваний, необходим комплекс поведенческих и психотерапевтических методов, направленных на нормализацию биологических ритмов, физической активности, питания. Прежде всего подросткам нужны нормализация сна (минимум 7 ч), соблюдение правил гигиены сна, регулярные занятия физическими упражнениями, употребление здоровой пищи с целью обеспечения должного поступления витаминов и микроэлементов, ограничение потребления полуфабрикатов, фастфуда, которые содержат глутамат и аспарат [37].

Так как у подростков с ППИ выявлено снижение умственной работоспособности и когнитивной деятельности, концентрации и устойчивости внимания, им требуется медикаментозная коррекция с применением ноотропных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства обследованных нами подростков, независимо от особенностей их онлайн-поведения, функциональное состояние ЦНС оказалось удовлетворительным. Тем не менее среди подростков с ППИ (интернет-зависимостью) выявлена тенденция к ухудшению отдельных показателей сенсомоторного теста в сравнении с аналогичными показателями их сверстников с АПИ и НПИ, что проявляется снижением концентрации и устойчивости внимания (по уровню безошибочности и стабильности) и замедлением реакций (по уровню быстродействия).

Выявленные в настоящей работе особенности показателей ПЗМР у подростков с различными видами онлайн-поведения, вероятно, могут быть объяснены результатами исследования А. Weinstein и М. Lejoyeux [31], демонстрирующими наличие морфологических изменений в областях мозга, отвечающих за внимание, память, обработку слуховых, зрительных, сенсомоторных стимулов и сенсорно-моторную координацию, у подростков с игровой интернет-зависимостью, являющейся одной из специфических форм ППИ [29, 31].

В то же время важно подчеркнуть, что для корректного сопоставления результатов исследований различных авторов необходимы унифицированные подходы к организации и проведению таких исследований с использованием одинаковых морфофункциональных методов и методик в группах, сопоставимых по возрасту и полу, и с учетом этнической принадлежности.

Результаты нашей работы подтверждают актуальность проблемы ППИ и его влияния на здоровье в исследуемом онтогенетическом периоде, свидетельствуют о важности ее дальнейшего изучения для оптимизации профилактических и коррекционных мероприятий среди популяции подростков — пользователей Интернета.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Эверт Л.С. — написание текста рукописи, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Потупчик Т.В. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Костюченко Ю.Р. — сбор и обработка материала; Чудинова О.В. — сбор и обработка материала, редактирование статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Evert, L.S. — writing the text of the manuscript, editing the article, approving the manuscript for publication; Potupchik, T.V. — review of publications on the topic of the article, checking critical content; Kostyuchenko, Yu.R. — collection and processing of material; Chudinova, O.V. — collection and processing of material, editing the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». Информированное согласие дали все участники, включенные в исследование: получено согласие самих подростков 15–17 лет и родителей/опекунов подростков 12–14 лет, возможность исследования была согласована с администрацией учебных заведений.

The study was approved by the committee of biomedical ethic of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science. Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from each adolescent. Informed consent was given by all participants included in the study: the consent of adolescents aged 15–17 years and parents/guardians of adolescents aged 12–14 years was obtained, the possibility of the study was agreed upon with the administration of educational institutions.

Об авторах / About the authors

Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8353-3513. <https://orcid.org/0000-0003-1133-4447>. E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Эверт Лидия Семёновна / Evert, L.S. — д. м. н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4099-8973. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>. E-mail: lidia_evert@mail.ru

Костюченко Юлия Ринатовна / Kostyuchenko, Yu.R. — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-2064. <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>. E-mail: axmeldinova@mail.ru

Чудинова Ольга Владимировна / Chudinova, O.V. — к. б. н., доцент, заведующая кафедрой общепрофессиональных дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, пр-т Ленина, д. 90. eLIBRARY.RU SPIN: 3600-8445. <https://orcid.org/0000-0003-2659-1593>. E-mail: chudinova_olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Шибанова Н.С., Бахшиева С.А. и др. Ассоциации психосоматических расстройств с различными видами онлайн-поведения у подростков центральной Сибири (на примере г. Красноярск). В кн.: Ходакова Н.П., ред. Вопросы современной науки: коллективная научная монография. М.: Интернаука; 2019: 46. Evert L.S., Potupchik T.V., Shibanova N.S., Bakhshieva S.A. et al. Associations of psychosomatic disorders with various types of online behavior in adolescents in Central Siberia (on the example of Krasnoyarsk). In: Khodakov N.P., ed. Questions of modern science: collection scientific monography. M.: Internauka; 2019: 46. (in Russian)
2. Yoo J.H., Chun J.W., Choi M.R., Cho H. et al. Caudate nucleus volume mediates the link between glutamatergic neurotransmission and problematic smartphone use in youth. *J. Behav. Addict.* 2021;10(2):338–46. DOI: 10.1556/2006.2021.00024
3. Cho I.H., Yoo J.H., Chun J.W., Cho H. et al. Reduced volume of a brainstem substructure in adolescents with problematic smartphone use. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak.* 2021;32(4): 137–43. DOI: 10.5765/jkacap.210007
4. Ko M., Chi S.H., Lee J.H., Suh S.I. et al. Altered functional connectivity of the nucleus accumbens and amygdala in cyber addiction: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2023;21(2):304–12. DOI: 10.9758/cpn.2023.21.2.304
5. Marciano L., Camerini A.L., Morese R. The developing brain in the digital era: a scoping review of structural and functional correlates of screen time in adolescence. *Front. Psychol.* 2021;12:671817. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.671817
6. Qin K., Zhang F., Chen T., Li L. et al. Shared gray matter alterations in individuals with diverse behavioral addictions: a voxel-wise meta-analysis. *J. Behav. Addict.* 2020;9(1):44–57. DOI: 10.1556/2006.2020.00006
7. Lin H.M., Chang Y.T., Chen M.H., Liu S.T. et al. Structural and functional neural correlates in individuals with excessive smartphone use: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(23):16277. DOI: 10.3390/ijerph192316277
8. Schettler L., Thomasius R., Paschke K. Neural correlates of problematic gaming in adolescents: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Addict. Biol.* 2022;27(1):e13093. DOI: 10.1111/adb.13093
9. Hwang H., Hong J., Kim S.M., Han D.H. The correlation between family relationships and brain activity within the reward circuit in adolescents with Internet gaming disorder. *Sci. Rep.* 2020;10(1):9951. DOI: 10.1038/s41598-020-66535-3
10. Pyeon A., Choi J., Cho H., Kim J.Y. et al. Altered connectivity in the right inferior frontal gyrus associated with self-control in adolescents exhibiting problematic smartphone use: a fMRI study. *J. Behav. Addict.* 2021;10(4):1048–60. DOI: 10.1556/2006.2021.00085
11. Kwak K.H., Hwang H.C., Kim S.M., Han D.H. Comparison of behavioral changes and brain activity between adolescents with internet gaming disorder and student pro-gamers. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(2):441. DOI: 10.3390/ijerph17020441
12. Farchakh Y., Haddad C., Sacre H., Obeid S. et al. Video gaming addiction and its association with memory, attention and learning skills in Lebanese children. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2020;14(1):46. DOI: 10.1186/s13034-020-00353-3
13. Li Q., Wang Y., Yang Z., Dai W. et al. Dysfunctional cognitive control and reward processing in adolescents with Internet gaming disorder. *Psychophysiology.* 2020;57(2):e13469. DOI: 10.1111/psyp.13469
14. Семёнова Н.Б., Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Зайцева О.И. и др. Распространенность интернет-зависимости у подростков Центральной Сибири. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2020;64(1):36–44. Semenova N.B., Tereshchenko S.Yu., Evert L.S., Zaitseva O.I. et al. Prevalence of Internet addiction among adolescents of Central Siberia. *Health Care of the Russian Federation.* 2020;64(1):36–44. (in Russian). DOI: 10.18821/0044-197X-2020-64-1-36-44
15. Шутова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС. *Вестник Тамбовского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2013;18(5–3):2831–40. Shutova S.V., Muravyeva I.V. Sensorimotor reactions as characteristics of functional state of CNS. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences.* 2013;18(5):2831–40. (in Russian)
16. Нехорошкова А.Н., Грибанова А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях (обзор). *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки.* 2015;1:38–48. Nekhoroshkova A.N., Gribanova A.V., Deputat I.S. Sensorimotor reactions in psychophysiological studies (review). *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences.* 2015;1:38–48. (in Russian)
17. Durkee T., Carli V., Floderus B., Wasserman C. et al. Pathological Internet use and risk-behaviours among European adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016;13(3):294. DOI: 10.3390/ijerph13030294
18. Малыгин В.Л., Феклисов К.А. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: учебное пособие. М.; 2011. 33 с. Malygin V.L., Feklisov K.A. Internet-dependent behavior. *Diagnostic criteria and methods: textbook.* M.; 2011. 33 p. (in Russian)
19. Chen S.-H., Weng L.-J., Su Y.-J., Wu H.-M. et al. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chinese J. Psychology.* 2003;45(3):279–94. DOI: 10.1037/t44491-000
20. Николаева Е.Н., Гуляева Н.А., Колосова О.Н. Оценка функционального состояния ЦНС по параметрам зрительно-моторной реакции у подростков. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20(9):32–6. Nikolaeva E.N., Gulyaeva N.A., Kolosova O.N. Evaluation of the functional state of the central nervous system on parameters of visual-motor reactions in adolescents. *Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium.* 2018;20(9):32–6. (in Russian)
21. Keya D., Shen Y., Liu Q., Li H. The effects of digital addiction on brain function and structure of children and adolescents: a scoping review. *Healthcare.* 2024;12(1):15. DOI: 10.3390/healthcare12010015
22. Гришкевич Н.Ю., Эверт Л.С., Бахшиева С.А., Костюченко Ю.Р. Коморбидные ассоциации рецидивирующих цефалгий у подростков сельского населения Хакасии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;3:51–9. Grishkevich N.Yu., Evert L.S., Bakhshieva S.A., Kostyuchenko Yu.R. Comorbid associations of recurrent cephalgias in rural adolescents of Khakassia. *Siberian Medical Review.* 2023;3:51–9. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2023-3-51-59
23. Mavrenkova P., Pankova N., Lebedeva M., Karganov M. Features of psychomotor coordination in adolescents with neuropsychiatric pathology enrolled in a standard educational program. *Brain Sci.* 2022;12(2):245. DOI: 10.3390/brainsci12020245.6
24. Liu J., Li W., Zhou S., Zhang L. et al. Functional characteristics of the brain in college students with Internet gaming disorder. *Brain Imag. Behav.* 2016;10(1):60–7. DOI: 10.1007/s11682-015-9364-x
25. Ma S.S., Worhunsky P.D., Xu J.S., Yip S.W. et al. Alterations in functional networks during cue-reactivity in Internet

- gaming disorder. *J. Behav. Addict.* 2019;8(2):277–87. DOI: 10.1556/2006.8.2019.25
26. Lin H.M., Chang Y.T., Chen M.H., Liu S.T. et al. Structural and functional neural correlates in individuals with excessive smartphone use: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Resand. Public Health.* 2022;19(23):16277. DOI: 10.3390/ijerph192316277
 27. Ефимова В.Л., Дружинин О.А. Время сенсомоторной реакции и когнитивные способности (обзор зарубежных исследований). *Комплексные исследования детства.* 2023;5(1):58–63. Efimova V.L., Druzhinin O.A. Sensorimotor reaction time and cognition: foreign literature review. *Comprehensive Child Studies.* 2023;5(1):58–63. (in Russian). DOI: 10.33910/2687-0223-2023-5-1-58-63
 28. Dumont É., Castellanos-Ryan N., Parent S., Jacques S. et al. Transactional longitudinal relations between accuracy and reaction time on a measure of cognitive flexibility at 5, 6, and 7 years of age. *Dev. Sci.* 2022;25(5):e13254. DOI: 10.1111/desc.13254
 29. Epstein J.N., Karalunas S.L., Tamm L., Dudley J.A. et al. Examining reaction time variability on the stop-signal task in the ABCD study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2022;29(5):492–502. DOI: 10.1017/S155617722000431
 30. Demin D., Poskotinova L. Neurophysiologic reactions during heart rate variability biofeedback session in adolescents with different risk of Internet addiction. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(5):2759. DOI: 10.3390/ijerph19052759
 31. Weinstein A., Lejoyeux M. Neurobiological mechanisms underlying internet gaming disorder. *Dialog. Clin. Neurosci.* 2020;22(2): 113–26. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.2/aweinstein
 32. Hutton J.S., Dudley J., Horowitz-Kraus T., DeWitt T. et al. Associations between screen-based media use and brain white matter integrity in preschool-aged children. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):e193869. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3869
 33. Wang R., Li M., Zhao M., Yu D. et al. Internet gaming disorder: deficits in functional and structural connectivity in the ventral tegmental area-accumbens pathway. *Brain Imag. Behav.* 2019;13(4): 1172–81. DOI: 10.1007/s11682-018-9929-6
 34. Lee J.H., Lee T.L., Kang N. Transcranial direct current stimulation decreased cognition-related reaction time in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Revs.* 2021;70:101377. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101377
 35. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Психофизиологические показатели детей-пользователей мобильной связью. Современное состояние проблемы. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011;51(5):611–16. Khorseva N.I., Grigoriev Yu.G., Gorbunova N.V. Psychophysiological indicators of children who use mobile communications. The current state of the problem. *Radiation Biology. Radioecology.* 2011;51(5):611–16. (in Russian)
 36. Zhou W.R., Wang Y.M., Wang M., Wang Z.L. et al. Connectome-based prediction of craving for gaming in internet gaming disorder. *Addict. Biol.* 2022;27(1):e13076. DOI: 10.1111/adb.13076
 37. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Блинов Д.В., Бугорский Е.В. и др. Стресс у детей и подростков: причины и последствия, лечение и профилактика. Клиническое руководство. СПб. — М.; 2022. 90 с. Akarachkova E.S., Baydauletova A.I., Blinov D.V., Bugorsky E.V. et al. Stress in children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention. *Clinical guidance.* SPb. — M.; 2022. 90 p. (in Russian)
 38. Зыков В.П., Комарова И.Б. Возможность использования аминифенилмасляной кислоты в практике детского невролога. *Русский медицинский журнал.* 2013;24:1166–8. Zykov V.P., Komarova I.B. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *Russian Medical Journal.* 2013;24:1166–8. (in Russian)
 39. Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Старикова Н.А. Качественные и количественные особенности взаимодействия Пантогама и Пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):39–43. Kovalyov G.I., Firstova Yu.Yu., Abaimov D.A., Starikova N.A. Pantogam and Pantogam active: qualitative and quantitative features of the interaction with neurotransmitter receptors in vitro. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(3):39–43. (in Russian) 

Поступила / Received: 29.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 05.06.2024

Санаторная реабилитация детей школьного возраста с постковидным астеническим синдромом

Е.И. Виноградов¹, Н.В. Селянина¹✉, В.Г. Злотникова², О.Н. Сумливая¹

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение влияния санаторных реабилитационных факторов на выраженность астенических проявлений постковидного синдрома у детей школьного возраста.

Дизайн. Нерандомизированное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 60 детей в возрасте 8–13 лет с астеническими проявлениями постковидного синдрома, 20 здоровых детей выступили в качестве группы контроля. Реабилитация проводилась на базе санатория «Светлана» (подразделение Краевой клинической больницы, г. Пермь). До и после лечения у всех детей проведены сбор жалоб и анамнеза, обследование соматического и неврологического статуса. Выраженность астении определяли по многомерной шкале усталости, функциональный статус — по шкале функционального статуса после перенесенного COVID-19, вегетативные проявления констатировали при помощи опросника и схемы А.М. Вейна. Уровень моноцитарного хемотаксического протеина 1 в слюне определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей, перенесших COVID-19, констатировали повышенный уровень астении по субшкале общей слабости — 81,22 [50,0; 100,0] балла ($p = 0,02$ по сравнению со значением группы контроля), сопряженный с вегетативными расстройствами, и содержание моноцитарного хемотаксического протеина 1 в слюне (18,0 [12,5; 29,7] пг/мл) было выше, чем в группе контроля (16,35 [11,00; 22,60] пг/мл; $p = 0,012$). После реабилитационных мероприятий с использованием санаторных факторов отмечено значимое снижение выраженности астении — 87,18 [75,0; 100,0] ($p = 0,02$), уменьшились проявления вегетативной дисфункции и класс функционального статуса с 1,74 [1,0; 3,0] до 0,77 [0; 1,0] ($p = 0,02$), повысился уровень слюнного моноцитарного хемотаксического протеина 1 до 23,1 [13,7; 43,7] пг/мл ($p = 0,04$). Изменение его количественного содержания сопряжено со смягчением клинических проявлений постковидного синдрома, поэтому повышение уровня данного протеина следует рассматривать как положительную динамику.

Заключение. Постковидный синдром у детей школьного возраста проявляется астеническими и вегетативными расстройствами. Реабилитационные санаторные факторы оказывают благоприятное влияние на клинические проявления постострого синдрома, а также на концентрацию слюнного моноцитарного хемотаксического протеина 1.

Ключевые слова: постковидный синдром, астения, дети, моноцитарный хемотаксический протеин, реабилитация.

Для цитирования: Виноградов Е.И., Селянина Н.В., Злотникова В.Г., Сумливая О.Н. Санаторная реабилитация детей школьного возраста с постковидным астеническим синдромом. Доктор.Ру. 2024;23(6):46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-46-51

Sanatorium Rehabilitation of post-COVID Asthenic Syndrome in School-Age Children

E.I. Vinogradov¹, N.V. Selyanina¹✉, V.G. Zlotnikova², O.N. Sumlivaya¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26 Petopavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614000

² Regional Children's Clinical Hospital; 14 Tantzorova Str., Perm, Russian Federation 614109

ABSTRACT

Aim. To study the effects of sanatory rehabilitation factors for the intensity of asthenic manifestations of post-COVID syndrome in school-aged children.

Design. A non-randomized controlled study was conducted.

Materials and methods. We examined 60 children aged 8 to 13 years old with asthenic manifestations of post-COVID syndrome; 20 healthy children were used as controls. Rehabilitation was organized at Svetlana health camp (a branch of the Territorial Clinical Hospital, Perm). All children shared their complaints and medical history as well as had their somatic and neurological status checked before and after rehabilitation. The degree of asthenia was determined using the Multidimensional Fatigue Scale; the functional status was evaluated using the functional status scale for post-COVID-19 patients; vegetative manifestations were recorded in a questionnaire and a pattern developed by A. M. Wein. Saliva levels of monocytic chemotactic protein-1 were determined with ELISA.

Results. Children with past COVID-19 demonstrated a higher level of asthenia seen on the fatigue sub-scale — 81.22 [50.0; 100.0] points ($p = 0.02$ vs. controls), together with vegetative disorders; and saliva levels of monocytic chemotactic protein-1 (18.0 [12.5; 29.7] pg/mL) were higher than in controls (16.35 [11.00; 22.60] pg/mL; $p = 0.012$). After rehabilitation in a health camp, the intensity of asthenia decreased to 87.18 [75.0; 100.0] ($p = 0.02$), vegetative dysfunction improved, and functional status class changed from 1.74 [1.0; 3.0] to 0.77 [0; 1.0] ($p = 0.02$); saliva levels of monocytic chemotactic protein-1 increased to 23.1 [13.7; 43.7] pg/mL ($p = 0.04$). Quantitative changes are associated with improved clinical manifestations of post-COVID syndrome; therefore, elevated levels of this protein are a positive change.

Conclusion. Post-COVID syndrome in school-aged children manifested with asthenic and vegetative disorders. Rehabilitation sanatory factors have favourable effect on the clinical manifestations of post-COVID syndrome, as well as the saliva concentration of monocytic chemotactic protein.

Keywords: post-Covid syndrome, asthenia, children, monocyte chemotactic protein, rehabilitation.

✉ Селянина Наталия Васильевна / Selyanina, N.V. — E-mail: nselyanina@mail.ru

For citation: Vinogradov E.I., Selyanina N.V., Zlotnikova V.G., Sumlivaya O.N. Sanatorium rehabilitation of post-COVID asthenic syndrome in school-age children. Doctor.Ru. 2024;23(6):46–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-46-51

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это мульти-системное заболевание, в основе которого лежит длительная иммунная дисрегуляция. Дети и подростки чаще переносят COVID-19 в бессимптомной и легкой формах, тяжелые формы встречаются редко [1]. При этом люди всех возрастных групп, перенесшие COVID-19, сталкиваются с риском долгосрочных последствий. Астения, одышка, мышечная слабость и эмоциональные нарушения входят в число наиболее частых симптомов, о которых сообщают пациенты с COVID-19 после выписки [2]. К тому же у значительного числа людей, перенесших даже легкую форму COVID-19, наблюдаются длительные симптомы, влияющие на качество жизни и функциональный статус [3].

В возникновении астении предполагается участие как дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса, так и иммунологических механизмов [4]. Наибольший интерес в этой связи представляет подтвержденная гипотеза иммунной дисрегуляции, в основе которой лежит длительная гиперпродукция провоспалительных факторов, к которым относятся моноцитарный хемотаксический протеин 1 (МХП-1), семейство интерлейкинов 2, 4, 6, 7, 10, интерферон γ , нейротрофический фактор мозга, фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли, субстанция Р, рецептор С-С-хемокинов 2 и др. [5]. Необходимо также напомнить, что воспалительные реакции у детей отличаются от таковых у взрослых более низким количественным содержанием противовоспалительных цитокинов в биологических жидкостях, в частности в сыворотке крови, а с возрастом их концентрация увеличивается [6].

МХП-1 является одним из главных воспалительных белков, уровень которого повышается при COVID-19, нейродегенеративных заболеваниях, сахарном диабете, эпилепсии, черепно-мозговой травме, аутоиммунных заболеваниях, синдроме обструктивного апноэ сна, стоматологических заболеваниях и депрессии [7–9]. Данный белок относится к группе β -хемокинов и является фактором хемотаксиса моноцитов, обеспечивает контроль транспорта клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления [10, 11]. Данные литературы показывают, что во время острого периода COVID-19 гуморальный уровень МХП-1 повышается в ответ на рекрутирование клеток, инфильтрацию и повреждение легких, что может являться неблагоприятным прогностическим фактором тяжести течения заболевания [12, 13]. Так, С. Huang и соавт. отметили, что у взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сыворотке крови наблюдались высокие уровни МХП-1, ассоциированные в дальнейшем с неблагоприятным (и даже смертельным) исходом заболевания [14].

В детском возрасте распространенность симптомов постковидного синдрома варьирует от 15 до 47%. Часто астения у детей сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке, даже после незначительной активности, что обычно не позволяет ребенку заниматься некоторыми видами спорта. Часто отмечаются головная боль, желудочно-кишечные проблемы (тошнота с рвотой или без нее, боль в животе), кожная сыпь, артралгии и мышечные боли, длительные изменения обоняния и вкуса. В совокупности эти симптомы оказывают негативное влияние на повседневную жизнь ребенка: ухудшаются успеваемость в школе, социальная активность, замедляется возвращение к занятиям спортом [15].

Особое место в системе реабилитационных мероприятий при астеническом синдроме занимают санаторно-курортные факторы. На данный момент физиологическое обоснование и практическое применение в лечении пациентов с астеническим синдромом нашли гипербарическая оксигенация, лечебная физкультура, гипоксическая терапия, климато- и бальнеотерапия. При этом не существует определенных рекомендаций по реабилитации данного постковидного состояния, особенно в детском возрасте. В настоящее время в руководствах и позиционных документах [16, 17] предлагается неотложная и долгосрочная реабилитация. Однако эти рекомендации основаны только на консенсусе экспертов без доказательств, полученных из специальных исследований, оценивающих благотворное влияние стационарной или амбулаторной реабилитации на пациентов, страдающих от долгосрочных нарушений здоровья после COVID-19. В основе реабилитации после COVID-19 должен лежать мультидисциплинарный подход, который решает медицинские, психосоциальные и когнитивные проблемы с целью улучшения общего функционирования и участия пациентов в повседневных задачах, физической активности и учебе.

Одними из доступных немедикаментозных (что очень важно для детей) методов реабилитации являются физиотерапия, лечебная физкультура, различные виды массажа, водолечение.

Целью данного исследования стало изучение влияния санаторных реабилитационных факторов на выраженность астенических проявлений постковидного синдрома у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательская работа проведена на базе санатория пульмонологического профиля «Светлана» Пермской краевой детской клинической больницы. Обследованы 80 детей (60 — основная группа, дети, поступившие в санаторий с постковидными астеническими проявлениями для реабилитации; 20 — контрольная группа, в которую вошли практически здоровые дети, не болевшие COVID-19). В основной группе было 32 мальчика и 28 девочек, возраст — 11,5 [9,0; 13,0] года. В группе контроля обследованы 9 девочек и 11 мальчиков в возрасте 9,5 [8,0; 11,0] года. Из анамнеза известно, что все дети основной группы находились в постостром периоде COVID-19 спустя 3 [2,0; 4,5] мес после острого периода, который протекал в относительно легкой форме и лечился амбулаторно.

Критерии включения в основную группу:

- возраст 8–13 лет, перенесенный COVID-19 (подтверждение положительной полимеразной цепной реакцией назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 и/или положительные антитела G, определенные методом иммуноферментного анализа);
- проявления астенического синдрома.

Критерии включения в исследование:

- отсутствие соматических и неврологических заболеваний, в том числе заболеваний полости рта;
- предоставление родителем письменного согласия на исследование.

Критерии исключения:

- неврологическая очаговая симптоматика;
- сопутствующие заболевания: аутоиммунные болезни; заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией; заболевания мочевыделительной системы,

бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ сна, стоматологические заболевания (периодонтит, гингивит, стоматит, кариес).

Родители пациентов были информированы о целях и методологии проводимого обследования и подписали согласие на участие детей в исследовании. Протокол исследования № 7 от 05.07.2022 одобрен локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

В исследуемых когортах детей проводили сбор жалоб и анамнеза, оценивали неврологический и соматический статусы. Выраженность астении определяли с помощью многомерной шкалы усталости (Multidimensional Fatigue Scale — MFS), функциональный статус — с помощью шкалы функционального статуса после перенесенного COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status Scale — PCFS), вегетативные проявления — при помощи опросника и схемы А.М. Вейна.

Уровень МХП-1 в слюне определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием специализированных стандартных тест-систем (МСР-1-ИФА-БЕСТ (А-8782), серия 21, «Вектор-Бест»).

Реабилитация детей с постковидным синдромом проводилась в условиях санатория «Светлана» (г. Пермь) в течение 21 дня с использованием комплекса физических и природных факторов, таких как дозированная нормобарическая гипокситерапия («Горный воздух»), галоингаляции, аэрофитотерапия, лечение электромагнитным полем «Инфита».

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Непараметрические показатели оценивали при помощи U-критерия Манна — Уитни, для сравнения парных случаев использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном осмотре пациенты, перенесшие COVID-19 (и/или их родители), предъявляли следующие жалобы: общая слабость, вялость ($n = 60$), плохая переносимость холода, жары, духоты ($n = 56$), ухудшение самочувствия при смене погоды ($n = 54$); потливость кистей, стоп ($n = 52$); головные боли смешанного типа ($n = 46$); перепады настроения ($n = 45$); снижение толерантности к физической нагрузке ($n = 42$), лабильность пульса, артериального давления ($n = 38$). Реже встречались изменение обоняния, вкуса ($n = 29$); нарушения сна ($n = 23$), снижение концентрации и внимания ($n = 20$). К единичным жалобам относились боли в животе, одышка инспираторного типа и выпадение волос по типу гнездной алопеции, ощущение неудовлетворенности вдохом. В конт-

рольной группе астенические явления встречались только у 4 детей, еще реже отмечались головные боли напряженного типа ($n = 3$), плохая переносимость холода и жары ($n = 3$), перепады настроения ($n = 2$).

При осмотре в группе детей, перенесших COVID-19, выявлены гипергидроз ладоней и стоп ($n = 34$), бледность кожных покровов ($n = 23$), лабильность пульса и артериального давления ($n = 19$), болезненность при пальпации мышц воротниковой зоны ($n = 19$). При неврологическом осмотре детей основной и контрольной групп менингеальная и очаговая симптоматика не обнаружена.

При оценке выраженности астении по шкале MFS средний показатель у детей, перенесших COVID-19, составил 81,22 [69,4; 100,0] балла (при норме 100 баллов), в контрольной группе — 84,4 [76,5; 93,3] балла без значимой разницы между ними. Показатели субшкал MFS также были ниже, чем в контрольной группе, при этом существенная разница отмечена лишь по субшкале общей слабости — 81,22 [50,0; 100,0] балла у пациентов, перенесших COVID-19, и 88,87 [80,0; 100,0] балла в контрольной группе ($p = 0,023$).

Выраженность вегетативной дисфункции по опроснику (16,75 [14,5; 21,0] балла) и схеме (25,05 [15,0; 35,0] балла) А.М. Вейна оказалась несколько выше у пациентов с постковидным синдромом, однако различие было незначимым.

Показатель шкалы функционального статуса после COVID-19 в основной группе до лечения соответствовал 1,74 [1,0; 3,0] классу (в норме 0 класс). В группе контроля данная шкала не использовалась.

Концентрация МХП-1 у детей, перенесших COVID-19, оказалась значительно ($p = 0,012$) выше, чем в группе контроля: 18,0 [12,5; 27,9] против 16,35 [11,00; 22,60] пг/мл.

Проведя корреляционный анализ всех изучаемых показателей, мы выявили, что общий показатель шкалы MFS в группе детей, перенесших COVID-19, имеет обратную линейную зависимость от данных шкалы функционального статуса ($R_s = -0,41$; $p = 0,001$), опросника ($R_s = -0,49$; $p = 0,001$) и схемы А.М. Вейна ($R_s = -0,48$; $p = 0,000$). Не отмечена связь общего показателя шкалы MFS с уровнем МХП-1, возрастом и полом обследованных. Анализируя субшкалу общей слабости в структуре MFS, мы также отметили обратную корреляцию с показателями PCFS ($R_s = -0,46$; $p = 0,002$), опросника ($R_s = -0,50$; $p = 0,000$) и схемы ($R_s = -0,51$; $p = 0,006$) А.М. Вейна; при этом также не отмечена корреляция с уровнем МХП-1 ($p = 0,32$), возрастом ($p = 0,05$) и полом ($p = 0,34$). Нарушения сна коррелировали со всеми показателями, кроме содержания МХП-1, пола и возраста. Когнитивные нарушения были ассоциированы только с выраженностью вегетативных проявлений (табл. 1).

Таблица 1. Ассоциации показателей Multidimensional Fatigue Scale (баллы) с изучаемыми параметрами, ранговые корреляции Спирмена (R_s)

Table 1. Association between Multidimensional Fatigue Scale parameters (points) and examined parameters, Spearman's rank correlation (R_s)

Параметр	Общая слабость	Когнитивные нарушения	Нарушения сна	Общий показатель
Post-COVID-19 Functional Status Scale (функциональный класс)	-0,46 ($p = 0,002$)	-0,20 ($p = 0,059$)	-0,25 ($p = 0,023$)	-0,41 ($p = 0,001$)
Опросник А.М. Вейна	-0,50 ($p = 0,001$)	-0,25 ($p = 0,045$)	-0,35 ($p = 0,034$)	-0,49 ($p = 0,001$)
Схема А.М. Вейна	-0,51 ($p = 0,001$)	-0,36 ($p = 0,022$)	-0,33 ($p = 0,012$)	-0,48 ($p = 0,000$)
Моноцитарный хемотаксический протеин 1	0,22 ($p = 0,052$)	0,007 ($p = 0,074$)	0,13 ($p = 0,056$)	0,16 ($p = 0,08$)
Возраст	0,007 ($p = 0,069$)	0,05 ($p = 0,062$)	0,01 ($p = 0,066$)	0,04 ($p = 0,95$)
Пол	-0,12 ($p = 0,101$)	0,15 ($p = 0,078$)	0,01 ($p = 0,095$)	-0,02 ($p = 0,82$)

При проведении корреляционного анализа показателей вегетативных шкал и результатов применения остальных инструментов оценки мы отметили, что объективная и субъективная вегетативная дисфункция оказывала влияние на астенические симптомы, когнитивные проявления, нарушение сна в структуре MFS, а также на общий показатель MFS. Выраженность объективной и субъективной дисфункции также была ассоциирована с классом функционального статуса с высокой степенью обратной корреляционной зависимости. При изучении предполагаемой связи уровня МХП-1 с клиническими проявлениями постострого ковидного синдрома у детей выявлена обратная корреляция с количеством баллов, полученных по опроснику и схеме А.М. Вейна (табл. 2).

Функциональный статус после перенесенного COVID-19 находился в прямой линейной зависимости с балльной оценкой по схеме и опроснику А.М. Вейна, общим показателем MFS, диссомническими и когнитивными нарушениями, однако не отмечена связь с возрастом ($R_s = -0,30$, $p = 0,073$), полом ($R_s = 0,45$, $p = 0,51$) и уровнем МХП-1 ($R_s = -0,30$, $p = 0,058$).

После проведенного лечения у детей основной группы уменьшились жалобы астенического характера ($n = 25$), снизились частота и выраженность цефалгии ($n = 28$), метеозависимость ($n = 32$), повысилась толерантность к физической нагрузке ($n = 29$), улучшились эмоциональный фон ($n = 20$), концентрация внимания ($n = 13$). При этом нарушения обоняния и сна, кожно-трофические изменения остались без динамики.

Общий показатель шкалы астении MFS после реабилитационных мероприятий повысился до 89,40 [81,9; 100,0] балла, отличие от исходного значения по критерию Вилкоксона было статистически значимым. Показатели субшкал также существенно улучшились (табл. 3, рис.).

Рис. Показатели опросника Multidimensional Fatigue Scale до и после курса реабилитации, баллы
Fig. Multidimensional Fatigue Scale points before and after rehabilitation, points



Показатели субъективной и объективной оценки вегетативной дисфункции значительно уменьшились — до 9,71 [0,0; 16,0] и 14,67 [5,0; 23,0] балла соответственно (табл. 4).

Функциональный статус в динамике также достоверно улучшился и соответствовал 0,77 [0,0; 1,0] классу ($p = 0,02$).

Таблица 2. Ассоциации выраженности вегетативной дисфункции с показателями изучаемых шкал, ранговые корреляции Спирмена (R_s)

Table 2. Association between the degree of vegetative dysfunction and points on the scales, Spearman's rank correlation (R_s)

Параметр	Схема А.М. Вейна	Опросник А.М. Вейна
Общая слабость по Multidimensional Fatigue Scale (MFS)	-0,51 ($p = 0,001$)	-0,50 ($p = 0,001$)
Нарушения сна по MFS	-0,33 ($p = 0,012$)	-0,35 ($p = 0,034$)
Когнитивные нарушения по MFS	-0,26 ($p = 0,022$)	-0,25 ($p = 0,022$)
Общий показатель MFS	-0,48 ($p = 0,000$)	-0,49 ($p = 0,001$)
Post-COVID-19 Functional Status Scale (функциональный класс)	0,90 ($p = 0,004$)	0,93 ($p = 0,003$)
Моноцитарный хемотаксический протеин 1	-0,30 ($p = 0,02$)	-0,28 ($p = 0,01$)
Пол	0,17 ($p = 0,34$)	0,15 ($p = 0,43$)
Возраст	0,05 ($p = 0,36$)	0,04 ($p = 0,44$)

Таблица 3. Динамика выраженности астении у обследованных детей, баллы

Table 3. Changes in asthenia intensity in examined children, points

Параметр Multidimensional Fatigue Scale (MFS)	Контрольная группа ($n = 20$)	Основная группа ($n = 60$)		Критерий Вилкоксона, p
		до лечения	после лечения	
Общая слабость	88,87 [80,0; 100,0]	81,22 [50,0; 100,0]	87,18 [75,0; 100,0]	0,002
Нарушения сна	81,20 [66,2; 100,0]	84,80 [75,0; 100,0]	90,05 [83,3; 100,0]	0,001
Когнитивные нарушения	83,41 [64,5; 100,0]	82,16 [58,3; 100,0]	90,98 [75,0; 100,0]	0,001
Общий показатель MFS	84,40 [76,5; 93,3]	81,22 [69,4; 100,0]	89,40 [81,9; 100,0]	0,001

Таблица 4. Динамика вегетативных проявлений у обследованных детей, баллы
Table 4. Changes in vegetative manifestations in examined children, points

Шкала	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 60)		Критерий Вилкоксона, p
		до лечения	после лечения	
Опросник А.М. Вейна	14,76 [7,0; 22,0]	16,75 [14,5; 21,0]	9,71 [0; 16,0]	0,02
Схема А.М. Вейна	21,05 [14,5; 36,5]	25,05 [15,0; 35,0]	14,67 [5,0; 23,0]	0,001

После реабилитационного курса на фоне снижения выраженности вегетативной дисфункции и астении уровень МХП-1 повысился с 18,0 [12,5; 27,9] до 23,1 [13,7; 43,7] пг/мл ($p = 0,04$). Изменение количественного содержания саливаторного МХП-1 сопряжено со смягчением клинических проявлений постковидного синдрома, поэтому повышение его уровня следует рассматривать как положительную динамику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Постковидный синдром у детей школьного возраста (8–13 лет), перенесших COVID-19 в легкой форме, независимо от пола и возраста проявляется вегетативными, астеническими, функциональными и лабораторными дизиммунными нарушениями. В структуре постковидных нарушений доминирующую позицию занимают астенические расстройства. Опираясь на результаты проведенного нами корреляционного анализа астенических составляющих по многомерной шкале усталости, констатируем сопряженность и взаимовлияние вегетативных (субъективных и объективных) проявлений на выраженность астенизации (в том числе на такие составляющие, как нарушения сна, общая слабость и когнитивные нарушения), которые определяют функциональный статус ребенка, переболевшего COVID-19. Заслуживает внимания полученная ассоциация количественного содержания МХП-1 с выраженностью вегетативных проявлений по опроснику и схеме А.М. Вейна, что позволяет предположить/подтвер-

дить участие иммунных механизмов в формировании клинических проявлений постковидного статуса детей.

Реабилитационные факторы санатория «Светлана» (г. Пермь) смягчают вегетативные и астенические проявления. Данный факт доказан значимым снижением балльной оценки пациентов по вегетативным опросникам, по всем субшкалам многомерной шкалы усталости после курса лечения, что в итоге снизило класс функциональных нарушений после COVID-19. Помимо этого, проведенное лечение (нормобарическая гипокситерапия, галоингаляции, аэрофитотерапия) оказало влияние на концентрацию саливаторного МХП-1, что объективизирует положительное действие реабилитационных факторов санатория на детей школьного возраста.

МХП-1 может служить объективным индикатором постковидных вегетативных расстройств и эффективности реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром у детей школьного возраста проявляется в основном астеническими и вегетативными расстройствами, воздействующими на функциональный статус и качество жизни. Реабилитационные санаторные факторы оказывают благоприятное влияние на клинические проявления постострого синдрома, а также на концентрацию саливаторного МХП-1.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Виноградов Е.И. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Селянина Н.В. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала, написание текста рукописи, утверждение рукописи к публикации; Злотникова В.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, интерпретация полученных данных, проверка критически важного содержания; Сумливая О.Н. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, отбор материала, обработка материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vinogradov, E.I. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the manuscript; Selyanina, N.V. — development of the study design, statistical processing of the material, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Zlotnikova, V.G. — selection, examination and treatment of patients, interpretation of the data obtained, verification of critical content; Sumlivaya, O.N. — development of research design, review of publications on the topic of the article, selection of material, processing of material.

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

Родители пациентов были информированы о целях и методологии проводимого обследования и подписали информированное согласие на участие детей в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 7 от 5.07.2022).
 The patients' parents were informed about the purposes and methodology of the examination and signed informed consent for their children's participation in the study. The study protocol was approved by the committee on biomedical ethics at the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (protocol No. 7 of 07.05.2022).

Об авторах / About the authors

Виноградов Евгений Игоревич / Vinogradov, E.I. — аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 8758-3285. <https://orcid.org/0009-0008-0566-3010>. E-mail: i@evgenyi228.ru

Селянина Наталия Васильевна / Selyanina, N.V. — профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, д. м. н., профессор. 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 9379-1027. <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>. E-mail: nselyanina@mail.ru

Злотникова Вера Геннадьевна / Zlotnikova, V.G. — заведующая педиатрическим отделением детского пульмонологического санатория «Светлана» ГБУЗ ПК «КДКБ». 614109, Россия, г. Пермь, ул. Танцорова, д. 14. E-mail: verazlotnikova@mail.ru

Сумливая Ольга Николаевна / Sumliyaya, O.N. — д. м. н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7184-7995. <https://orcid.org/0000-0003-0498-4900>. E-mail: son-2005@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vosoughi F., Makuku R., Tantuoyir M.M., Yousefi F. et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiological characteristics of COVID-19 in children. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):613. DOI: 10.1186/s12887-022-03624-4
2. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
3. Fugazzaro S., Contri A., Esseroukh O., Kaleci S. et al. Rehabilitation interventions for Post-Acute COVID-19 syndrome: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(9):5185. DOI: 10.3390/ijerph19095185
4. Groven N., Fors E.A., Stunes A.K., Reitan S.K. MCP-1 is increased in patients with CFS and FM, whilst several other immune markers are significantly lower than healthy controls. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020;28(4):100067. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100067
5. Sahoo O.S., Pethusamy K., Nayek A., Minocha R. et al. Paradigm of immunedysregulation in COVID-19 infection. *Explor. Immunol.* 2024;4: 1–33. DOI: 10.37349/ei.2024.00126
6. Abdullah M., Ali A., Usman M., Naz A. et al. Post COVID-19 complications and follow up biomarkers. *Nanoscale Adv.* 2023; 5(21):5705–16. DOI: 10.1039/d3na00342f
7. Kim J., Lee C.H., Park C.S., Kim B.G. et al. Plasma levels of MCP-1 and adiponectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;136(9):896–9. DOI: 10.1001/archoto.2010.142
8. Nisha K.J., Suresh A., Anilkumar A., Padmanabhan S. MIP-1 α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. *Saudi Dent. J.* 2018;30(4):292–8. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.07.002
9. Yui S., Sasayama D., Yamaguchi M., Washizuka S. Altered levels of salivary cytokines in patients with major depressive disorder. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022;221:107390. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107390
10. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал.* 2018;3:99–105. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocyte chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical Journal.* 2018;3:99–105. (in Russian). DOI: 10.17816/pmj35399-105
11. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(PtB):107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598
12. Pasirja R., Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;90:107225. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107225
13. Chen Y., Jinglan W., Chenxi L., Su L. et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers predicting disease severity of COVID-19. *Mol. Med.* 2020;26(1):97. DOI: 10.1186/s10020-020-00230-x
14. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J. Infect.* 2022;84(2):158–70. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.11.011
16. Spruit M.A., Holland A.E., Singh S.J., Tonia T. et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur. Respir. J.* 2020;56(6):2002197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020
17. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P., Baker P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020;54(16):949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596

Поступила / Received: 11.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2024

Генетический полиморфизм фиколина-2 в арктических популяциях

К.В. Афоничева, Э.В. Каспаров, И.В. Марченко, М.В. Смольникова ✉

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить распространенность полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена фиколина-2 *FCN2* среди ненцев, долган-нганасан и славян с помощью молекулярно-генетического исследования однонуклеотидных полиморфизмов.

Дизайн. Сравнительное популяционно-генетическое исследование.

Материалы и методы. Обследованы новорожденные Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края — ненцы (n = 261) и долганы-нганасаны (n = 104) — и дети-славяне г. Красноярск 8–18 лет с бронхиальной астмой разной степени тяжести и без нее. Проведена экстракция ДНК из венозной крови и сухих пятен крови. Генотипирование полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* было произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Минорный аллель полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* у ненцев встречается значительно реже, чем у славян группы контроля и больных астмой, — 19,9% против 28,8% (p < 0,001) и 27,5% (p = 0,002). Распространенность аллельного варианта Т полиморфного локуса rs7851696 *FCN2* у ненцев и долган-нганасан также меньше, чем у славян с астмой и без нее, — 7,3 и 3,8% против 14,6 и 12,6% (p < 0,05).

Заключение. В связи с тем, что большинство заболеваний человека обладают генетической детерминированностью, актуальным является изучение характерных особенностей в отдельных популяциях для составления рекомендаций организациям здравоохранения. Понимание роли и функций фиколина-2 как одного из протеинов лектинового пути активации системы комплемента имеет большое значение для разработки новых методов профилактики заболеваний и оценки функционирования иммунной защиты.

Ключевые слова: фиколин-2, *FCN2*, ненцы, долганы, популяции, астма.

Для цитирования: Афоничева К.В., Каспаров Э.В., Марченко И.В., Смольникова М.В. Генетический полиморфизм фиколина-2 в арктических популяциях. Доктор.Ру. 2024;23(6):52–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-52-57

Genetic Polymorphism of Ficolin-2 in Arctic Populations

K.V. Afonicheva, E.V. Kasparov, I.V. Marchenko, M.V. Smolnikova ✉

Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”; 3-g Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim. To study the prevalence of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 of the ficolin-2 gene *FCN2* among the Nenets, Dolgan-Nganasan and Slavic populations using a molecular genetic study of single nucleotide polymorphisms.

Design. Comparative population-genetic research.

Materials and methods. Newborn infants of the Taimyr Dolgan-Nenets district of the Krasnoyarsk Territory — Nenets (n = 261) and Dolgan-Nganasan (n = 104) — and Slavic children of Krasnoyarsk aged 8–18 years with and without bronchial asthma of varying severity were examined. DNA extraction from venous blood and dry blood stains was performed. The genotyping of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 of the *FCN2* gene was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The minor allele of the polymorphism rs17549193 *FCN2* in Nenets is significantly less than in Slavs of control group and with asthma — 19.9% vs. 28.8% (p < 0.001) and 27.5% (p = 0.002). The prevalence of the T allelic variant rs7851696 *FCN2* in the Nenets and Dolgan-Nganasans is also lower than in the Slavs with and without asthma — 7.3 and 3.8% vs. 14.6 and 12.6% (p < 0.05).

Conclusion. Due to the fact that most human diseases are genetic determinism, it is relevant to study the characteristic features in individual populations to draw up recommendations to healthcare organizations. Understanding the role and functions of ficolin-2 as one of the proteins of the lectin pathway of activation of the complement system is of great importance for the development of new methods of disease prevention and evaluation of the functioning of immune protection.

Keywords: ficolin-2, *FCN2*, Nenets, Dolgans, populations, asthma.

For citation: Afonicheva K.V., Kasparov E.V., Marchenko I.V., Smolnikova M.V. Genetic polymorphism of ficolin-2 in Arctic populations. Doctor.Ru. 2024;23(6):52–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-52-57

ВВЕДЕНИЕ

Арктика привлекает внимание ученых, политиков и общественности всего мира, поскольку она имеет уникальные климатогеографические условия и стратегическое значение.

Изучение арктических территорий и населения Арктики крайне важно в связи с современным изменением климата, так как данный регион считается одним из самых уязвимых в мире¹. Изменение климата приводит к таянию ледников,

✉ Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — E-mail: smarinov@yandex.ru

¹ Постановление Правительства РФ от 30 марта 2021 г. N 484 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Социально-экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации”».

оттаиванию вечной мерзлоты и смене экосистем, что создает условия для распространения бактерий, потенциально опасных для человека [1, 2].

Ввиду географического положения арктические популяции сталкиваются с проблемами, связанными с отсутствием или недостаточным доступом к медицинской помощи, чистой воде и свежим продуктам, богатым витаминами, поэтому у них повышен риск различных заболеваний [3]. Результаты исследований показывают, что у детей и подростков северных регионов одними из самых распространенных хронических болезней являются аллергические, а заболевания бронхолегочной системы остаются одной из основных проблем здоровья среди арктических популяций [4].

Согласно проведенному анализу показателей заболеваемости гриппом, в среднем взрослые чаще болеют гриппом именно на территории Арктической зоны, чем на других территориях РФ [5]. В связи с этим изучение распространенности заболеваний в арктических популяциях необходимо для разработки эффективных стратегий профилактики, диагностики и лечения, а также для улучшения условий жизни в регионе. Только комплексный подход к проблеме сможет сохранить здоровье населения Арктики, как коренного, так и пришлого, и обеспечить устойчивое развитие региона.

Работы в рамках Программы арктических исследований Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) показывают, что коренное население Арктики имеет адаптивные механизмы иммунитета, развившиеся в ответ на постоянное воздействие неблагоприятных условий среды [6, 7]. Среди них могут быть улучшенная реакция на инфекции, более эффективное функционирование иммунной системы и повышенная устойчивость к некоторым заболеваниям. Так, у проживающих в Арктике женщин наблюдается гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов при значительном дефиците Т-хелперов и В-активированных клеток [8].

Важную роль в защите организма от чужеродных и токсических агентов играет система комплемента (СК). СК — компонент иммунной системы, она состоит из протеинов, в том числе лектинов, участвующих в различных иммунных реакциях, таких как фагоцитоз, воспаление, цитолиз и опсонизация [9]. Лектиновый путь включает взаимодействие лектинов (протеинов, способных связываться с углеводами) с микроорганизмами или поврежденными клетками, что приводит к иницированию каскада реакций, в результате которых активируются защитные функции СК.

Участниками лектинового пути являются маннозосвязывающий лектин (MBL), фиколины (Н, L и М), коллектины (K1 и L1), MBL-ассоциированные сериновые протеазы 2 и 3 (MASP-2, 3), которые на поверхности микроорганизмов избирательно распознают углеводы и обратимо с ними связываются [9, 10].

Согласованная работа участников лектинового пути активации СК необходима для нормального функционирования иммунной системы, в том числе для предотвращения развития заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Фиколин-2 (L-фиколин) обладает антимикробной активностью. Он способен связываться с микроорганизмами путем воздействия на многие лиганды (липотейхоевые кислоты, полисахариды, 1,3-β-глюканы, ДНК и эластин) через четыре сайта связывания в своем домене FBG (fibrinogen-like domain) [11]. Показано, что фиколин-2 играет существенную роль в защите от вирусов и инфекций дыхательных путей. В частности, он может связываться с вирусами гриппа

и респираторно-синцитиальным вирусом и способствовать их элиминации [12]. Фиколин-2 участвует в защите от бактериальных инфекций дыхательных путей, таких как пневмококковая инфекция, за счет связывания с бактериями и стимулирования иммунной системы для борьбы с ними. Доказано, что L-фиколин способен связываться с компонентами поверхности мембран *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* [13, 14].

Ген фиколина-2 *FCN2* полиморфен, различные варианты аллелей могут влиять на уровень и функцию белка [15]. Существует несколько известных полиморфизмов гена *FCN2*, некоторые из которых ассоциированы с различными заболеваниями. Один из наиболее хорошо изученных полиморфизмов гена *FCN2* rs17549193 связан с уровнем экспрессии гена и уровнем белка фиколина-2 в плазме крови.

Некоторые исследователи ассоциируют этот полиморфизм с повышенным риском инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, а также с аутоиммунными болезнями и иными патологиями [16].

Другой однонуклеотидный полиморфизм *FCN2* (rs17514136) связан с риском инфекционных заболеваний у детей, таких как шистосомоз, лейшманиоз, гепатит В, а также с развитием системной красной волчанки и бронхиальной астмы (БА) [17]. Полиморфизм rs3124952 гена *FCN2* ассоциируется с риском туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией [18].

В зависимости от этнической принадлежности варьирует частота минорного аллеля полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* [17, 19]. Исследования в области взаимосвязи полиморфизмов гена *FCN2* в различных этнических группах и способности организма обеспечивать защиту от инфекций, их тяжелого течения и осложнений позволяют разработать новые стратегии профилактики и лечения заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Цель данного исследования — изучение распространенности полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* среди ненцев, долган-нганасан и популяции славян.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы новорожденные Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края. Они были разделены на две группы согласно этнической принадлежности: ненцы (n = 261) и долганы-нганасаны (n = 104). Проведено также обследование детей-славян Красноярского края в возрасте от 8 до 18 лет, больных БА разной степени тяжести: легкой астмой (интермиттирующей и легкой персистирующей, n = 146) и тяжелой БА (средней тяжести и тяжелой персистирующей, n = 254). Группу контроля составляли дети-славяне г. Красноярска (n = 229) без патологий бронхолегочной системы.

Степень тяжести БА определена с помощью анкетирования по системе Global Initiative for Asthma.

Экстракция ДНК из венозной крови и сухих пятен крови выполнена с использованием набора реагентов DAtom DNA Prep 100 (ООО «Изоген», Москва). Концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Средняя концентрация ДНК составляла 45,5 нг/мл.

Генотипирование полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, флуоресцентно-меченых зондов TagMan (ООО «ДНК-синтез», Россия) и прибора Rotor-Gene Q 6plex (QIAGEN, Германия).

Частоту анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных значениях. Соответствие частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга проверено с использованием критерия χ^2 . Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с помощью онлайн-калькулятора Gen-Expert (<http://84.201.145.131/index.php>). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от 8.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведена частота аллелей гена *FCN2* у детей-славян группы контроля (г. Красноярск) и в популяции европеоидов, по данным ресурса Ensembl². Данные свидетельствуют о соответствии полученных в исследовании частот аллелей у славян таковым в европеоидных популяциях мира. Это говорит о том, что при отборе корректно определена раса детей-славян (европеоидная), а также о гомогенности генетической структуры славянских групп нашего исследования.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* в разных популяциях выявлены статистически значимые различия между ненцами и славянами. Показано, что распространенность гомозиготного генотипа CC среди ненцев выше, чем в популяции здоровых детей-славян и больных БА (65,1% против 49,3 и 53,0%, $p < 0,05$) (табл. 2). Эта тенденция сохраняется и при сравнении ненцев с группами больных БА легкой и тяжелой степени (65,1% против 52,8 и 53,1% соответственно, $p < 0,05$).

Гетерозиготный генотип CT полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* в популяции ненцев встречается реже, чем у славян с БА и без нее (29,9% против 38,8 и 43,7% соответственно, $p < 0,05$). Аллельный вариант T данного полиморфизма

чаще имеется у здоровых славян и больных БА, чем у ненцев (28,8 и 27,6% против 19,9%, $p < 0,05$).

При сравнении долган-нганасан с другими группами статистически значимые различия в распространенности генотипов и аллелей данного полиморфизма не выявлены.

Найдены различия в частоте генотипа GG полиморфизма rs7851696 гена *FCN2* — он чаще наблюдается у ненцев и долган-нганасан, чем у славян с БА (86,2 и 92,3% против 77,0% $p < 0,05$). Гетерозиготный генотип GT менее распространен в популяциях ненцев и долган-нганасан, чем в группах славян с БА и без нее (13,0 и 7,7% против 20,8 и 23,1% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1. Частота аллелей гена *FCN2*

у детей-славян группы контроля (г. Красноярск) и в популяции европеоидов, по данным ресурса Ensembl, n (%)

Table 1. *FCN2* allele frequency in Slavonic children in the control group (Krasnoyarsk) and Caucasian population (according to Ensembl), n (%)

Аллель	Славяне г. Красноярск (n = 229)	Европеоиды (n = 503)
<i>rs17549193</i>		
C	326 (71,2)	729 (72,5)
T*	132 (28,8)	277 (27,5)
<i>rs7851696</i>		
G	391 (85,4)	901 (89,6)
T*	67 (14,6)	105 (10,4)

* Здесь и в таблице 2 — минорный аллель (MAF).

* Here and in table 2: minor allele (MAF).

Таблица 2. Частота генотипов и аллельных вариантов *FCN2* в разных популяциях и у пациентов с разной степенью тяжести бронхиальной астмы (БА), n (%)

Table 2. Frequency of genotypes and *FCN2* allelic variants in various population and in patients with bronchial asthma of various severity, n (%)

Аллель/ генотип	Ненцы (n = 261) ₁	Долганы- нганасаны (n = 104) ₂	Славяне, больные БА		Общая группа славян с БА (n = 400) ₅	Группа контроля (славяне) (n = 229) ₆	P
			легкая (n = 146) ₃	тяжелая (n = 254) ₄			
rs17549193							
CC	170 (65,1)	61 (58,7)	77 (52,8)	135 (53,1)	212 (53,0)	113 (49,3)	p ₁₋₃ = 0,01 p ₁₋₄ = 0,02 p ₁₋₅ = 0,008 p ₁₋₆ < 0,001
CT	78 (29,9)	36 (34,6)	58 (39,7)	97 (38,2)	155 (38,8)	100 (43,7)	p ₁₋₃ = 0,044 p ₁₋₄ = 0,047 p ₁₋₅ = 0,023 p ₁₋₆ = 0,002
TT	13 (5,0)	7 (6,7)	11 (7,5)	22 (8,7)	33 (8,2)	16 (7,0)	H3
T*	104 (19,9)	50 (24,0)	80 (27,4)	141 (27,8)	221 (27,6)	132 (28,8)	p ₁₋₃ = 0,01 p ₁₋₄ < 0,001 p ₁₋₅ = 0,002 p ₁₋₆ < 0,001

² Ensembl — геномный браузер для геномов позвоночных. 2023. URL: <https://www.ensembl.org/index.html> (дата обращения — 06.03.2024).

Аллель/ генотип	Ненцы (n = 261) ₁	Долганы- нганасаны (n = 104) ₂	Славяне, больные БА		Общая группа славян с БА (n = 400) ₅	Группа контроля (славяне) (n = 229) ₆	P
			легкая (n = 146) ₃	тяжелая (n = 254) ₄			
rs7851696							
GG	225 (86,2)	96 (92,3)	111 (76,0)	197 (77,6)	308 (77,0)	169 (73,8)	p ₁₋₃ = 0,010 p ₁₋₄ = 0,011 p ₁₋₅ = 0,004 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,002 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001
GT	34 (13,0)	8 (7,7)	32 (21,9)	51 (20,1)	83 (20,8)	53 (23,1)	p ₁₋₃ = 0,020 p ₁₋₄ = 0,032 p ₁₋₅ = 0,011 p ₁₋₆ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,003 p ₂₋₄ = 0,005 p ₂₋₅ = 0,003 p ₂₋₆ < 0,001
TT	2 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,1)	6 (2,3)	9 (2,2)	7 (3,1)	H3
T*	38 (7,3)	8 (3,8)	38 (13,0)	63 (12,4)	101 (12,6)	63 (13,8)	p ₁₋₃ = 0,007 p ₁₋₄ = 0,006 p ₁₋₅ = 0,002 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001

Аллель T rs7851696 чаще встречается в славянской популяции независимо от наличия диагностированной БА. Он найден у 14,6% здоровых славян и у 12,6% больных БА. В популяциях ненцев и долган-нганасан аллель T встречается значимо реже, чем у пациентов с БА (7,3 и 3,8%, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фиколин-2 является одной из основных опсонизирующих молекул респираторного секрета и протеином лектинового пути активации СК. Он взаимодействует с компонентами клеточных мембран микроорганизмов через узнавание уникальных углеводных структур на их поверхности, активирует СК, что приводит к разрушению клеточной мембраны микроорганизма и его уничтожению. Наличие полиморфизмов в гене этого лектина вызывает нарушение его связывающей способности, что может быть ассоциировано с более высокой восприимчивостью к инфекциям и вирусам, а также предрасположенностью к заболеваниям, обусловленным дефектами функционирования иммунной системы.

Ранее показано, что полиморфизм rs17549193 гена FCN2 связан с повышенным риском туберкулеза легких. В том же исследовании статистически значимая ассоциация с туберкулезом легких не обнаружена для других полиморфизмов FCN2 (rs3124952, rs3811140 и rs3124953) [15].

Результаты нашего исследования показали большую частоту гомозиготного генотипа CC и гетерозиготного генотипа CT полиморфизма rs17549193 FCN2 у ненцев, чем в популяциях славян с астмой и без нее. Установлено, что аллель C ассоциируется с высокой связывающей способностью с N-ацетилглюкозамином муреиновой сети бактерий [20].

Можно предположить, что коренные жители Таймырского Долгано-Ненецкого района более устойчивы к бактериальным инфекциям, а также их тяжелому течению и осложнениям.

Ввиду небольшого количества исследований точный механизм взаимодействия между полиморфизмом rs17549193 гена FCN2 и вирусами требует дальнейшего изучения. Например, в исследовании вьетнамских ученых по ассоциациям между полиморфизмами гена FCN2 и лихорадкой денге выявлено, что полиморфизм rs3124952 ассоциирован с увеличенным риском ее развития, а полиморфизм rs17549193 имеет слабую связь с данной лихорадкой [21].

Ранее продемонстрировано, что полиморфизм rs7851696 в гене FCN2 (аллель G), как и rs17549193, ассоциируется с повышенным риском туберкулеза легких [22]. Кроме того, установлено, что аллель T связан с высоким родством фиколина-2 к углеводным компонентам мембран патогенных микроорганизмов [22]. По результатам нашего исследования, гомозиготный генотип GG rs7851696 чаще встречается среди представителей арктических популяций, а гомозиготный генотип TT и аллельный вариант T данного полиморфизма — у славян.

Можно предположить, что такое распределение частот генотипов и аллелей обусловлено «защитной» гипотезой [23], согласно которой в связи с изолированностью территории проживания арктических популяций они позднее встретились с возбудителями инфекционных заболеваний [24, 25].

Активно исследуется также значение полиморфизмов гена фиколина-2 в формировании аутоиммунных заболеваний, связанных с нарушением процесса иммунной регуляции. Обнаружено, что низкий уровень фиколина-2 в крови

представляет собой фактор риска системной красной волчанки, а полиморфизмы rs3124952 и rs3124953 предрасполагают к развитию данного заболевания [26].

Таким образом, ген фиколина-2 может участвовать в патогенезе заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Результаты нашей работы подчеркивают необходимость проведения дальнейших генетических исследований с участием больших выборок для подтверждения полученных результатов и более глубокого понимания роли генетических факторов в развитии разных заболеваний у различных этнических групп Арктических территорий Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании изучена распространенность полиморфизмов гена фиколина-2 среди ненцев, долган-нганасан и славян. Фиколин-2 играет важную роль во врожденном иммунном ответе организма, обладая способностью распознавать и связываться с различными микроорганизмами, включая бактерии, вирусы и грибы.

Данное исследование выполнено на примере БА ввиду ее высокой распространенности и значимости как глобальной медико-социальной проблемы. БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повышенной чувствительностью бронхов к различным

раздражителям. Одними из основных факторов, способствующих развитию обострений БА и усугублению ее течения, являются вирусные и инфекционные агенты.

Некоторые генетические варианты фиколина-2 вызывают нарушение его способности связываться с патогенами и поэтому могут быть ассоциированы с повышенным риском различных болезней, таких как инфекции дыхательных путей, сепсис и другие заболевания, опосредованные нарушением функционирования иммунной системы.

В нашей работе показаны значительные различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов гена *FCN2* между ненцами и долганами-нганасанами и славянами с астмой и без нее. Получена новая информация о частоте дефицитных вариантов протеина лектинового пути СК в популяциях Арктики.

В связи с тем, что большинство заболеваний человека обладают генетической детерминированностью, разной в различных популяциях, актуальным является изучение характерных особенностей в отдельных регионах для составления рекомендаций организациям здравоохранения. Понимание роли и функций фиколина-2 как одного из протеинов лектинового пути активации СК имеет большое значение для разработки новых методов профилактики заболеваний и оценки функционирования иммунной защиты.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Афоничева К.В. — создание концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование; Каспаров Э.В. — создание концепции и дизайна исследования, утверждение рукописи к публикации; Марченко И.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Смольникова М.В. — создание концепции и дизайна исследования, редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Afonicheva, K.V. — creation of the concept and design of research, writing, editing; Kasparov, E.V. — creation of the concept and design of research, approval of the manuscript for publication; Marchenko, I.V. — collection and processing of material, statistical processing, writing; Smolnikova, M.V. — creation of the concept and design of research, editing.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири», № 124020100065-3. The study was carried out within the framework of the state assignment “Study of molecular cellular mechanisms of regulation of the immune response and interaction of the immune system with other body systems in residents of Eastern Siberia”, No. 124020100065-3.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от 08.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей (законных представителей) участников исследования.

The study was approved by the biomed ethics committee of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (protocol No. 9 of September 8, 2014). Study participants or their legal representatives were informed about the aims and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data.

Об авторах / About the authors

Афоничева Ксения Васильевна / Afonicheva, K.V. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 1956-1186. <https://orcid.org/0000-0002-5006-0429>. E-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru

Каспаров Эдуард Вильямович / Kasparov, E.V. — д. м. н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 8848-3659. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: impn@impn.ru

Марченко Ирина Владимировна / Marchenko, I.V. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 7461-1291. <https://orcid.org/0000-0001-9795-2056>. E-mail: sonessoundfordj@mail.ru

Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 6503-5093. <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>. E-mail: smarinv@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rantanen M., Karpechko A.Yu., Lipponen A., Nordling K. et al. The Arctic has warmed nearly four times faster than the globe since 1979. *Commun. Earth Environ.* 2022;3:168. DOI: 10.1038/s43247-022-00498-3
- Semenza J.C., Paz S. Climate change and infectious disease in Europe: impact, projection and adaptation. *Lancet Regional Health — Europe.* 2021;9:100230. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100230
- Никанов А.Н., Дорофеев В.М., Талыкова Л.В., Стурлис Н.В. и др. Заболеваемость взрослого населения европейской Арктики Российской Федерации с развитой горно-металлургической промышленностью. *Российская Арктика.* 2019;1(6):20–7. Nikanov A.N., Dorofeev V.M., Talykova L.V., Sturlis N.V. et al. Morbidity of adult population in the Russian European Arctic with intensive mining and metallurgical industry. *Russian Arctic.* 2019;1(6):20–7. (in Russian). DOI: 10.24411/2658-4255-2019-10063
- Andersson A.M., Halling A.S., Loft N., Skov L. et al. Atopic dermatitis among children and adolescents in the Arctic region — a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(8):1642–54. DOI: 10.1111/jdv.17276
- Петрова Д.П., Миндлина А.Я. Сравнительный анализ заболеваемости респираторными инфекциями на территориях Арктической зоны и других территориях России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020;19(4):48–56. Petrova D.P., Mindlina A.Ya. Comparative analysis of the morbidity of respiratory infections in the Arctic Zone and other territories of Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(4):48–56. (in Russian). DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-48-56
- Balashova S.N., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Belisheva N.K. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day. *Immun. Inflamm. Dis.* 2020;8(3):415–22. DOI: 10.1002/iid3.323
- Малаявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н., Торшин И.Ю. и др. Взаимосвязь патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики. *Экология человека.* 2021;28(2):47–56. Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Kostrova G.N., Torshin I.Yu. et al. Associations between pathogenetic factors of metabolic and circulatory syndromes in young adults in a Russian Arctic city. *Human Ecology.* 2021;28(2):47–56. (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-2-47-56
- Kabbani M.S., Shchegoleva L.S. Adaptive immune response in residents of the Russian Arctic zone and South Ossetia. *IOP Conf. Ser: Earth Environ. Sci.* 2019;302:012076. DOI: 10.1088/1755-1315/302/1/012076
- Conigliaro P., Triggianese P., Ballanti E., Perricone C. et al. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019;31(5):532–41. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000633
- Смольников М.В., Терещенко С.Ю. Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболеваний человека. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(2):209–21. Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and involvement in the pathogenesis of human diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(2):209–21. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-POT-1777
- Garlatti V., Belloy N., Martin L., Lacroix M. et al. Structural insights into the innate immune recognition specificities of L- and H-ficolins. *EMBO J.* 2007;26(2):623–33. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601500
- Pan Q., Chen H., Wang F., Jeza V.T. et al. L-ficolin binds to the glycoproteins hemagglutinin and neuraminidase and inhibits influenza A virus infection both in vitro and in vivo. *J. Innate Immun.* 2012;4(3):312–24. DOI: 10.1159/000335670
- Aoyagi Y., Adderson E.E., Rubens C.E., Bohnsack J.F. et al. L-ficolin/mannose-binding lectin-associated serine protease complexes bind to group B Streptococci primarily through N-acetylneuraminic acid of capsular polysaccharide and activate the complement pathway. *Infection and Immunity.* 2008;76(1):179–88. DOI: 10.1128/IAI.00837-07
- Gil E., Noursadeghi M., Brown J.S. Streptococcus pneumoniae interactions with the complement system. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022;12:929483. DOI: 10.3389/fcimb.2022.929483
- Świerczko A.S., Jarych D., Gajek G., Chojnacka K. et al. Polymorphisms of the FCN2 gene 3'UTR region and their clinical associations in preterm newborns. *Front. Immunol.* 2021;12:741140. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741140
- Metzger M.L., Michelfelder I., Goldacker S., Melkaoui K. et al. Low ficolin-2 levels in common variable immunodeficiency patients with bronchiectasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179(2):256–64. DOI: 10.1111/cei.12459
- Garred P., Honoré C., Ma Y.J., Rørvig S. et al. The genetics of ficolins. *JIN.* 2010;2(1):3–16. DOI: 10.1159/000242419
- Jensen M.L., Honoré C., Hummelshøj T., Hansen B.E. et al. Ficolin-2 recognizes DNA and participates in the clearance of dying host cells. *Mol. Immunol.* 2007;44(5):856–65. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.04.002
- Badarukhiya J.A., Tupperwar N., Nizamuddin S., Mulpur A.K. et al. Novel FCN2 variants and haplotypes are associated with rheumatic heart disease. *DNA Cell Biol.* 2021;40(10):1338–48. DOI: 10.1089/dna.2021.0478
- Hummelshøj T., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Fujita T. et al. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of ficolin-2. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(12):1651–8. DOI: 10.1093/hmg/ddi173
- Giang N.T., Tong H.V., Nghia T.H., Hung H.V. et al. Association of FCN2 polymorphisms and ficolin-2 levels with dengue fever in Vietnamese patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;95:253–61. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.029
- Xu D.D., Wang C., Jiang F., Wei L.L. et al. Association of the FCN2 gene single nucleotide polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138356. DOI: 10.1371/journal.pone.0138356
- Смольников М.В., Терещенко С.Ю. Дефицит протеинов лектинового пути активации системы комплемента у населения Арктических территорий. *Иммунология.* 2023;44(4):455–62. Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Lectin pathway proteins deficiency of the complement system activation in the Arctic population. *Immunologiya.* 2023;44(4):455–62. (in Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-455-462
- Haerynck F., Van Steen K., Cattaert T., Loeys B. et al. Polymorphisms in the lectin pathway genes as a possible cause of early chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Hum. Immunol.* 2012;73(11):1175–83. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.010
- van Kempen G., Meijvis S., Endeman H., Vlamincx B. et al. Mannose-binding lectin and l-ficolin polymorphisms in patients with community-acquired pneumonia caused by intracellular pathogens. *Immunology.* 2017;151(1):81–8. DOI: 10.1111/imm.12705
- Elkoumi M.A., Emam A.A., Allah M.A.N., Sherif A.H. et al. Association of ficolin-2 gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus in Egyptian children and adolescents: a multicenter study. *Lupus.* 2019;28(8):995–1002. DOI: 10.1177/0961203319856089

Поступила / Received: 14.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.06.2024

Ультразвуковое исследование легких при диагностике пневмоний у детей

Е.Г. Фурман¹ ✉, Ю.Н. Балкунова², М.Ю. Бойко², Р.А. Естемесова³

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, г. Пермь

³ НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, г. Астана

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить актуальные данные по характеристике, методологии и использованию ультразвукового исследования УЗИ легких при диагностике пневмоний у детей.

Основные положения. Респираторная патология наиболее распространена в детском возрасте ввиду особенностей иммунитета и строения дыхательных путей. Пневмония — нередкое заболевание нижних дыхательных путей у детей, требующее быстрой, точной и простой в исполнении диагностики, а также правильного и своевременного лечения. В последнее время набирает популярность УЗИ легких как способ диагностики заболеваний нижних дыхательных путей, в том числе пневмоний. Наиболее широко оно применялось и изучалось в пандемию COVID-19, когда пациентов было множество. Преимуществами данного метода являются легкость проведения процедуры, быстрое получение результатов, отсутствие ионизирующего облучения и неинвазивность исследования. УЗИ легких позволяет оценить картину поражения легочной ткани в режиме реального времени. Помимо прочего, ультразвуковое исследование позволяет ребенку находиться в сопровождении матери и сохранить спокойствие во время диагностики, что исключает стрессовые аспекты. Многочисленные исследования показали высокие специфичность и чувствительность нового метода диагностики. Сопоставлены результаты уже привычных и более трудоемких диагностических процедур, таких как компьютерная томография легких и рентгенография грудной клетки, с данными ультрасонографического исследования. С помощью УЗИ легких открывается возможность динамического наблюдения пациента без опасения излишней лучевой нагрузки. В обзоре представлены данные о набирающей популярность УЗИ легких, его чувствительности и специфичности, методике исследования, а также характерных признаках легочного поражения при пневмонии.

Заключение. УЗИ легких при диагностике пневмоний у детей широко распространено за рубежом и включено в протоколы лечения пневмоний. Легкость проведения и безопасность для пациентов способствуют внедрению и использованию данного метода диагностики в рутинной практике педиатрического стационара, а в будущем — и амбулаторного звена. Мультидисциплинарный подход к диагностике пневмоний способствует ускорению постановки верного диагноза и началу адекватной терапии.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, пневмонии у детей, ультразвуковые признаки легочного поражения.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Балкунова Ю.Н., Бойко М.Ю., Естемесова Р.А. Ультразвуковое исследование легких при диагностике пневмоний у детей. Доктор.Ру. 2024;23(6):58–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-58-63

Ultrasound Examination of the Lungs in the Diagnosis of Pneumonia in Children

E.G. Furman¹ ✉, Yu.N. Balkunova², M.Yu. Boyko², R.A. Estemesova³

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26 Petopavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614000

² Regional Children's Clinical Hospital; 22 Bauman Str., Perm, Russian Federation 614066

³ Astana Medical University; 49a Beibitshilik Str., Astana, Republic of Kazakhstan 010000

ABSTRACT

Aim. To present current data on the characterization, methodology, and use of lung ultrasound (LUS) in the diagnosis of pneumonia in children.

Key points. Respiratory pathology is most common in childhood due to the peculiarities of immunity and structure of the respiratory tract. Pneumonia is a not uncommon disease of the lower respiratory tract in children, requiring quick, accurate and easy to perform diagnosis, as well as correct and timely treatment. Recently, lung ultrasound examination has been gaining popularity as a tool for diagnosing diseases of the lower respiratory tract, including pneumonias. It was widely used during the COVID-19 pandemic, when there were a lot of patients. The advantages of this method are the ease of the procedure, the speed of obtaining results, the absence of ionizing radiation and the non-invasiveness of the study. Ultrasound allows for a real-time assessment of the lung tissue lesion pattern. Also, an ultrasound examination lets the child stay with their mother and keep calm during the diagnostic procedure, preventing stress. Numerous trials demonstrated high specificity and sensitivity of this diagnostic method. Results of the common and more time-consuming diagnostic methods, such as lung CT and lung X-ray, have been compared with ultrasonographic results. With lung ultrasound, the possibility of dynamic patient monitoring is opened up without the fear of receiving unnecessary radiation exposure. The review presents data on the gaining popularity of LUS, its sensitivity and specificity, the technique of the study, as well as characteristic signs of pulmonary lesions in pneumonia.

Conclusion. Lung ultrasound as a tool for pneumonia diagnostics is widely used abroad and has been included in pneumonia management protocols. Ease-of-use and safety for patients facilitate the introduction and application of this diagnostic method in paediatric inpatient

✉ Фурман Евгений Григорьевич / Furman, E.G. — E-mail: furman1@yandex.ru

units; later, it can be used in outpatient settings as well. Multidisciplinary approach to the diagnosis of pneumonia contributes to the acceleration of the correct diagnosis and the beginning of adequate therapy.

Keywords: lung ultrasound, pneumonia in children, ultrasound signs of pulmonary lesions.

For citation: Furman E.G., Balkunova Yu.N., Boyko M.Yu., Estemesova R.A. Ultrasound examination of the lungs in the diagnosis of pneumonia in children. Doctor.Ru. 2024;23(6):58–63. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-58-63

Респираторные инфекции являются одними из основных заболеваний у детей. Нередко патологический процесс не ограничивается верхними дыхательными путями, приводя к развитию пневмоний, которые, в свою очередь, занимают не последнее место в структуре причин смерти детей.

Диагностика пневмоний основывается на клинической картине, однако признаки и симптомы, наблюдаемые в клинической практике, не специфичны, и возникает необходимость в новых нерадиационных средствах диагностики. Ультразвуковое исследование УЗИ легких — активно развивающийся метод диагностики пневмонии. В последние несколько лет интерес к УЗИ легких постоянно и быстро растет, о чем свидетельствует большое количество публикаций, появившихся в научной литературе, по этой теме.

Данный метод исследования недавно был включен в протоколы оказания медицинской помощи за рубежом в качестве скринингового, он имеет высокие чувствительность и специфичность для диагностики пневмонии.

В отличие от других методов визуализации, таких как рентгенография грудной клетки (РГК) и компьютерная томография (КТ), при УЗИ не используется ионизирующее излучение. Поэтому оно особенно подходит для клинического наблюдения за педиатрическими пациентами. УЗИ легких занимает всего 5–10 минут и позволяет врачам быстро принимать решения по ведению пациента. УЗИ легких стало инструментом ранней диагностики пневмонии во время пандемии COVID-19 [1].

В ходе сравнения с РГК и клиническими показателями УЗИ легких показала высокие чувствительность и специфичность [2–12]. Более того, УЗИ легких, по-видимому, обладает большей чувствительностью и меньшей специфичностью, чем РГК, что свидетельствует о целесообразности его применения в качестве скринингового инструмента для выявления пневмонии [2, 3, 13].

P. Najatioghli и соавт. провели исследование, в котором проспективно изучили 98 детей с подозрением на пневмонию. Оценивали соответствие результатов КТ органов грудной клетки и РГК, УЗИ легких, а также РГК + УЗИ легких. У пациентов с осложненной пневмонией результаты УЗИ легких и КТ практически полностью совпадали [5]. Авторы пришли к выводу, что интеграция УЗИ легких с РГК может быть надежной заменой КТ-сканирования у детей [5].

Другие авторы также отметили, что отрицательный результат УЗИ легких не исключает наличия консолидации, поскольку поражения, скрытые средостением или костными структурами, и глубокие поражения, не достигающие плевры, и очаги менее 1 см могут быть пропущены при УЗЛ [8].

В проспективном аналитическом исследовании педиатров и рентгенологов из Нью-Дели (Индия) показано, что УЗИ легких характеризовалось высокой чувствительностью и специфичностью в отношении бактериальной пневмонии и меньшей чувствительностью для диагностики вирусной пневмонии [14]. Тем не менее авторы с помощью данных УЗИ легких, сопоставляемых с таковыми РГК, предполагали наиболее вероятную этиологию заболевания, что позволяло

избегать необоснованного назначения антибактериальной терапии при вирусных поражениях.

Однако есть еще нерешенные вопросы при интерпретации данных УЗИ легких. Некоторые ультразвукографические признаки трудно интерпретировать, например наличие множественных мелких субплевральных уплотнений с максимальным диаметром < 2 см [4]. Эти признаки не выявляются при РГК, и их патологическое значение до конца не выяснено. G. Iorio и соавт. [6] изучали распределение подобных мелких уплотнений, которые называют сателлитными поражениями при наличии более крупного поражения. Они предположили, что сателлитные поражения, расположенные гомолатерально основному поражению, могут свидетельствовать о бактериальной этиологии, в то время как поражение контралатеральной стороны — об атипичной или вирусной пневмонии, обусловленной лимфатическим дренажем [6].

Помимо диагностики, УЗИ легких возможно, по некоторым данным, применять для динамического наблюдения за больными пневмонией. Ультрасонографическое наблюдение лучше коррелирует с конечным исходом, чем клиническое течение или лабораторные тесты [15]. A.M. Musolino и соавт. отметили, что у пациентов с осложненной пневмонией после 48 ч лечения не наблюдались признаки ультрасонографического улучшения [16].

Осложненную пневмонию можно оценить с помощью УЗИ с контрастным усилением [17]. Метод УЗИ с контрастным усилением основан на внутривенном введении специального контраста в виде микропузырьков. Микропузырьки обладают высокой эхогенностью, которая преобразуется в изображение с усилением контраста. УЗИ с контрастным усилением может использоваться для визуализации перфузии крови в легких, измерения скорости кровотока в сердце и прочих органах, а также для других целей.

Некроз легких характеризуется наличием нерасширенных участков консолидации после внутривенного введения контраста. Кроме того, можно исследовать осложненный парапневмонический выпот путем непосредственного введения контрастного вещества в плевральную полость через дренажный катетер [17].

МЕТОДИКА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ

Для проведения УЗИ легких следует выбрать наиболее подходящий датчик в соответствии с возрастом и комплекцией ребенка. Самыми распространенными являются линейный (12–5 МГц), конвексный и микроконвексный (9–4 МГц) типы датчиков. Для оценки состояния плевры и субплеврального пространства лучше выбрать высокочастотный датчик (5–15 МГц) [10].

Положение пациента также может варьировать в зависимости от его возраста и состояния. Сканирование проводится в положении ребенка лежа, сидя или на руках у матери. Для улучшения фиксации датчика на поверхности тела врачу необходимо прижать руку к телу ребенка [10]. Для получения целостной картины состояния легких грудную клетку условно делят на три области: переднюю, боковую

и заднюю. В каждой области разделяют верхнюю и нижнюю зоны. Таким образом, исследуются зоны по срединно-ключичной, срединно-подмышечной и срединно-лопаточной линиям — всего 12 зон [18]. Датчик ультразвукового аппарата обычно устанавливается в каждой из указанных зон перпендикулярно ребрам, а затем, при выявлении ультразвуковых изменений, — вдоль межреберного промежутка для более точной оценки полученной картины [1–22].

Исследование проводится путем перемещения датчика из одного межреберного пространства в другое, обычно в каудальном направлении. Особого внимания в отношении наличия плеврального выпота требуют участки легких, меняющиеся при изменении положения пациента [10, 19].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ПНЕВМОНИИ

Поверхностные слои грудной клетки состоят из подкожной клетчатки и мышц. При продольной установке датчика ребра выглядят как криволинейные структуры, связанные с задним акустическим затенением (рис. 1).

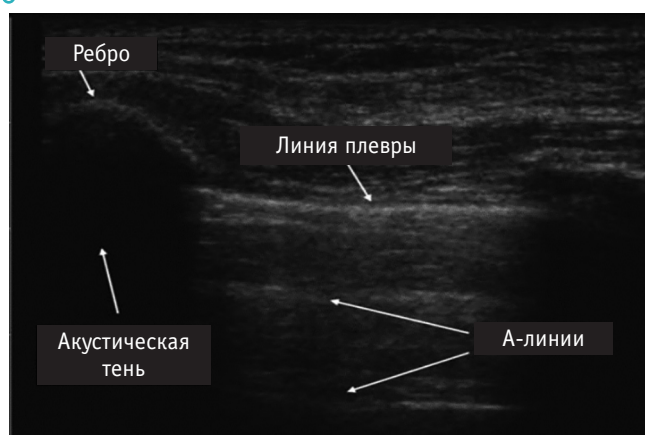
Плевра представлена правильной эхогенной линией (плевральной линией), которая непрерывно движется во время дыхания. Такие движения плевры называют скольжением легких.

Ткань легкого обладает высокой воздушностью (следовательно, и высокой отражающей способностью) и не позволяет в дальнейшем визуализировать легочную паренхиму здорового человека. За счет процесса реверберации (постепенного уменьшения интенсивности звука при его многократных отражениях) на месте легкого лоцируется группа горизонтальных артефактов из-за многократного отражения ультразвуковой волны от плевры и воздушной легочной ткани, они видны как серия эхогенных параллельных линий, равноудаленных одна от другой ниже плевральной линии (рис. 2). Такие артефакты известны как А-линии.

Вертикально ориентированные артефакты в виде «хвоста кометы», называемые В-линиями, в соответствии с классификацией Лихтенштейна, отсутствуют в нормальном легком. Они начинаются из плевральной линии, хорошо очерчены, достигают края экрана, стирают А-линии и перемещаются при скольжении легкого. Наличие этих артефактов обусловлено заполнением жидкостью субплевральных междольковых перегородок, которые окружены воздухом и связаны с различными патологическими проявлениями (рис. 3) [20, 21].

Рис. 1. Нормальное легкое (продольное сканирование) [20]

Fig. 1. Normal lung (longitudinal scanning) [20]



Патологические процессы приводят к потере пневматизации легочной ткани за счет скопления жидкости. Этот процесс уплотнения воздушного пространства можно визуализировать с помощью УЗИ легких, когда он распространяется на плевру. Он представлен обычно в виде плохо очерченной гипозоногенной субплевральной области с рядом сопутствующих признаков (рис. 4):

1) происходит потеря эхогенности плевральной линии над областью уплотнения, и А-линии внутри этой области отсутствуют;

2) увеличиваются В-линии, окружающие область уплотнения;

3) В-линии часто возникают от глубокого края уплотнения, а не от плевры;

4) видны сонографические воздушные бронхограммы — множественные гиперэхогенные точечные или линзовидные пятна в области уплотнения или ветвящихся древовидных структур в зависимости от плоскости, в которой они разрезаются ультразвуковым лучом.

Уплотнения большого размера, как правило, имеют характерный печеночный вид — так называемый феномен

Рис. 2. Нормальное легкое (поперечное сканирование) [20]

Fig. 2. Normal lung (lateral scanning) [20]



Рис. 3. Поперечное сканирование. Аномальные вертикально ориентированные артефакты В-линии («хвост кометы») [20]

Fig. 3. Lateral scanning. Abnormal vertical B-line artefacts (“comet tail”) [20]

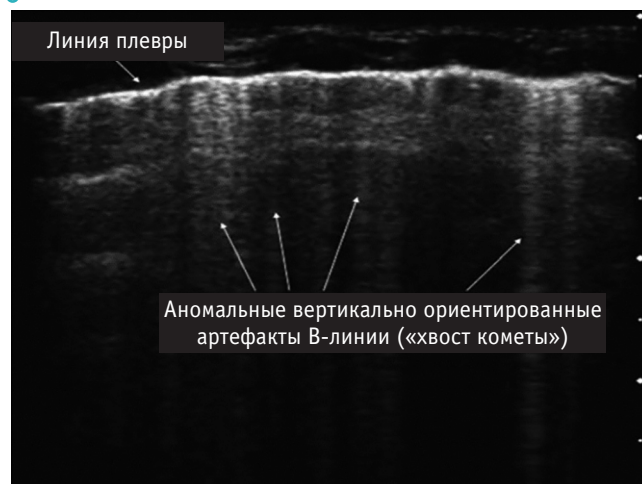


Рис. 4. Критерии ультразвукового исследования легких в норме и при пневмонии [18].

Примечание. 1 — вариант нормы: ультразвуковое изображение правой передней верхней зоны легкого у девочки 16 месяцев демонстрирует нормальную эхоструктуру легких с ровной гиперэхогенной плевральной линией, А-линиями и отсутствием В-линий.

2 — пневмония: на ультразвуковом изображении левой передней нижней зоны легкого у мальчика 2 лет с симптомами пневмонии — множественные и сливающиеся В-линии в одном изображении, представляющие интерстициальную картину заболевания.

3 — пневмония: на ультразвуковом изображении — правая задне-верхняя зона легкого у девочки 3 месяцев. Видна клиновидная гипозоногенная область субплевральной консолидации. Сопутствующие признаки: воздушные бронхограммы, представленные точечными гиперэхогенными пятнами в пределах очага поражения, гипозоногенная плевральная линия над очагом и множественные В-линии, исходящие из глубокого края консолидации.

4 — несколько вариантов легочной консолидации при пневмонии: А — признак «осколков» с коалесцирующими В-линиями и плевральным выпотом; В — с воздушной бронхограммой; С — консолидация с коалесцирующими В-линиями; D — консолидация с гепатизацией (тканеподобный вид и плевральный выпот в поперечной проекции).

5 — артефакты в легких и аномальные находки: А — В-линии, В — плевральный выпот, С — консолидация, D — субплевральная консолидация, E — неравномерность плевральной линии, F — бронхограммы

Fig. 4. Criteria of lung ultrasound: healthy lungs and pneumonia [18].

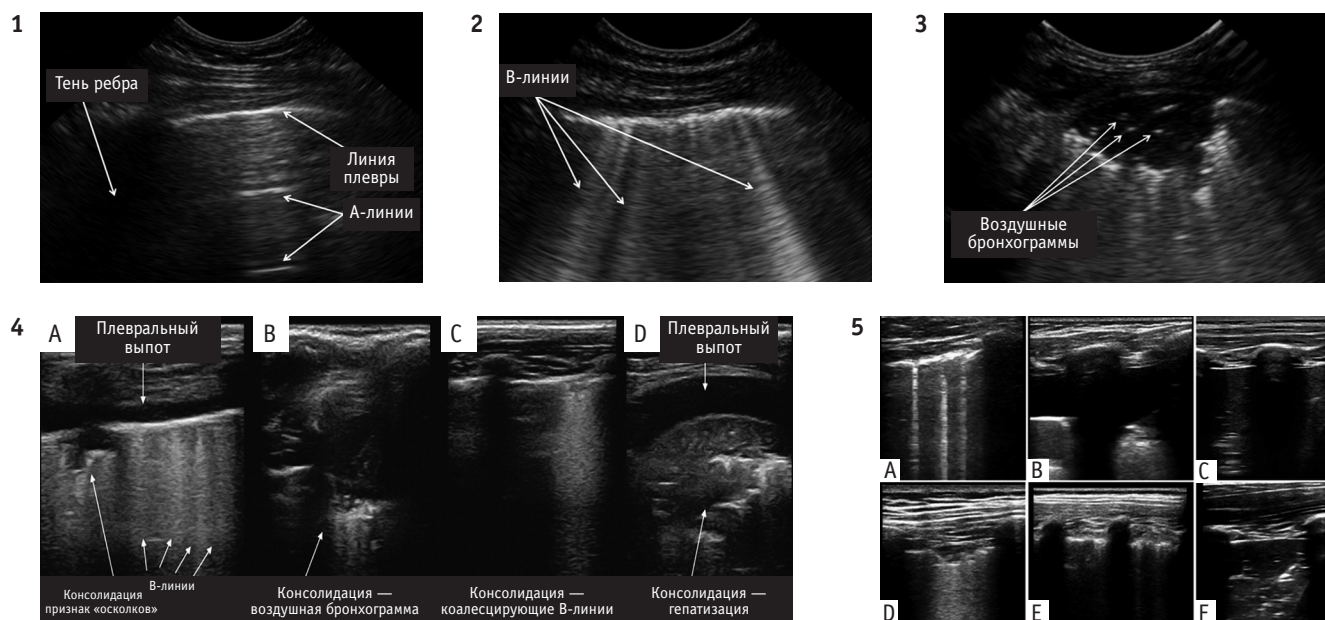
Note. 1 — Normal variant: an ultrasound image of the right anterior upper area of the lung in a 16-month-old girl demonstrates a normal lung echo pattern with a regular hyperechoic pleural line, A-lines and no B-lines.

2 — Pneumonia: an ultrasound image of the left anterior lower area of the lung in a 2-year-old boy with symptoms of pneumonia shows numerous and confluent B-lines in one image, presenting as an interstitial aspect of disease.

3 — Pneumonia: an ultrasound image of the right posterior upper area of the lung in a 3-month-old girl. A V-shaped hypoechogenic area of subpleural consolidation can be seen. Concomitant signs: air bronchograms with isolated hyperechogenic spots in the foci, a hypoechogenic pleural line above the foci and numerous B-lines emanating from the deep consolidation edge.

4 — Several variants of pulmonary consolidation in pneumonia patients: A — signs of fragments with coalescing B-lines with pleural effusion; B — with an air bronchogram; C — consolidation with coalescing B-lines; D — consolidation with hepatization (tissue-like type and pleural effusion in transverse plane).

5 — pulmonary artefacts and normal findings. A — B-lines, B — pleural effusion, C — consolidation, D — subpleural consolidation, E — irregular pleural line, F — bronchograms



гепатизации. Ателектаз или коллапс легкого сходны с уплотнением [4, 10]. Помимо прочего, необходимо визуализировать синусы на предмет наличия выпота. УЗИ облегчает идентификацию плавающего фибрина и перегородок, чтобы отличить экссудат от транссудата без инвазивного вмешательства [22]. М.С. Того и соавт. в своей работе представили краткое описание УЗИ легких у детей (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ легких в диагностике пневмоний у детей является высокоинформативным методом. За рубежом оно достаточно широко используется и уже включено в стандарты оказания медицинской помощи. Мобильность аппарата УЗИ позволяет проводить исследования у пациентов в любом месте, в любом состоянии без травматизации во время транспортировки.

Таблица. Ультразвуковые признаки и особенности легких в норме и при пневмонии
Table. Ultrasound signs and features of the normal lung and pneumonia lungs

Наблюдаемые результаты	Краткое описание ультразвукового исследования у детей
Изменение скольжения плевры	Уменьшение или отсутствие скольжения плевры
Аномалии плевры	Менее эхогенная плевральная линия в области уплотнения. Неровности. Диффузный вид. Не визуализируется (новорожденные)
Субплевральная консолидация (уплотнение)	Пневмония или ателектаз
В-линии	Тип артефакта в виде «хвоста кометы», который связан со сниженным соотношением воздуха и жидкости в легких и утолщением междольковой перегородки
Статическая воздушная бронхограмма	Может быть рассеянной (пунктирной) или разветвленной
Динамическая воздушная бронхограмма	Может свидетельствовать о движениях при дыхании и скорее указывает на пневмонию, чем на ателектаз
Жидкостная бронхограмма	Наблюдается только при обструктивной пневмонии
Гепатизация	По мере того как участки азрированного легкого замещаются жидкостью, легочная ткань становится более заметной при ультразвуковом исследовании и наблюдается тканеподобный внешний вид (при воздушной бронхограмме)
Плевральный выпот	Присутствует при некоторых типах пневмоний
Обрывочный сигнал	Консолидация с неровными границами
Точечное легкое	Может присутствовать у новорожденных с пневмонией (не является диагностическим критерием)

Необходимо обучать и привлекать педиатров, пульмонологов, врачей ультразвуковой диагностики, рентгенологов к внедрению и применению УЗИ легких в рутинной практике. При УЗИ легких процесс постановки диагноза пневмонии

и выбора тактики лечения может быть сокращен, осуществлен в любом месте оказания медицинской помощи, а также его можно неоднократно повторять в ходе динамического наблюдения за больным.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Фурман Е.Г. — разработка концепции обзора, написание основной части обзора и редактирование, работа с первоисточниками, утверждение рукописи для публикации; Балкунова Ю.Н. — написание текста рукописи, работа с первоисточниками; Бойко М.Ю., Естемесова Р.А. — проверка содержания обзора, редактирование рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Furman, E.G. — development of the review concept, writing the main part of the review and editing, working with primary sources, approving the manuscript for publication; Balkunova, Yu.N. — writing the text of the manuscript, working with primary sources; Boyko, M.Yu., Estemesova, R.A. — examination of the review content, editing 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.
The authors state that there is no external financing.

Об авторах / About the authors

Фурман Евгений Григорьевич / Furman, E.G. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по научной деятельности, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-9210. <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>. E-mail: furman1@yandex.ru
 Балкунова Юлия Николаевна / Balkunova, Yu.N. — врач-педиатр ГБУЗ ПК «КДКБ». 614066, Россия, г. Пермь, ул. Баумана, д. 22. E-mail: jnbalkunova@gmail.com
 Бойко Марина Юрьевна / Boyko, M.Yu. — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ ПК «КДКБ». 614066, Россия, г. Пермь, ул. Баумана, д. 22. E-mail: marinischna77@mail.ru
 Естемесова Райхан Алдебаевна / Estemesova, R.A. — ассистент кафедры детских болезней с курсами кардиоревматологии и гастроэнтерологии НАО «Медицинский университет Астана». 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а. E-mail: rauxanchik@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sansone F., Attanasi M., Di Filippo P., Sferrazza Papa G.F. et al. Usefulness of lung ultrasound in paediatric respiratory diseases. *Diagnostics*. 2021;11(10):1783. DOI: 10.3390/diagnostics11101783
2. Balk D.S., Lee C., Schafer J., Welwarth J. et al. Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric pneumonia: a meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2018;53(8):1130–9. DOI: 10.1002/ppul.24020
3. Ambroggio L., Sucharew H., Rattan M.S., O'Hara S.M. et al. Lung ultrasonography: a viable alternative to chest radiography in children with suspected pneumonia? *J. Pediatr.* 2016;176:93–98. e7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.033
4. Claes A.-S., Clapuyt P., Menten R., Michoux N. et al. Performance of chest ultrasound in pediatric pneumonia. *Eur. J. Radiol.* 2017;88:82–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.032
5. Hajialioghli P., Nemati M., Saleh L.D., Fouladi D.F. Can chest computed tomography be replaced by lung ultrasonography with or without plain chest radiography in pediatric pneumonia? *J. Thorac. Imaging*. 2016;31(4):247–52. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000209
6. Iorio G., Capasso M., Prisco S., De Luca G. et al. Lung ultrasound findings undetectable by chest radiography in children with community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med. Biol.* 2018;44(8):1687–93. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.007
7. Yan J.-H., Yu N., Wang Y.-H., Gao Y.-B. et al. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: systematic evidence. *Medicine*. 2020;99(50):e23671. DOI: 10.1097/MD.00000000000023671
8. Lissaman C., Kanjanaupom P., Ong C., Tessaro M. et al. Prospective observational study of point-of-care ultrasound for diagnosing pneumonia. *Arch. Dis. Child.* 2019;104(1):12–18. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314496
9. Man S.C., Fufezan O., Sas V., Schnell C. Performance of lung ultrasonography for the diagnosis of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Med. Ultrason.* 2017;19(3):276–81. DOI: 10.11152/mu-1027
10. Stadler J.A.M., Andronikou S., Zar H.J. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Radiol.* 2017;47(11):1412–19. DOI: 10.1007/s00247-017-3910-1
11. Tripathi S., Ganatra H., Martinez E., Mannaa M. et al. Accuracy and reliability of bedside thoracic ultrasound in detecting pulmonary pathology in a heterogeneous pediatric intensive care unit population. *J. Clin. Ultrasound*. 2019;47(2):63–70. DOI: 10.1002/jcu.22657
12. Yadav K.K., Awasthi S., Parihar A. Lung ultrasound is comparable with chest roentgenogram for diagnosis of community-acquired pneumonia in hospitalised children. *Indian J. Pediatr.* 2017;84(7):499–504. DOI: 10.1007/s12098-017-2333-1
13. Samson F., Gorostiza I., González A., Landa M. et al. Prospective evaluation of clinical lung ultrasonography in the diagnosis of community-acquired pneumonia in a pediatric emergency department. *Eur. J. Emerg. Med.* 2018;25(1):65–70. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000418
14. Malla D., Rathi V., Gomber S., Upreti L. Can lung ultrasound differentiate between bacterial and viral pneumonia in children? *J. Clin. Ultrasound*. 2021;49(2):91–100. DOI: 10.1002/jcu.22951
15. Buonsenso D., Brancato F., Valentini P., Curatola A. et al. The use of lung ultrasound to monitor the antibiotic response of community-acquired pneumonia in children: a preliminary hypothesis. *J. Ultrasound Med.* 2020;39(4):817–26. DOI: 10.1002/jum.15147
16. Musolino A.M., Tomà P., Supino M.C., Scialanga B. et al. Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: a prospective study. *Pediatr. Pulmonol.* 2019;54(9):1479–86. DOI: 10.1002/ppul.24426
17. Deganello A., Rafailidis V., Sellars M.E., Ntoulia A. et al. Intravenous and intracavitary use of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation and management of complicated pediatric pneumonia. *J. Ultrasound Med.* 2017;36(9):1943–54. DOI: 10.1002/jum.14269
18. Gravel C.A., Monuteaux M.C., Levy J.A., Miller A.F. et al. Interrater reliability of pediatric point-of-care lung ultrasound findings. *Am. J. Emerg. Med.* 2019;38(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.01.047
19. Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Рачина С.А., Вацик О.Т. и др. Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):51–5. Safarova A.F., Kobalava Zh.D., Rachina S.A., Vatsik O.T. et al. The use of lung ultrasound in patients with COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):51–5. (in Russian). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-51-55
20. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol. Med.* 2008;113(2):190–8. DOI: 10.1007/s11547-008-0247-8
21. Строчкова Л.А., Егоров Е.Ю. Опыт проведения ультразвукового исследования легких при внебольничной пневмонии COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(2):99–106. Strokova L.A., Egorov E.Yu. Experience in conducting lung ultrasound in community-acquired pneumonia COVID-19. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(2):99–106. (in Russian). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-99-106
22. Toro M.S., Martínez J.L., Falcão R.V., Prata-Barbosa A. et al. Point-of-care ultrasound by the pediatrician in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2021;97(1):13–21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.003

Поступила / Received: 05.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 12.08.2024

Особенности метаболомного профиля у новорожденных с задержкой внутриутробного роста

И.И. Рюмина¹, Н.А. Франкевич¹, А.П. Гасанбекова¹, Н.Е. Кан¹, О.Н. Ульянова¹, А.И. Хабибуллина¹, В.Е. Франкевич^{1, 2}✉

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Провести анализ клинического применения метаболомики в неонатологии, в частности при задержке внутриутробного роста (ЗВУР) плода, а также выявить и обсудить наиболее важные метаболиты и их клиническое значение при нарушениях внутриутробного и постнатального роста, при вскармливании грудным молоком и молочными смесями.

Основные положения. ЗВУР во многом определяет состояние здоровья ребенка не только в периоде новорожденности и раннем детстве, но и в последующей жизни. ЗВУР является следствием различных причин, связанных со здоровьем матери, влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, генетикой, а также с неблагоприятным течением беременности, в том числе многоплодной, плацентарными нарушениями и аномалиями формирования и прикрепления пуповины. Плацентарная недостаточность является частой причиной ЗВУР; хроническая отслойка плаценты, инфаркт плаценты и опухоли плаценты, такие как гемангиомы и хорангиомы, могут играть роль в развитии синдрома ЗВУР. Изменение метаболических процессов в организме плода при ЗВУР, а также рациональное вскармливание в неонатальном периоде во многом определяют фенотип новорожденного и траекторию его дальнейшего развития. Метаболомика, также называемая «новой клинической биохимией», представляет собой подход, основанный на систематическом изучении полного набора метаболитов в биологическом образце. Метаболом во многом отражает особенности фенотипа и учитывает эпигенетические различия.

Заключение. Метаболомика является относительно новой технологией, результаты ее применения в неонатологии немногочисленны, и пока нет возможности сделать однозначные выводы о роли того или иного метаболита в диагностике заболеваний новорожденного, однако уже очевидно, что исследования метаболомического спектра предоставляют теоретическую основу для дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе осложнений, связанных с ЗВУР, а также для разработки мер лечения и профилактики.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста, новорожденный, метаболом, метаболиты, вскармливание.

Для цитирования: Рюмина И.И., Франкевич Н.А., Гасанбекова А.П., Кан Н.Е., Ульянова О.Н., Хабибуллина А.И., Франкевич В.Е. Особенности метаболомного профиля у новорожденных с задержкой внутриутробного роста. Доктор.Ру. 2024;23(6):64–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69

Features of the Metabolomic Profile in Newborns with Intrauterine Growth Restriction

I.I. Ryumina¹, N.A. Frankevich¹, A.P. Gasanbekova¹, N.E. Kan¹, O.N. Ulyanova¹, A.I. Khabibullina¹, V.E. Frankevich^{1, 2}✉

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

² Siberian State Medical University; 2 Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050

ABSTRACT

Aim. To analyze the clinical application of metabolomics in intrauterine growth retardation (IUGR), as well as to identify and discuss the most important metabolites and their clinical significance in intrauterine and postnatal growth disorders.

Key points. IUGR determines the health status not only in the neonatal period and early childhood, but also in subsequent life. IUGR is a consequence of various reasons related to maternal health, the influence of environmental factors, genetics, as well as the complications of pregnancy, including multiple pregnancies, placental disorders and anomalies of the umbilical cord. Changes in metabolic processes in the fetal body due to disturbances in intrauterine growth, as well as rational feeding in the neonatal period, largely determine the phenotype of the newborn and the trajectory of further development. Metabolomics, also called “new clinical biochemistry,” is an approach based on the systematic study of the complete set of metabolites in a biological sample. The metabolome reflects the characteristics of the phenotype and takes into account epigenetic differences.

Conclusion. Metabolomics is a relatively new technology, the results of its application in neonatology are few, and it is not yet possible to draw clear conclusions about the role of one or another metabolite in the diagnosis of diseases of the newborn. However, it is already obvious that the study of the metabolomic spectrum provides a theoretical basis for further research into the mechanisms underlying complications associated with IUGR, as well as treatment and prevention measures.

Keywords: intrauterine growth retardation, newborn, metabolome, metabolites, feeding.

For citation: Ryumina I.I., Frankevich N.A., Gasanbekova A.P., Kan N.E., Ulyanova O.N., Khabibullina A.I., Frankevich V.E. Features of the metabolomic profile in newborns with intrauterine growth restriction. Doctor.Ru. 2024;23(6):64–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69

✉ Франкевич Владимир Евгеньевич / Frankevich, V.E. — E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Влияние условий, в которых протекает начало жизни, на развитие различных заболеваний, осуществляется посредством ряда механизмов, в том числе связанных с пластичностью процессов развития, «программированием» и эпигенетическими процессами. Во многих эпидемиологических и экспериментальных исследованиях на животных показано, что все биологические и физиологические системы естественным образом подвергаются программированию в процессе развития, включая иммунную систему, фертильность, клеточное старение, продолжительность жизни и даже поведенческие функции. Существует группа теорий влияния этапа раннего развития организма на отдаленные последствия, связанные с состоянием здоровья во взрослом возрасте: теория Баркера (developmental origins of health and disease), теория «экономного фенотипа» Хейлса и Баркера, теория «пластичности, связанной с развитием» Батесона и др. [1–4].

Задержка роста плода (ЗРП), или синдром задержки роста плода (СЗРП), — это осложнение беременности, при котором плод не достигает своего генетического потенциала роста. Ключевым моментом в патогенезе СЗРП является нарушение маточно-плацентарного кровотока, причины которого могут быть различными: артериальная гипертензия; антифосфолипидный синдром; употребление табака; недостаточное питание с гипопроотеинемией; воздействие тератогенов, некоторых препаратов для лечения эпилепсии, онкологической патологии; хромосомные аномалии, такие как трисомия 13 и трисомия 18; пороки развития при отсутствии хромосомных аномалий, включая врожденные пороки сердца и гастрошизис; врожденные инфекции (малярия, цитомегаловирус, краснуха, токсоплазмоз, ветряная оспа, сифилис) [5]. Масса тела при рождении, наряду с длиной тела и окружностью головы, являются основными показателями внутриутробного развития плода, и отклонение этих показателей от стандартов свидетельствует прежде всего о влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды и питания. Нарушение роста плода во многом определяет состояние здоровья ребенка не только в периоде новорожденности, но и в долгосрочной перспективе, появляется все больше доказательств того, что ЗРП предрасполагает к развитию ряда неинфекционных заболеваний, включая метаболический синдром, ожирение, ишемическую болезнь сердца, гипертонию, дислипидемию, сахарный диабет 2 типа и хронические заболевания легких и почек, а также нарушение психомоторного и когнитивного развития и психические заболевания [6].

Частота рождения детей с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) колеблется в широких пределах и прямо зависит от уровня социально-экономического развития страны. Исследования Международного консорциума по развитию плода и новорожденного INTERGROWTH-21st показали, что в странах с низким и средним уровнем дохода примерно каждый 5-й ребенок (19,3%) рождается маленьким для гестационного возраста (включая как малых для гестационного возраста новорожденных, так и детей с ЗВУР), и каждый 4-й случай неонатальной смерти приходится на таких детей [7]. Распространенность ЗВУР в странах Европы составляет 6,2%, в США — 10–15%, в Центральной Азии — 31,1% [8, 9]. В России частота ЗВУР достигает 17,0%, а в популяции недоношенных детей — 18,4% [10, 11]. У недоношенных детей заболеваемость варьирует еще больше, международные исследования показали, что 22% детей с массой тела при рождении 500–1500 г были классифицированы как маловесные к сроку гестации [12]. Другие иссле-

дователи установили, что у детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г), с гестационным возрастом 25–30 нед частота ЗВУР составляла всего 9% [13]. При тяжелой ранней ЗРП в период беременности общие показатели антенатальной и неонатальной смертности составили 12,3 и 6,6% соответственно, 12,2% выживших детей имели нарушения психомоторного развития [14]. Исследования A.J. Wilcox и соавт. показали, что изолированная ЗРП в период беременности является редким явлением, практически не изменяющимся со временем [15].

Широкий диапазон распространенности ЗВУР обусловлен не только региональными социально-экономическими особенностями, но, в большой степени, критериями диагностики и определения ЗВУР. В акушерстве ЗРП — термин, описывающий патологически маленький плод, не достигший своего потенциала роста, у которого предположительная масса плода или окружность живота менее 10-го центиля в сочетании с маловодием и/или с патологическим кровотоком, по данным доплерометрии в пупочной артерии, и/или с недостаточной скоростью роста, и/или у которого предполагаемая масса менее 3-го центиля [16]. Малый для гестационного возраста плод — это плод, размеры которого ниже предопределенного порогового значения для соответствующего гестационного возраста. Обычно маловесные плоды имеют предположительную массу тела или окружность живота менее 10-го центиля, хотя 5-й, 3-й центили, отклонения выше $-2SD$ и Z-оценки также используются в литературе в качестве пороговых значений [5, 17]. Нередко термины «малый для гестационного возраста» и ЗВУР используются как синонимы, однако это неправильно, так как малый для гестационного возраста ребенок может не иметь ЗВУР. Правильный диагноз ставится на основании серийных оценок комбинации ультразвуковых параметров, включая предполагаемую массу тела плода, окружность живота и доплеровские измерения пупочной артерии [18–20].

Для классификации новорожденных, чьи основные антропометрические показатели не соответствуют гестационному возрасту, используются разные термины, например, ребенок «малый к сроку гестации» или ребенок с ЗВУР, однако до сих пор нет единого мнения, являются ли эти термины синонимами, так как при рождении клинически сложно дифференцировать детей, конституционно «маловесных к сроку гестации», и новорожденных с нарушением внутриутробного роста. Соответствие основных антропометрических параметров, измеряемых при рождении ребенка (массы тела, длины и окружности головы, отношения массы к длине тела), гестационному возрасту определяется при помощи массо-ростовых центильных таблиц. Не во всех случаях малый к сроку гестации ребенок является ребенком с ЗВУР. Но зачастую, если ребенок родился маловесным к сроку гестации, с массой тела при рождении ниже 10-го процентиля для гестационного возраста, ему ставят диагноз ЗВУР [21]. Тем не менее это определение не делает различий между младенцами, маловесными к сроку гестации, которые конституционально маленькие, и теми, кто испытывал влияние неблагоприятных факторов в процессе внутриутробного развития. На основании опроса экспертов в 2018 г. составлено определение ограничения роста у новорожденного — масса тела при рождении меньше 3-го процентиля либо наличие трех из критериев: масса при рождении < 10-го процентиля, окружность головы < 10-го процентиля, длина < 10-го процентиля, а также пренатально диагностированная ЗРП, пренатально диагностированные состояния, связанные с ЗРП (материнская

гипертензия, преэклампсия, врожденная инфекция) [22]. Таким образом, в настоящее время принято согласованное определение задержки (ограничения) роста новорожденного — масса тела при рождении меньше 3-го процентиля на популяционных или индивидуальных диаграммах роста или отмечаются не менее 3 из 5 показателей:

- масса тела при рождении ниже 10-го процентиля, по популяционным или индивидуальным диаграммам роста;
- окружность головы ниже 10-го процентиля;
- длина тела ниже 10-го процентиля;
- пренатально установленная ЗРП;
- осложненное течение беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия) [23].

Использование существующих критериев не позволяет отличить конституционально маленького ребенка, который достигает своего нормального потенциала роста, от таких же маленьких детей с внутриутробным нарушением роста, чья масса тела ниже ожидаемой оптимальной массы в силу влияния различных неблагоприятных факторов.

При СЗРП нарушается питание плода. В условиях критического кислородного и энергетического голодания происходит централизация кровотока. В этих условиях сохраняется рост мозга, ускоряется созревание легких и увеличивается выработка эритроцитов, в то время как количество жира, мышечная масса и минеральное содержание костной ткани снижаются, что приводит к уменьшению основных антропометрических показателей плода [24]. Для оценки соответствия антропометрических параметров сроку гестации в клинической практике в основном используется масса тела при рождении, хотя не менее важными показателями являются длина тела и окружность головы, а также состав тела. Распределение энергии для роста различных тканей отражает адаптивное изменение абсолютного и относительного увеличения жировой ткани, мышечной массы и других составляющих во время роста и развития организма человека. Меньшая, чем у соответствующих гестационному возрасту новорожденных, масса тела детей, малых к сроку гестации, обусловлена на 27% низким содержанием жировой массы и на 73% низким содержанием тощей массы [25].

Гипотеза Баркера, согласно которой ограниченное внутриутробное питание необратимо изменяет структуру и функции тканей и, следовательно, метаболизм, была уточнена на основании результатов многочисленных исследований особенностей постнатального роста ребенка с ЗВУР. По-видимому, риск развития метаболических нарушений повышается у тех детей с ЗВУР, у которых наблюдается быстрый догоняющий рост («скачок роста») в первые месяцы жизни [26]. В систематическом обзоре, изучающем взаимосвязь между показателями постнатального роста, когнитивными исходами и риском развития заболеваний в более позднем возрасте у недоношенных детей, установлена последовательная положительная взаимосвязь между прибавками массы тела, ростом головы и нейрокognитивным развитием, в то время как доказательств прямой связи между быстрым догоняющим ростом в постнатальном периоде и последующей избыточной массой тела, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время недостаточно [27].

Многие систематические обзоры показали, что грудное вскармливание снижает риск развития ожирения, но практически нет исследований влияния грудного вскармливания на формирование избыточной массы тела у детей, рожденных

с ЗВУР. Были опубликованы рекомендации по питанию новорожденных для оптимизации роста недоношенных детей, но нет стандартизированного протокола питания для доношенных и недоношенных детей с ЗВУР [28]. Установлено, что существуют различия между определенными классами метаболитов, такими как липиды, гормоны и аминокислоты, у детей, вскармливаемых грудным молоком, и у детей на искусственном вскармливании [29].

Детям с внутриутробным нарушением роста очень важно обеспечить раннее начало питания (парентерального и энтерального), адекватное поступление калорий и белка, что необходимо для обеспечения догоняющего постнатального роста, хотя точно не известно, какое количество калорий и основных нутриентов для недоношенных детей оптимально [30].

Метабомика является одним из инструментов функционального уровня, используемым для исследования метаболизма, а также регуляторной функции, которую различные метаболиты выполняют посредством взаимодействия с генами, транскриптами и белками. Систематическое исследование метаболитов, присутствующих в крови и других биологических жидкостях, дает возможность определить и понять механизмы, связанные с риском метаболических нарушений [31, 32]. Исследование содержания метаболитов в тканях и биологических жидкостях может проводиться так называемым целевым методом, когда выявляются определенные метаболиты, в то время как при нецелевом подходе определяются содержание и соотношение совокупности метаболитов, различие метаболических паттернов, связанных с тем или иным патологическим состоянием [33–37].

Исследование особенностей метаболизма крови внутриутробно, при рождении, а также в течение различных периодов жизни ребенка позволяет на основании множества факторов, включая генетику, питание и окружающую среду, понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений постнатального роста. Одним из объяснений может быть тот факт, что спектр метаболитов является предиктором заболеваний, при которых в митохондриях нарушается эффективное использование энергетического субстрата, что приводит к дисфункции митохондрий. ЗВУР является гетерогенным патологическим состоянием, и анализ метаболомного спектра в различных биологических жидкостях для диагностики и прогнозирования патологических состояний, свойственных детям с нарушением внутриутробного и постнатального роста, — это «открытое поле» для исследований [38]. Например, анализ метаболических путей аминокислот при исследовании метаболомного профиля беременных позволил определить влияние отдельных аминокислот, таких как глутамин, аспартат, аланин и др., на метаболические пути, вовлеченные в патогенез СЗРП [39]. Исследования метаболома образцов амниотической жидкости, в том числе клеток амниотической жидкости, обнаружили множество метаболических изменений, связанных с ЗРП, которые в основном проявлялись изменениями в метаболизме аминокислот и глюкозы, включая цикл трикарбоновых кислот [40].

В немногочисленных исследованиях метаболома крови у детей с ЗВУР в основном выделяют 9 наиболее значимых метаболитов: тирозин, валин, аланин, миоинозитол, глутамин, ацетилглутамин, холин, фосфохолин и метионин. Метаболический анализ пуповинной крови позволил выявить значительные различия в относительных уровнях незаменимых аминокислот между новорожденными, малыми к сроку гестации и соответствующими гестационному возрасту. D. Favretto и соавт. установили различия по многим

характеристикам, прежде всего по содержанию незаменимых аминокислот: фенилаланина, триптофана и метионина [41]. R.P. Norgan и соавт. исследовали метаболические профили в плазме пуповинной крови как в эксперименте на животных, так и у новорожденных, малых для гестационного возраста, и установили идентичные изменения содержания сфинголипидов, фосфолипидов, жирных кислот и карнитин-нов [42]. Также в плазме пуповинной крови были обнаружены метаболиты, содержание которых значимо различалось у новорожденных с низкой массой тела при рождении и нормальной массой тела: более низкие уровни холина, пролина, глутамина, аланина и глюкозы и более высокие уровни фенилаланина и цитруллина [43].

Кроме того, у новорожденных с ЗВУР, масса тела которых была менее 3-го перцентиля, определялось меньшее содержание ацилкарнитина, чем у новорожденных, соответствующих гестационному возрасту, а у новорожденных с массой тела при рождении от 3-го до 10-го перцентиля наблюдалась повышенная концентрация аминокислот, что может быть связано с повышенным метаболизмом и деградацией жиров [44]. Отмечено, что у новорожденных с ЗВУР высок риск нарушения окисления жирных кислот, вызванного дефицитом карнитина, который стимулирует нейтропротективные факторы [45, 46]. В нескольких исследованиях изучалась связь между уровнями метаболитов пуповинной крови и антропометрическими показателями новорожденных, однако эти исследования достаточно ограничены, в них использовали косвенные методы определения ожирения или не учитывали другие известные факторы, влияющие на антропометрические показатели новорожденного, такие как индекс массы тела матери или уровень глюкозы, а также СЗРП. Метаболические профили мочи новорожденных с ЗВУР и детей, соответствующих сроку гестации, существенно различались по содержанию миоинозитола, саркозина, креатина и креатинина [47].

Особый интерес представляют исследования метаболизма незаменимых аминокислот, таких как триптофан, метионин, цистеин и гистидин, у детей с ЗВУР, однако данные крайне разноречивы [32]. Например, в некоторых исследованиях показано повышение концентрации триптофана в пуповинной крови у детей с ЗВУР [41], в то время как другие авторы сообщали о снижении содержания этой аминокислоты [48–51]. Триптофан является незаменимой аминокислотой, которая может метаболизироваться в различные биологически активные соединения, каждое из которых влияет на большое количество метаболических путей. Более 90% биотрансформации триптофана проходит через так называемый кинурениновый шунт, при котором индольное кольцо разрывается с образованием соединений клеточного ответа, таких как кинуренин, никотиновая кислота и никотинамидадениндинуклеотид, 10% триптофана трансформируется в нейротрансмиттеры/гормоны в виде серотонина, N-ацетил-серотонина, мелатонина и аминов в виде триптамина и его производных [52]. J. Hernandez-Rodriguez и соавт. установили, что у детей с ЗВУР отмечается меньшая способность к связи между триптофаном и альбумином и, следовательно, более высокий уровень свободного L-триптофана в плазме [49]. Меньшая активность кинуренинового шунта при СЗРП, по-видимому, влияет на окисление триптофана за счет снижения в плаценте экспрессии 2,3-диоксигеназы и индолмин-2,3-диоксигеназы [53].

Обнаружены существенные различия в содержании метионина между новорожденными, соответствующими сроку гестации, и детьми с ЗВУР. Метионин является незаменимой

аминокислотой, метаболизм которой состоит из двух основных путей: цикла трансметилирования, в результате которого метионин и аденозинтрифосфат (АТФ) превращаются в S-аденозилметионин, являющийся основным донором метила, участвующего в синтезе ДНК и регуляции экспрессии генов, и пути транс-сульфирования [54, 55]. Результаты исследования содержания метионина также крайне противоречивы: некоторые исследования показали более высокую концентрацию метионина у младенцев с ЗВУР, чем у новорожденных, соответствующих сроку гестации, в то время как в других работах обнаружены более низкие уровни этой аминокислоты [44, 56]. D. Favretto и соавт. также обнаружили повышение уровня метионина в пуповинной крови новорожденных с ЗВУР [41]. У близнецов с ЗВУР отмечены наиболее выраженные изменения в метионин-цистеиновом пути метаболизма [44]. Возможная связь между обеспеченностью метионином, эпигенетическими изменениями во время внутриутробного развития и нарушением темпов постнатального роста у детей с ЗВУР может играть важную роль в механизме фетально-неонатального программирования.

Гистидин также является незаменимой аминокислотой, а одно из ее основных производных — 3-метилгистидин — образуется в результате посттрансляционного метилирования гистидиновых остатков актина и миозина и используется в качестве маркера катаболизма белков скелетных мышц [57]. Из гистидина и бета-аланина путем гидролиза АТФ вырабатывается карнозин, который играет важную роль в качестве внутриклеточного pH-буфера, хелатора тяжелых металлов и антигликационного агента, обладает антиоксидантными свойствами, то есть снижает содержание продуктов окисления. Известно, что окислительный стресс имеет ключевое значение в патогенезе и осложнениях ЗВУР, так как плацентарная недостаточность и хроническая внутриутробная гипоксия приводят к образованию свободных радикалов, которые антиоксидантная система плода не способна нейтрализовать. Возможно, карнозин играет важную роль в качестве поглотителя продуктов окисления при ЗВУР [58, 59].

Результаты исследований уровней гистидина и карнозина в пуповинной крови новорожденных с ЗВУР противоречивы, однако следует отметить, что в группе недоношенных детей, получавших дексаметазон по поводу бронхолегочной дисплазии, обнаружено значительное увеличение экскреции 3-метилгистидина как возможный признак повышенного мышечного катаболизма, чем, по-видимому, можно объяснить повышенную экскрецию гистидина у новорожденных с ЗВУР [47, 60, 61].

До сих пор нет уверенности в траектории постнатального развития детей данной когорты, правильном вкладе в их рост особенностей питания с целью предотвращения или по крайней мере ограничения долговременных осложнений [62]. На сегодняшний день накоплен целый ряд исследований, описывающих «раннюю» модель непереносимости глюкозы, резистентности к инсулину, накопления катаболических и изменения метаболизма аминокислот у новорожденных с ЗВУР. Необходимы более крупные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и судить об их применимости в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения метаболических процессов в организме плода при нарушении внутриутробного роста определяют фенотип новорожденного, а новые персонифицированные подходы к терапии и вопросам правильного выхаживания будут

способствовать его дальнейшему правильному развитию. Изучение механизмов ЗВУР, лежащих в основе нарушения метаболизма новорожденного, возникающих во внутри-

утробном периоде и ассоциированных с нарушением постнатального роста, в итоге позволит разработать новые принципы персонализированной терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Рюмина И.И., Франкевич Н.А., Гасанбекова А.П., Кан Н.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Ульянова О.Н., Хабибуллина А.И., Франкевич В.Е. — написание текста, 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: Ryumina, I.I., Frankevich, N.A., Gasanbekova, A.P., Kan, N.E. — thematic publications reviewing, text of the article; Ulyanova, O.N., Khabibullina, A.I., Frankevich, V.E. — thematic, publications reviewing, 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

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006.
The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 24-64-00006.

Об авторах / About the authors

Рюмина Ирина Ивановна / Ryumina, I.I. — д. м. н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1054-8996. <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>. E-mail: i_ryumina@oparina4.ru
Франкевич Наталья Анатольевна / Frankevich, N.A. — к. м. н., старший научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4340-3218. <https://orcid.org/0000-0002-6090-586X>. E-mail: natasha-lomova@yandex.ru
Гасанбекова Аида Пирмагомедовна / Gasanbekova, A.P. — специалист симуляционно-тренингового центра ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5330-9810. <https://orcid.org/0000-0002-2882-8163>. E-mail: a_gasanbekova@oparina4.ru
Кан Наталья Енгиновна / Kan, N.E. — д. м. н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5378-8437. <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>. E-mail: n_kan@oparina4.ru
Ульянова Ольга Николаевна / Ulyanova, O.N. — врач-неонатолог отделения новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0009-0002-8161-724X>. E-mail: olgaulyanova85@mail.ru
Хабибуллина Азалия Ильшатовна / Khabibullina, A.I. — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0009-0006-6462-3217>. E-mail: a_khabibullina@oparina4.ru
Франкевич Владимир Евгеньевич / Frankevich, V.E. — д. ф.-м. н., заместитель директора Института трансляционной медицины по научной работе, заведующий отделом системной биологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-0645. <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601. DOI: 10.1007/BF00400248
- Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T., Deb D. et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004;430(6998):419–21. DOI: 10.1038/nature02725
- Barker D.J.P. Mothers, babies, and health in later life. Edinburgh; 1998. URL: <https://trove.nla.gov.au/work/7976056> (дата обращения — 15.06.2024).
- Barker D.J.P. Developmental origins of adult health and disease. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 2004;58:114–15. DOI: 10.1136/jech.58.2.114
- Weinstein A., Cruz K., Alvarez M., Oladipo A.F. Diagnosis, classification, and management of fetal growth restriction: a practice update. *Top. Obstet. Gynecol.* 2024;44(4):1–5. DOI: 10.1097/01.PGO.0001007308.72060.91
- Boghossian N.S., Geraci M., Edwards E.M., Horbar J.D. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20172533. DOI: 10.1542/peds.2017-2533
- Lee A.C., Kozuki N., Cousens S., Stevens G.A. et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017;358:j3677. DOI: 10.1136/bmj.j3677
- Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. *Лечащий врач*. 2018;9:50–9. Belousova T.V., Andrushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. *Contemporary feeding approaches for infants. Lechaschi Vrach*. 2018;9:50–9. (in Russian)
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016;10:67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
- Близнецова Е.А., Кулакова Н.И., Антонова Л.К. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015;14(4):3–18. Bliznetsova E.A., Kulakova N.I., Antonova L.K. Modern concepts of intrauterine growth retardation in premature infants (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2015;14(4):3–18. (in Russian)
- Петрова И.Н., Трубаев Е.А., Коваленко Т.В., Ожегов А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):40–5. Petrova I.N., Trubachev E.A., Kovalenko T.V., Ozhegov A.M. Neonatal cardiovascular system adaptation in babies with intrauterine growth retardation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):40–5. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-40-45
- Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W., Korones S.B. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics*. 2001;107(1):E1. DOI: 10.1542/peds.107.1.e1
- Bernstein I.M., Horbar J.D., Badger G.J. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *The Vermont Oxford Network. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182(1 Pt1):198–206. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70513-8
- Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G., Limpens J. et al. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(2):153–66. DOI: 10.1111/aogs.13702
- Wilcox A.J., Basso O. Inferring fetal growth restriction as rare, severe, and stable over time. *Eur. J. Epidemiol.* 2023;38:455–64. DOI: 10.1007/s10654-023-00985-7
- Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М.; 2021. Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction): clinical recommendations. М.; 2021. (in Russian)

17. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(2):298–312. DOI: 10.1002/uog.22134
18. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;295(5):1061–77. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9
19. Gordijn S.J., Beune I.M., Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;49:117–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002
20. Carducci B., Bhutta Z.A. Care of the growth-restricted newborn. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;49:103–16. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003
21. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.* 1967;71:159.
22. Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D. et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J. Pediatr.* 2018;196:71–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059
23. Leite D.F.B., de Melo E.F.Jr., Souza R.T. et al. Fetal and neonatal growth restriction: new criteria, renew challenges. *J. Pediatr.* 2018;203:462–63. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.094
24. Tudehope D., Vento M., Bhutta Z., Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J. Pediatr.* 2013;162(3 suppl.):S81–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.057
25. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., Cheikh Ismail L. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr. Res.* 2017;82(2):305–16. DOI: 10.1038/pr.2017.52
26. Kelishadi R., Haghdoust A.A., Jamshidi F., Aliramezany M. et al. Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr. Int. Child Health.* 2015;35(2):110–23. DOI: 10.1179/2046905514Y.0000000136
27. Ong K.K., Kennedy K., Castaneda-Gutierrez E., Forsyth S. et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–86. DOI: 10.1111/apa.13128
28. Giabicani E., Pham A., Brioude F., Mitanchez D. et al. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;32(4):523–34. DOI: 10.1016/j.beem.2018.03.013
29. Verduci E., Banderli G., Barberi S., Radaelli G. et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 2014;6(4):1711–24. DOI: 10.3390/nu6041711
30. Lapointe M., Barrington K.J., Savaria M., Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr.* 2016;105(2):e54–9. DOI: 10.1111/apa.13237
31. Garwolińska D., Kot-Wasik A., Hewelt-Belka W. Pre-analytical aspects in metabolomics of human biofluids — sample collection, handling, transport, and storage. *Mol. Omics.* 2023;19(2):95–104. DOI: 10.1039/d2mo00212d
32. Priante E., Verlato G., Stocchero M., Giordano G. et al. Metabolomic profiling of intrauterine growth-restricted preterm infants: a matched case-control study. *Pediatr. Res.* 2023;93(6):1599–608. DOI: 10.1038/s41390-022-02292-5
33. Shoji H., Taka H., Kaga N., Ikeda N. et al. Choline-related metabolites influenced by feeding patterns in preterm and term infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):230–5. DOI: 10.1080/14767058.2018.1488165
34. Liang X., Han H., Zhao X., Cao X. et al. Quantitative analysis of amino acids in human and bovine colostrum milk samples through iTRAQ labeling. *J. Sci. Food Agric.* 2018;98(13):5157–63. DOI: 10.1002/jsfa.9032
35. Luthra G., Vuckovic I., Bangdiwala A., Gray H. et al. First and second trimester urinary metabolic profiles and fetal growth restriction: an exploratory nested case-control study within the infant development and environment study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):48. DOI: 10.1186/s12884-018-1674-8
36. Mung D., Li L. Applying quantitative metabolomics based on chemical isotope labeling LC-MS for detecting potential milk adulterant in human milk. *Anal. Chim. Acta.* 2018;1001:78–85. DOI: 10.1016/j.aca.2017.11.019
37. Bazanella M., Maier T.V., Clavel T., Lagkouvardos I. et al. Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106(5):1274–86. DOI: 10.3945/ajcn.117.157529
38. Leite D.F.B., Morillon A.C., Melo Júnior E.F., Souza R.T. et al. Examining the predictive accuracy of metabolomics for small-for-gestational-age babies: a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(8):e031238. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031238
39. Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л. и др. Анализ метаболических путей при задержке роста плода. *Биомедицинская химия.* 2020;66(2):174–80. Кан Н.Е., Khachatryan Z.V., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L. et al. Analysis of metabolic pathways in intrauterine growth restriction. *Biomed. Khim.* 2020;66(2):174–80. (in Russian). DOI: 10.18097/PBMC20206602174
40. Chen F., Li Z., Xu Y., Huang S. et al. Non-targeted metabolomic study of fetal growth restriction. *Metabolites.* 2023;13(6):761. DOI: 10.3390/metabo13060761
41. Favretto D., Cosmi E., Ragazzi E., Visentin S. et al. Cord blood metabolomic profiling in intrauterine growth restriction. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;402(3):1109–21. DOI: 10.1007/s00216-011-5540-z
42. Horgan R.P., Broadhurst D.I., Walsh S.K., Dunn W.B. et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy. *J. Proteome Res.* 2011;10(8):3660–73. DOI: 10.1021/pr2002897
43. Ivorra C., Garcia-Vicent C., Chaves F.J., Monleón D. et al. Metabolomic profiling in blood from umbilical cords of low birth weight newborns. *J. Transl. Med.* 2012;10:142. DOI: 10.1186/1479-5876-10-142
44. Liu J., Chen X.X., Li X.W., Fu W. et al. Metabolomic research on newborn infants with intrauterine growth restriction. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(17):e3564. DOI: 10.1097/MD.0000000000003564
45. Wang Y., Fu W., Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):660–8. DOI: 10.3109/14767058.2015.1015417
46. Jones L.L., McDonald D.A., Borum P.R. Acylcarnitines: role in brain. *Progr. Lipid Res.* 2010;49(1):61–75. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.08.004
47. Dessi A., Atzori L., Noto A., Visser G.H. et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24(suppl.2):35–9. DOI: 10.3109/14767058.2011.605868
48. Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M. et al. Intrauterine growth restriction: new insight from the metabolomic approach. *Metabolites.* 2019;9(11):267. DOI: 10.3390/metabo9110267
49. Hernandez-Rodriguez J., Meneses L., Herrera R., Manjarrez G. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth-restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125–31. DOI: 10.1159/000153096
50. Cosmi E., Visentin S., Favretto D., Tucci M. et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile. *Twin Res. Hum. Genet.* 2013;16(4):816–26. DOI: 10.1017/thg.2013.33
51. Moros G., Boutsikou T., Fotakis C., Ilidromiti Z. et al. Insights into intrauterine growth restriction based on maternal and umbilical cord blood metabolomics. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7824. DOI: 10.1038/s41598-021-87323-7
52. Comai S., Bertazzo A., Brughera M., Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv. Clin. Chem.* 2020;95:165–218. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.08.005
53. Murthi P., Wallace E.M., Walker D.W. Altered placental tryptophan metabolic pathway in human fetal growth restriction. *Placenta.* 2017;52:62–70. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.013
54. Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006
55. Kalhan S.C., Marczewski S.E. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(2):109–19. DOI: 10.1007/s11154-012-9215-7
56. Wang L., Han T.L., Luo X., Li S. et al. Metabolic biomarkers of monochorionic twins complicated with selective intrauterine growth restriction in cord plasma and placental tissue. *Sci. Rep.* 2018;8(1):15914. DOI: 10.1038/s41598-018-33788-y
57. Holeček M. Histidine in health and disease: metabolism, physiological importance, and use as a supplement. *Nutrients.* 2020;12:848. DOI: 10.3390/nu12030848
58. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:23–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034
59. Rashid C.S., Bansal A., Simmons R.A. Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda).* 2018;33:348–59. DOI: 10.1152/physiol.00023.2018
60. Sanz-Cortés M., Carbajo R.J., Crispi F., Figueras F. et al. Metabolomic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. *PLoS One.* 2013;8(12):e80121. DOI: 10.1371/journal.pone.0080121
61. Sundekilde U.K., Downey E., O'Mahony J.A., O'Shea C.A. et al. The effect of gestational and lactational age on the human milk metabolome. *Nutrients.* 2016;8(5):304. DOI: 10.3390/nu8050304
62. Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А., Франкевич В.Е. Задержка внутриутробного развития: метабономика как новый подход в решении старой проблемы. *Акушерство и гинекология.* 2023;5:12–20. Gasanbekova A.P., Frankevich N.A., Frankevich V.E. Intrauterine malformation: metabolomics as a new approach to solving the old problem. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;5:12–20. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.298

Поступила / Received: 22.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2024

Эозинофильный эзофагит у детей и подростков: современное состояние проблемы

С.Ю. Терещенко ✉, О.Л. Москаленко

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить актуальные данные относительно эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений и терапевтических подходов к лечению эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) с акцентом на детей и подростков.

Основные положения. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ЭоЭ в детской популяции во многих странах мира. Ключевую роль в развитии ЭоЭ играют генетические факторы, атопия и гиперчувствительность к пищевым антигенам. Клинические проявления ЭоЭ у детей зависят от возраста и включают нарушения питания, рвоту, абдоминальную боль, дисфагию и застревание пищи в пищеводе. Диагностика ЭоЭ основывается на сочетании характерных клинических симптомов и гистологической картины эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода при исключении других причин эозинофилии. Основными направлениями терапии ЭоЭ являются диетотерапия с элиминацией причинно-значимых продуктов, медикаментозное лечение топическими кортикостероидами и эндоскопическое расширение стриктур пищевода.

Заключение. Дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания молекулярных механизмов ЭоЭ, разработки новых диагностических биомаркеров и оптимизации терапевтических подходов. Ввиду хронического рецидивирующего течения ЭоЭ большое значение имеет долгосрочное динамическое наблюдение пациентов мультидисциплинарной командой специалистов для улучшения качества жизни и предотвращения осложнений.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, дети, клинические проявления, диагностика, лечение

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Москаленко О.Л. Эозинофильный эзофагит у детей и подростков: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2024;23(6):70–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-70-76

Eosinophilic Oesophagitis in Children and Adolescents: Current State of the Problem

S.Yu. Tereshchenko ✉, O.L. Moskalenko

Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”; 3g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim. To provide up-to-date data regarding the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic approaches of EoE with a focus on childhood and adolescence.

Key points. Current epidemiologic data indicate a steady increase in the incidence of EoE in pediatric populations in many countries around the world. The key role in the development of EoE is played by genetic factors, atopy and hypersensitivity to food antigens. Clinical manifestations of EoE in children are age-dependent and include eating disorders, vomiting, abdominal pain, dysphagia, and food sticking in the esophagus. Diagnosis of EoE is based on the combination of characteristic clinical symptoms and histologic picture of eosinophilic infiltration of esophageal mucosa, while excluding other causes of eosinophilia. The main directions of EoE therapy are dietary therapy with elimination of causative products, drug treatment with topical corticosteroids and endoscopic dilation of esophageal strictures.

Conclusion. Further research is needed to better understand the molecular mechanisms of EoE, develop new diagnostic biomarkers, and optimize therapeutic approaches. Given the chronic recurrent course of EoE, long-term dynamic follow-up of patients by a multidisciplinary team of specialists is important to improve the quality of life and prevent complications.

Keywords: eosinophilic esophagitis, children, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

For citation: Tereshchenko S.Yu., Moskalenko O.L. Eosinophilic oesophagitis in children and adolescents: current state of the problem. Doctor.Ru. 2024;23(6):70–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-70-76

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — хроническое иммуно-/антиген-опосредованное заболевание пищевода, клинически характеризующееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, а гистологически — воспалением с преобладанием эозинофилов [1–3]. Еще в недавнем прошлом эозинофильная инфильтрация слизистой пищевода считалась отличительной чертой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [4]. Однако со временем стало очевидно, что пищевод, который в норме лишен эозинофилов, является иммунологически активным органом, способным рекрутировать эозинофилы в ответ на различные сти-

мулы [5, 6]. В настоящее время, если гастроинтестинальная эозинофилия ограничена пищеводом, сопровождается характерными симптомами, а другие причины эозинофилии пищевода исключены, ее называют ЭоЭ [7]. Наряду с ЭоЭ возможны также изолированные или комбинированные эозинофильные заболевания желудка, тонкого и толстого кишечника, которые отличаются по клинической картине и способам терапии от изолированного поражения пищевода [7].

Впервые ЭоЭ был описан как отдельное заболевание в 1995 г. K.J. Kelly и соавт. [8]. В ранних сообщениях (в основном в 1990-х гг.) описывались пациенты с множественными

✉ Терещенко Сергей Юрьевич / Tereshchenko, S.Yu. — E-mail: legise@mail.ru

кольцами или мембранозными перегородками пищевода, которые объяснялись ГЭРБ или считались врожденными. Предположение о связи с ГЭРБ основывалось на том, что в биоптатах пациентов с кольцевидным пищеводом наблюдались гиперплазия базальной зоны, удлинение сосочков и интраэпителиальные эозинофилы — признаки, которые нередко встречаются у пациентов с документированной рефлюксной болезнью. Однако при внимательном изучении этих сообщений возникли вопросы о связи данных находок с ГЭРБ, поскольку у многих пациентов не было ответа на антисекреторную терапию и объективных доказательств рефлюкса при 24-часовом исследовании pH. В 2007 г. многопрофильная группа экспертов опубликовала первое консенсусное руководство по диагностике и лечению ЭоЭ, которое было обновлено в 2011 г. [3] и пересмотрено в 2017 г. [9]. В 2018 г. также были опубликованы дополнения, прежде всего относительно роли терапии блокаторами протонной помпы в качестве диагностического теста при ЭоЭ и для выделения соответствующего фенотипа заболевания [10]. ЭоЭ чаще диагностируется у взрослых (средний возраст — 20–30 лет), однако встречается и у детей, а в экспертные группы указанных согласительных документов входят и терапевты, и педиатры [11]. В 2018 г. были опубликованы отечественные рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ, в основном касающиеся взрослой популяции [12].

В настоящем обзоре представлены актуальные данные относительно эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений и терапевтических подходов при ЭоЭ с акцентом на детей и подростков. Для выявления релевантных публикаций был проведен поиск в базах eLIBRARY.RU и PubMed с использованием следующих ключевых слов и терминов: eosinophilic esophagitis (эозинофильный эзофагит), esophagitis (эзофарит), child (ребенок), adolescent (подросток), esophageal diseases (заболевания пищевода), gastrointestinal diseases (заболевания желудочно-кишечного тракта), immune system diseases (заболевания иммунной системы), eosinophilia (эозинофилия).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние годы частота ЭоЭ у детей и взрослых значительно возросла [13, 14]. Систематические обзоры показывают, что популяционная распространенность ЭоЭ у детей составляет 19,1 случая на 100 000 детей в год с широким географическим разбросом — от 2,3 в Дании до 50,5 в США [15]. Хотя расчетная распространенность свидетельствует о том, что ЭоЭ все еще остается относительно редким по абсолютным цифрам заболеванием, продолжающийся рост числа новых случаев почти приближает частоту ЭоЭ к таковой болезни Крона в европейских странах [16].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, большинство взрослых больных были молодыми мужчинами 20–30 лет, хотя описаны и более поздние случаи; при этом симптомы (преимущественно дисфагия) присутствовали в среднем в течение 4,5 года до постановки диагноза, то есть во многих случаях начало заболевания приходилось на подростковый возраст до 18–20 лет [17]. Среди детей и подростков ЭоЭ также чаще встречается у мальчиков [18]. Преобладание лиц мужского пола может быть связано с вариациями в гене, расположенном на X-хромосоме, которые ассоциируются с ЭоЭ.

Потенциальные факторы риска ЭоЭ включают воздействие антибиотиков, прием антисекреторных препаратов и пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных

в детстве, в то время как воздействие грудного молока может быть защитным фактором [19, 20]. Хроническое инфицирование бактерией *Helicobacter pylori*, курение и прием нестероидных противовоспалительных препаратов могут быть связаны со снижением риска развития ЭоЭ. Разная частота этих провоцирующих и защитных факторов в популяциях может частично объяснять широкий разброс распространенности заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

В последние годы наблюдается быстрый прогресс в понимании механизмов, вовлеченных в развитие ЭоЭ, которые обычно связывают с суммарным взаимодействием генетических, иммунологических и экологических факторов [21, 22]. В настоящее время ЭоЭ рассматривается как хроническое атопическое расстройство, гистологически характеризующееся плотным эпителиальным эозинофильным инфильтратом. Патогенетически оно связано с воспалением Th2-типа, характеризующимся смешанной IgE- и не-IgE-опосредованной реакцией на продукты питания и/или аллергены окружающей среды, которая стимулируется тимическим стромальным лимфопоэтином, секретируемым эпителиальными клетками пищевода при генетической предрасположенности.

Большинство исследований показали, что воспаление при ЭоЭ имеет типичные характеристики Th2-опосредованного атопического воспаления. В биоптатах пищевода и образцах крови пациентов с активным ЭоЭ обнаружены высокие уровни Th2 цитокинов и хемокинов, прежде всего интерлейкинов 4, 5, 13, тимического стромального лимфопоэтина и эотаксина 3 [10, 23, 24]. Эпителий пищевода также играет важную роль в возникновении ЭоЭ, способствуя развитию местного Th2-воспаления. Как и при атопическом дерматите, при ЭоЭ изменена барьерная функция эпителия, снижена регуляция белков, связанных с барьерной функцией (филаггрина и зонулина 1) и молекул адгезии (десмоглеина 1), что способствует проникновению антигенов и сенсибилизации. Измененная проницаемость эпителия может привести к созданию условий, которые усиливают преципитацию антигена, что, в свою очередь, приводит к рекрутированию эозинофилов и провоспалительных цитокинов [23].

У большинства пациентов пища была идентифицирована как триггер воспаления ЭоЭ с не-IgE-опосредованным механизмом, и ее роль подтверждается ответом на диетическую элиминацию пищевых антигенов и рецидивом при повторном введении аналогичных пищевых продуктов. В то же время роль аэроаллергенов до сих пор остается неясной [23].

Основным долгосрочным последствием хронического Th2-опосредованного воспаления при ЭоЭ является ремоделирование тканей пищевода с последующим формированием необратимых органических изменений, существенно нарушающих функцию пищевода и приводящих в итоге к характерным клиническим проявлениям [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления ЭоЭ зависят от возраста [25–27]. У взрослых и подростков часто наблюдаются дисфагия и эпизоды застревания пищи вследствие пищеводной непроходимости, в то время как у детей младшего возраста симптомы часто включают трудности с кормлением, гастроэзофагеальные рефлюксные симптомы и боли в животе (табл.).

Общие клинические проявления, наблюдаемые у взрослых и подростков, включают дисфагию, эпизоды пищеводной непроходимости, ощущение боли при прохождении пищи

Таблица. Основные симптомы эозинофильного эзофагита в зависимости от возраста [27]
Table. Main symptoms of eosinophilic oesophagitis depending on the age [27]

Младенцы	Дети	Подростки/взрослые
- Отставание в физическом развитии; - отказ от еды; - срыгивания, рвота; - поперхивания во время еды; - нарушение сна	- Дисфагия; - застревание пищи; - поперхивание/рвотные позывы во время еды; - боль в животе/грудной клетке; - боль в горле; - рвота; - тошнота; - нарушение сна; - снижение аппетита	- Дисфагия; - застревание пищи; - избегание пищи; - резистентная к терапии изжога; - регургитация; - ретростеральная боль; - боль в грудной клетке

по пищеводу, боль в груди, которая часто локализуется в центре и может не проходить после приема антацидов, симптомы ГЭРБ/рефрактерную изжогу, боль в верхней части живота. Сообщалось о спонтанной перфорации пищевода, перфорации пищевода после эндоскопии и разрывах слизистой оболочки, связанных с эндоскопией [28].

Наиболее распространенный симптом у детей школьного возраста и подростков — дисфагия при приеме твердой пищи. До 15% пациентов, обследованных по поводу дисфагии с помощью эндоскопии, имеют ЭоЭ [29]. Другим важным признаком в этом возрасте является изжога: в проспективных исследованиях ЭоЭ отмечался у 1–4% пациентов с рефрактерным к терапии рефлюксом. Анорексия и раннее насыщение, ассоциированные с ЭоЭ, иногда могут неправильно интерпретироваться как нервная анорексия у некоторых подростков и взрослых. У детей грудного возраста ЭоЭ может проявляться симптомами, похожими на рефлюксную болезнь, такими как поперхивания, повторное срыгивание и рвота. Часто выявляются отказ от еды, отставание в физическом развитии и нарушения сна.

Пищевая непроходимость — это неотложное состояние желудочно-кишечного тракта, требующее эндоскопического вмешательства для удаления попавшей в пищевод пищи. Пищевая непроходимость часто сопровождается острой сильной ретростеральной или грудной болью. Из-за тесной связи с ЭоЭ в настоящее время всем больным рекомендуется проводить биопсию пищевода при эндоскопической дисимпакции. В исследовании Т.К. Desai и соавт. у 17 из 31 пациента, обратившегося с проблемой пищево-дого застревания пищи, в течение последующих 3 лет был диагностирован ЭоЭ [30].

Дисфункция питания становится все более признанным проявлением ЭоЭ [31], в связи с чем выяснение особенностей приема пищи у детей и подростков является обязательным компонентом сбора анамнеза. Дисфункция питания включает неспособность выработать нормальный режим питания и использование определенных стратегий преодоления. Для дисфагии основными механизмами преодоления являются избегание продуктов с высокой плотностью, таких как мясо, и объемных продуктов, таких как сдоба, нарезание пищи небольшими кусочками, смазывание продуктов перед едой жидкостью или маслом, чрезмерно тщательное пережевывание пищи, частое запивание пищи жидкостью, удлинение времени приема пищи. Для преодоления эпизодов пищево-догой непроходимости дети и подростки могут использовать такие приемы, как употребление большого количества жидкости, чтобы смыть пищу, подъем рук над головой, попытки

попрыгать вверх-вниз, пока пища растворится или пройдет ниже по пищеводу. Стратегия предупреждения болей в груди может включать избегание продуктов или жидкостей, которые усиливают боль, например продуктов высокой плотности или объемных продуктов, алкоголя и кислых напитков.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЭоЭ основывается на симптомах, эндоскопической картине и результатах гистологического исследования [32]. ЭоЭ следует подозревать у пациентов с хроническими симптомами дисфункции пищевода (например, дисфагией, застреванием пищи, отказом от еды, дисфункцией питания, болью в животе, изжогой, регургитацией, болью в груди, ощущением боли при прохождении пищи по пищеводу). Наличие в анамнезе сопутствующих atopических заболеваний (например, астмы, atopического дерматита, аллергического ринита или аллергии на продукты питания немедленного типа) и семейного анамнеза ЭоЭ или дисфагии должно повысить настороженность клинициста в отношении ЭоЭ.

Поскольку основные симптомы ЭоЭ весьма неспецифичны, диагноз может быть пропущен. Так, в ретроспективном исследовании, включавшем 200 пациентов с симптоматическим ЭоЭ, медиана задержки диагноза составила 6 лет (интерквартильный размах — 2–12 лет) [33].

Для постановки диагноза ЭоЭ необходимо одновременное наличие всех следующих критериев [10, 32]:

- симптомов, связанных с дисфункцией пищевода;
- воспаления с преобладанием эозинофилов, выявленное при биопсии пищевода (≥ 15 эозинофилов в поле зрения при высоком разрешении);
- исключение других причин, которые могут вызывать или способствовать появлению симптомов и эозинофилии пищевода.

Дополнительно подчеркивается, что:

- эозинофилия должна быть ограничена пищеводом и не выявляться в других органах и тканях;
- наличие atopии и atopического заболевания увеличивает вероятность ЭоЭ;
- эндоскопические находки в виде колец, борозд, экссудата, отека, стриктур, сужения пищевода и изменений слизистой оболочки типа «креповой бумаги» должны усиливать подозрение на ЭоЭ [10].

Всем пациентам с подозрением на ЭоЭ должна быть проведена эндоскопия пищевода с биопсией.

Эндоскопические признаки ЭоЭ:

- круговые кольца («кошачий» пищевод);
- стриктуры (особенно проксимальные);

- ослабление субэпителиального сосудистого рисунка;
- линейные борозды;
- белесоватые папулы, представляющие собой микроабсцессы эозинофилов;
- пищевод малого калибра;
- изменения слизистой оболочки типа «креповой бумаги».

Система баллов, основанная на оценке экссудата, колец, отека, борозд и стриктур, была разработана и валидирована у детей и взрослых и может быть полезна в клинических исследованиях [34]. Однако оценка эндоскопической тяжести у разных эндоскопистов может значительно различаться. Кроме того, один лишь эндоскопический вид имеет ограниченное значение для диагностики ЭоЭ.

В биоптатах пищевода, взятых у пациентов с ЭоЭ, обнаруживается повышенное количество эозинофилов. У подавляющего большинства пациентов по крайней мере в 1 образце биоптата обнаруживается не менее 15 эозинофилов в поле зрения при высоком разрешении. Эозинофилия пищевода в отсутствие клинических признаков не является достаточным основанием для постановки диагноза ЭоЭ. Рекомендуется взять 2–4 биопсии из дистального отдела пищевода, а также еще 2–4 — из среднего или проксимального отдела.

Другие гистологические находки, указывающие на ЭоЭ:

- микроабсцессы эозинофилов;
- поверхностное наслоение эозинофилов;
- гроздья эозинофилов;
- внеклеточные гранулы эозинофилов;
- фиброз и воспаление подэпителиального слоя и *lamina propria*;
- гиперплазия базальных клеток;
- удлинение сосочков.

Связь между гистологическими находками и симптомами изучена не до конца. Некоторые авторы показывают, что результаты гистологических исследований коррелируют с выраженностью симптомов, однако были опубликованы и противоположные данные [35]. В одном из наиболее подробных исследований было обнаружено, что симптомы лишь в незначительной степени предсказывают результаты гистологического или эндоскопического обследования [36].

Биопсию антрума желудка и двенадцатиперстной кишки также следует проводить у пациентов с симптомами, указывающими на эозинофильный гастроэнтерит (например, болью в животе, тошнотой, рвотой, диареей, потерей массы, асцитом) и видимыми изменениями слизистой оболочки желудка. Установление диагноза эозинофильного гастрита/энтерита вместо или в дополнение к ЭоЭ имеет большое значение, поскольку влияет на лечение [37].

Приблизительно у 50–60% пациентов с ЭоЭ наблюдается повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови. Периферическая эозинофилия имеет место у 40–50% пациентов, но обычно она слабо выражена и снижается под воздействием глюкокортикоидов. Информация, полученная в результате аллергопроб, может помочь в выборе терапии, в частности при использовании диетотерапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эозинофилия пищевода может наблюдаться при различных заболеваниях и состояниях. К ним относятся ГЭРБ, повторяющаяся рвота по разным причинам, паразитарные и грибковые инфекции, врожденные кольца пищевода, болезнь Крона, васкулит, заболевания соединительной ткани, буллезный пемфигоид, вегетативный пемфигоид, болезнь «трансплантат против хозяина», ахалазия пищевода, повышенная

чувствительность к лекарствам, целиакия, карцинома и ряд других причин периферической эозинофилии, при которых в процесс может вовлекаться пищевод (например, гиперэозинофильный синдром).

Наиболее часто при дифференциальной диагностике ЭоЭ рассматривается ГЭРБ, которая также может сопровождаться эозинофилией пищевода. В некоторых случаях дифференциальная диагностика может быть затруднена. Так, например, в серии наблюдений из 36 детей с ≥ 15 эозинофилами в биоптатах пищевода у 14 (39%) зафиксирован гистологический ответ на высокодозную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [38]. При обследовании 712 пациентов с симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прошедших эндоскопию, у 35 (5%) в биоптатах, полученных из верхнесрединного отдела пищевода, было обнаружено ≥ 15 эозинофилов [39]. У 26 (75%) пациентов на фоне лечения ИПП наступила клинико-патологическая ремиссия, в том числе у половины пациентов с типичным фенотипом ЭоЭ. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что использование только гистологических критериев для диагностики ЭоЭ может привести к переоценке распространенности этого заболевания. На данный момент не существует единого теста, который можно было бы использовать в клинических условиях для надежного отличия ЭоЭ от ГЭРБ, поэтому врачам необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и проводить клинические исследования по мере необходимости, включая характерные именно для ЭоЭ эндоскопические и гистопатологические находки (см. выше) [10].

Изначально для постановки диагноза ЭоЭ требовалось наличие эозинофилии пищевода, устойчивой к терапии ИПП. В настоящее время известно, что у значительного числа пациентов с эозинофилией пищевода есть ответ на терапию ИПП, и это явление получило название «эозинофилия пищевода, реагирующая на ИПП» [10]. Все большее значение приобретает тот факт, что «эозинофилия пищевода, реагирующая на ИПП», может быть практически неотличима от ЭоЭ на основании клинических, эндоскопических, гистологических и молекулярных признаков [10]. Таким образом, требование назначать ИПП для диагностики ЭоЭ больше не является обязательным, а ИПП теперь рассматриваются как средство терапии ЭоЭ. Диагноз ЭоЭ в настоящее время должен ставиться исключительно на основании необходимого уровня эозинофилов у пациентов с характерными клиническими проявлениями. Больным ЭоЭ, у которых симптомы и гистопатологические находки реагируют на лечение ИПП и которые могут иметь или не иметь документированную ГЭРБ, в настоящее время следует ставить диагноз «эозинофилия пищевода, реагирующая на ИПП» [10].

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ЭоЭ включает диетические, фармакологические и эндоскопические вмешательства [2, 40]. Становится все более очевидным, что лечение, основанное только на субъективных симптомах, недостаточно, и требуются дополнительные инструменты оценки эффективности. В настоящее время основной целью терапии у пациентов с ЭоЭ является гистологически подтвержденное уменьшение степени эозинофилии пищевода. Кроме того, у пациентов детского возраста терапия должна быть направлена на восстановление нормального роста и развития [40].

Диетотерапия является распространенным средством 1-й линии, особенно у детей, а также хорошим вариантом

начального лечения у мотивированных подростков и взрослых. Известны три основных варианта первоначального исключения из рациона потенциальных пищевых аллергенов у пациентов с ЭоЭ: эмпирическая элиминационная диета; диета, основанная на аллерготестировании; элементарная диета [41–43].

Наиболее часто используемой при ЭоЭ является эмпирическая элиминационная диета. Эта диета основана на концепции, что эмпирическое исключение тех продуктов, которые чаще всего вызывают гиперчувствительность немедленного типа, также приведет к устранению проявлений ЭоЭ. Первоначальная форма этой диеты эмпирически исключала 6 групп продуктов (коровье молоко, куриное яйцо, сою, пшеницу, арахис и другие орехи, рыбу/моллюсков), на которые приходится большинство IgE-опосредованных пищевых реакций. Последующие исследования показали, что рыба/моллюски и арахис/орехи являются редкими триггерами ЭоЭ, а зерновые, бобовые и мясо — более распространенными [44]. Таким образом, элиминация 4 групп продуктов (коровьего молока, куриного яйца, сои/других бобовых и пшеницы/глютена) стала наиболее распространенной эмпирической элиминационной диетой при ЭоЭ. У детей младшего возраста также может использоваться изолированное исключение коровьего молока. У небольшого числа пациентов следует рассмотреть возможность исключения кукурузы, говядины, курицы, свинины, картофеля и риса.

Диета, основанная на аллерготестировании, становится все более редким подходом из-за ограниченной терапевтической значимости, трудоемкости и большого успеха эмпирических элиминационных диет при ЭоЭ. Для выявления пищевой аллергии проводится кожный прик-тест, который исследует гиперчувствительность немедленного типа к пищевым антигенам, и патч-тест, который может выявить клеточно-опосредованные реакции замедленного типа на продукты питания с последующим исключением продуктов с положительными результатами тестов (плюс коровье молоко из-за его плохой отрицательной предсказательной ценности при тестировании). Однако патч-тест не стандартизирован и не валидизирован для ЭоЭ и в настоящее время редко используется в клинической практике или в исследованиях. Этот подход, ориентированный на тестирование, имел умеренный успех у детей [45], но у взрослых результаты были неоднозначными [46].

Элементарная диета является наиболее эффективным нефармакологическим способом лечения ЭоЭ, особенно у детей. Доля лиц с ответом на элементарную диету составляет около 95% по сравнению с 50–70% при элиминационной диете и 50–60% при диете, основанной на аллерготестировании [42]. Суть подхода заключается в том, что пациент переходит на питание аминокислотной (элементарной) смесью, которая исключает все потенциальные пищевые аллергены. Этот подход является наиболее эффективным, но такую диету сложно соблюдать, особенно взрослым, поэтому она используется редко. Аминокислотные смеси используются в качестве как терапии, так и диагностического инструмента для выявления конкретных пищевых триггеров, после введения подозреваемых продуктов на фоне лечения аминокислотной смесью. Элементарная диета обычно назначается на срок 4–8 нед, после чего оцениваются симптомы и проводится повторная эндоскопия с биопсией пищевода [41–43]. Но, несмотря на высокую эффективность элементарной диеты, ее соблюдение в течение длительного времени сложно и дискомфортно для многих пациен-

тов, особенно подросткового и взрослого возраста, и стоимость ее высока.

ИПП входят в 1-ю линию лечения, наряду с модификацией диеты и местными глюкокортикоидами. ИПП могут приносить пользу пациентам с эозинофилией пищевода за счет снижения кислотопродукции у пациентов с сопутствующей ГЭРБ либо за счет других противовоспалительных механизмов. Обычно назначается начальный курс лечения в течение 8 нед. Для большинства пациентов в начале терапии подходит прием стандартной полной дозы ИПП 1 раз в день и, если симптомы не смягчаются после 4 недель терапии, дозу увеличивают до 2 раз в день. Пациентов оценивают на предмет симптоматического улучшения после 8-недельного курса лечения ИПП [47] — проводится верхняя эндоскопия для оценки эндоскопических и гистологических улучшений. Пациенты с ответом на терапию продолжают прием ИПП в минимальной дозе, которая позволяет контролировать симптомы.

Большинство пациентов с ЭоЭ имеют ответ на лечение топическими глюкокортикоидами, что подтверждается снижением количества эозинофилов [40, 47]. Среди топических глюкокортикоидов лучше всего изучены флутиказон и будесонид. В метаанализе 5 исследований, включавших 206 детей с ЭоЭ, топическая глюкокортикоидная терапия привела к более высокой частоте гистологического ответа, чем плацебо (49% против 4%; отношение рисков (ОР) = 11,05; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,80–32,15), в то же время наблюдалась незначительная тенденция к более высокой частоте симптоматического ответа (34% против 22%; ОР = 1,62; 95% ДИ 0,84–2,79) [48]. Серьезных побочных эффектов не было.

Флутиказона пропионат вводится с помощью дозированного ингалятора без спейсера. Лекарство распыляется во рту пациента, а затем проглатывается. Пациенты не должны вдыхать во время введения препарата, а также не должны есть и пить в течение 30 мин после введения. Дозировка: дети в возрасте от 1 года до 11 лет — 110 мкг/спрей, 8 распылений в день в разделенных дозах; дети в возрасте ≥ 12 лет и подростки — 220 мкг/спрей, 8 распылений в день в разделенных дозах; пациенты в возрасте ≥ 18 лет — 220 мкг/спрей, 4 распыления в день в разделенных дозах [49]. Суточная доза делится на 2–4 раза в день у детей и подростков и 2 раза в день у взрослых. График снижения дозы для детей, достигших эндоскопической и гистологической ремиссии после 4–8 нед терапии флутиказоном, обычно включает уменьшение дозы на 50% в течение 8–12 нед (например, постепенное снижение дозы с 8 до 4 распылений в день в разделенных дозах), а затем повторную оценку реакции, включая верхнюю эндоскопию с биопсией.

Будесонид может назначаться в виде пероральной вязкой суспензии (1 мг в день для детей младше 10 лет и до 2 мг дважды в день для детей старшего возраста и взрослых; общая суточная доза делится на 2 приема в день). Вязкий будесонид можно приготовить, смешав 2 или 4 капсулы будесонида для ингаляций по 0,5 мг/2 мл с сукралозой (10 г на 1 мг будесонида, объем — примерно 8 мл). Пациенты должны принимать будесонид медленно, в течение 5–10 мин, и не есть и не пить в течение 30 мин после приема суспензии будесонида.

Постоянная поддерживающая терапия топическими глюкокортикоидами и/или ограничение питания должны рассматриваться для всех пациентов, но особенно для тех, у кого есть тяжелая дисфагия или задержка пищи, стриктура пищевода высокой степени, а также быстрый симптоматический/гистологический рецидив после начальной терапии. Длительное ограничение питания эффективно

для поддержания ремиссии у пациентов, у которых были выявлены диетические триггеры. У пациентов, не желающих придерживаться диетического подхода, и у тех, у кого не удается выявить триггер, можно использовать топические глюкокортикоиды в минимальной дозе, которая позволяет снять симптомы у взрослых больных, а у педиатрических пациентов — добиться состояния эндоскопической и гистологической ремиссии.

Дупилумаб — антагонист альфа-рецептора интерлейкина 4, который был недавно одобрен для лечения ЭоЭ у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с массой не менее 40 кг [40]. Одобрение дупилумаба было основано на результатах рандомизированных исследований, в которых оценивали клиническое и гистологическое улучшение [50]. Считается, что дупилумаб лучше использовать у пациентов, которые не реагируют или отказываются от других вариантов лечения. Кроме того, пациенты с ЭоЭ и одним или несколькими атопическими заболеваниями (например, тяжелой

астмой, атопическим дерматитом) могут быть кандидатами на получение дупилумаба, поскольку он может снять необходимость применения нескольких лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и клинических проявлений ЭоЭ в последние годы, многие аспекты этого заболевания остаются недостаточно изученными. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ЭоЭ в детской популяции во многих странах мира. Дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания молекулярных механизмов ЭоЭ, разработки новых диагностических биомаркеров и оптимизации терапевтических подходов. Ввиду хронического рецидивирующего течения ЭоЭ большое значение имеет долгосрочное динамическое наблюдение пациентов мультидисциплинарной командой специалистов для улучшения качества жизни и предотвращения осложнений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Терещенко С.Ю. — разработка дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Москаленко О.Л. — обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tereshchenko, S.Yu. — development of the design, review of publications on the topic of the article, writing the article, approval of the manuscript for publication; Moskalenko, O.L. — review of publications on the topic of the article, writing the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках темы государственного задания ЕГИСУ № 124020100064-6.

The work was carried out within the framework of the theme of the state task of EGISU No. 124020100064-6.

Об авторах / About the authors

Терещенко Сергей Юрьевич / Tereshchenko, S.Yu. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 5291-5020. <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>. E-mail: legisie@mail.ru

Москаленко Ольга Леонидовна / Moskalenko, O.L. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 9730-6265. <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>. E-mail: olga_olgaol@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лобанова Е.Г. и др. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор европейских рекомендаций 2017 г. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):9–14. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lobanova E.G. et al. Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):9–14. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190499
2. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8(1):58–83. Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M., Vidyayeva N.S. et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):58–83. (in Russian). DOI: 10.17116/dokgastro2019801158
3. 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
4. Winter H.S., Madara J.L., Stafford R.J., Grand R.J. et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1982;83(4):818–23.
5. Furuta G.T. Eosinophils in the esophagus: acid is not the only cause. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998;26(4):468–71. DOI: 10.1097/00005176-199804000-00021
6. Ahmad M., Soetikno R.M., Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000;30(3):242–4. DOI: 10.1097/00004836-200004000-00007
7. Yamada Y. Recent topics on gastrointestinal allergic disorders. *Clin. Exp. Pediatrics*. 2023;66(6):240–9. DOI: 10.3345/cep.2022.01053
8. Kelly K.J., Lazenby A.J., Rowe P.C., Yardley J.H. et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503–12. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90637-1
9. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
10. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T. et al. Updated International Consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
11. Кайбышева В.О., Эрде С.И., Кашин С.В., Тертичный А.С. и др. Эозинофильный эзофагит: собственный опыт диагностики и лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):92–109. Kaibysheva V.O., Erdes S.I., Kashin S.V., Tertychnyi A.S. et al. Eosinophilic esophagitis: own experience of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):92–109. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-92-109
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(6):84–98. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal*

- of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84–98. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
13. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Долбнева О.В., Борлакова И.И. и др. Эозинофильный эзофагит у детей: клинические случаи. Кубанский научный медицинский вестник. 2022;29(4):94–106. Burlutskaya A.V., Statova A.V., Dolbneva O.V., Borlakova I.I. et al. Eosinophilic esophagitis in children: clinical cases. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022;29(4): 94–106. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-94-106
14. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
15. Soon I.S., Butzner J.D., Kaplan G.G., deBruyn J. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013;57(1):72–80. DOI: 10.1097/mpg.0b013e318291fee2
16. de Rooij W.E., Barendsen M.E., Warners M.J., van Rhijn B.D. et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: results of a nationwide register-based pathology cohort. Neurogastroenterol. Motility. 2021;33(7):e14072. DOI: 10.1111/nmo.14072
17. Trifan A., Stoica O., Chihaiu C.-A., Danciu M. et al. Eosinophilic esophagitis in an octogenarian. Medicine. 2016;95(41):e5169. DOI: 10.1097/md.00000000000005169
18. Franciosi J.P., Tam V., Liacouras C.A., Spergel J.M. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009;7(4):415–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.006
19. Witmer C.P., Susi A., Min S.B., Nyland C.M. Early infant risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018;67(5):610–15. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002123
20. Jensen E.T., Kuhl J., Martin L.J., Langefeld C.D. et al. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2018;141(2):632–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.010
21. D'Alessandro A., Esposito D., Pesce M., Cuomo R. et al. Eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to treatment. World J. Gastrointestinal Pathophysiol. 2015;6(4):150–8. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.150
22. Каибышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2): 50–72. Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(2):50–72. DOI: 10.17116/dokgastro2019802150
23. Ryu S., Lee K.H., Tizaoui K., Terrazzino S. et al. Pathogenesis of Eosinophilic esophagitis: a comprehensive review of the genetic and molecular aspects. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(19):7253. DOI: 10.3390/ijms21197253
24. Blanchard C., Stucke E.M., Rodríguez-Jiménez B., Burwinkel K. et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011;127(1):208–17. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.039
25. Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic esophagitis. New Engl. J. Med. 2015;373(17):1640–8. DOI: 10.1056/nejmra1502863
26. De Matteis A., Pagliaro G., Corleo V.D., Pacchiarotti C. et al. Eosinophilic esophagitis in children: clinical findings and diagnostic approach. Curr. Pediatr. Rev. 2020;16(3):206–14. DOI: 10.2174/1573396315666191004110549
27. Carr S., Chan E.S., Watson W. Eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2018;14(suppl.2):58. DOI: 10.1186/s13223-018-0287-0
28. Cohen M.S., Kaufman A.B., Palazzo J., Nevin D. et al. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007;5(10):1149–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.017
29. Kidambi T.D. Temporal trends in the relative prevalence of dysphagia etiologies from 1999–2009. World J. Gastroenterol. 2012;18(32):4335–41. DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4335
30. Desai T.K., Stecevic V., Chang C.H., Goldstein N.S. et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. Gastrointest. Endoscopy. 2005;61(7):795–801. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00313-5
31. Mukkada V.A., Haas A., Maune N.C., Capocelli K.E. et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. Pediatrics. 2010;126(3):e672–7. DOI: 10.1542/peds.2009-2227
32. Будкина Т.Н., Макарова С., Лохматов М., Олдаковский В.И. и др. Новое в диагностике эозинофильного эзофагита у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021;100(2):146–52. Budkina T.N., Makarova S.G., Lohmatov M.M., Oldakovsky V.I. et al. New in the diagnosis of eosinophilic esophagitis in children. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2021;100(2):146–52. (in Russian). DOI: 0.24110/0031-403X-2021-100-2-146-152
33. Schoepfer A., Safroneeva E., Bussmann C., Kuchen T. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology. 2013;145(6):1230–6.e1–2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.015
34. Rodríguez-Sánchez J., Barrio J., Castillejo Ó.N., Valdivieso-Cortazar E. et al. The endoscopic reference score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic esophagitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016;45(2):300–9. DOI: 10.1111/apt.13845
35. Penttiuk S., Putnam P.E., Collins M.H., Rothenberg M.E. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009;48(2):152–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31817f0197
36. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M., Zwahlen M. et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2016;150(3):581–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.004
37. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G.T. et al. ACG Clinical Guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am. J. Gastroenterol. 2013;108(5):679–92. DOI: 10.1038/ajg.2013.71
38. Saye W.N., Patel R., Baker R.D., Tron E. et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009;49(4): 393–9. DOI: 10.1097/mpg.0b013e31819c4b3e
39. Molina-Infante J., Ferrando-Lamana L., Ripoll C., Hernandez-Alonso M. et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9(2):110–17. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.019
40. Будкина Т.Н., Макарова С.Г., Мухаметова Е.М., Фисенко А.П. и др. Современные подходы и перспективы лечения эозинофильного эзофагита у детей (часть 1). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022;101(5): 120–8. Budkina T.N., Makarova S.G., Mukhametova E.M., Fisenko A.P. et al. Modern approaches and prospects for the treatment of eosinophilic esophagitis in children (Part I). Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2022;101(5):120–8. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-120-128
41. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N. et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(6):1776–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
42. Spergel J.M., Aceves S.S., Greenhawt M. Challenges with the technical review of eosinophilic esophagitis: discussion points for the practicing allergist. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2020;124(5):411–13. DOI: 10.1016/j.anai.2020.03.011
43. Rank M.A., Sharaf R.N., Furuta G.T., Aceves S.S. et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. Gastroenterology. 2020;158(6):1789–810.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.039
44. Kagalwalla A.F., Sentongo T., 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
45. Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Cianferoni A., Shuker M. et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J. Allergy Clin. Immunol. 2012;130(2): 461–7.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.021
46. Eckmann J.D., Ravi K., Katzka D.A., Davis D.R. et al. Efficacy of atopy patch testing in directed dietary therapy of eosinophilic esophagitis: a pilot study. Dig. Dis. Sci. 2018;63(3):694–702. DOI: 10.1007/s10620-018-4928-4
47. Hirano I., Furuta G.T. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(4):840–51. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
48. Munoz-Osorio E., Maldonado-Campos I., Olivares-Labbe M.T., Villarroel L. et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2020;146(5):e20200874. DOI: 10.1542/peds.2020-0874
49. Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic esophagitis. N. Engl. J. Med. 2015;373(17):1640–8. DOI: 10.1056/NEJMra1502863
50. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H. et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2020;158(1):111–22.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.042

Поступила / Received: 18.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 16.06.2024

Особенности поражения щитовидной железы у пациентов с синдромом Дауна

А.Д. Гудис ✉, А.В. Витебская

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Продемонстрировать распространенность и структуру заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей с синдромом Дауна (сД), проанализировать особенности диагностики и лечения.

Основные положения. Патология ЩЖ при сД включает врожденный гипотиреоз (ВГ), субклинический гипотиреоз (СГ), хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) и диффузный токсический зоб (ДТЗ). Заболевания ЩЖ встречаются при сД чаще и возникают раньше, чем в общей популяции; их наличие не зависит от пола. СГ выявляется у 7–40% пациентов с сД, но прогрессирует до манифестного гипотиреоза менее чем в половине случаев. В различных клинических рекомендациях указано, что у больных сД следует регулярно, каждые 6–12 месяцев, контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ), а при необходимости — свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе. Лечение ВГ, ХАИТ и ДТЗ проводится так же, как у пациентов без сД. Большинство исследователей выступают за неназначение терапии левотироксином при СГ, так как отсутствуют доказательства преимущества раннего лечения, а повышенный уровень ТТГ во многих случаях является легким и преходящим.

Заключение. Высокая распространенность и широкий спектр тиреоидной патологии у больных сД требует регулярного контроля гормональных показателей. Сложность трактовки изолированного повышения уровня ТТГ может затруднять принятие решения о назначении терапии. В последние годы стала более обоснованной стратегия «бдительного ожидания» одновременно с более частыми лабораторными исследованиями.

Ключевые слова: синдром Дауна, врожденный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).

Для цитирования: Гудис А.Д., Витебская А.В. Особенности поражения щитовидной железы у пациентов с синдромом Дауна. Доктор.Ру. 2024;23(6):77–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-77-80

Features of Thyroid Pathology in Patients with Down Syndrome

A.D. Gudis ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya, build. 2, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the prevalence and structure of thyroid diseases in children with Down syndrome (DS), and to analyze the features of their diagnosis and treatment.

Key points. Thyroid gland pathology in DS includes congenital hypothyroidism (CH), subclinical hypothyroidism (SH), chronic autoimmune thyroiditis (CAT), and diffuse toxic goiter (DTG). Thyroid diseases are more common and occur earlier in individuals with DS than in the general population; their presence is independent of gender. SH is identified in 7–40% of patients with DS, but progresses to overt hypothyroidism in less than half of the cases. Various clinical guidelines recommend that patients with DS should have their thyroid-stimulating hormone (TSH) levels monitored regularly, every 6–12 months, and, if necessary, their free thyroxine and thyroid peroxidase antibodies. The treatment of CH, CAT, and DTG in DS patients is the same as in patients without DS. Most researchers advocate against levothyroxine therapy for SH, as there is no evidence of benefit from early treatment, and elevated TSH levels are often mild and transient.

Conclusion. The high prevalence and wide spectrum of thyroid pathology in patients with DS necessitate regular monitoring of hormone levels. The complexity of interpreting isolated TSH elevation can complicate treatment decisions. In recent years, a more justified strategy of “watchful waiting” along with more frequent laboratory tests has become more prevalent.

Keywords: Down syndrome, congenital hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter (Graves disease).

For citation: Gudis A.D., Vitebskaya A.V. Features of thyroid pathology in patients with Down syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(6):77–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-77-80

Синдром Дауна (сД) — генетическое заболевание, вызванное наличием полной или частичной дополнительной копии 21-й хромосомы. Это наиболее распространенное (1 : 800 новорожденных) хромосомное нарушение, ассоциированное с умственной отсталостью. Синдром был описан впервые в 1866 г. британским врачом Джоном Лэнгдоном Хэйдоном Дауном. Но только в 1959 г. французский генетик Жером Ле-Женекье опубликовал работу, подтверждающую, что сД вызван хромосомной аномалией — трисомией 21-й хромосомы. С тех пор проведено мно-

жество исследований, которые способствовали более глубокому пониманию природы этого генетического расстройства и особенностей клинических проявлений и лечения [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА

Помимо умственной отсталости, сД связан с рядом заболеваний, включая врожденные пороки сердца, обструктивное апноэ сна, целиакию и эндокринную патологию.

✉ Гудис Андрей Дмитриевич / Gudis, A.D. — E-mail: phelectro.work@gmail.com

Эндокринные нарушения, такие как дисфункция щитовидной железы (ЩЖ), остеопороз, сахарный диабет, низкорослость, бесплодие и ожирение, гораздо чаще встречаются у людей с сД, чем среди населения в целом [2].

На данный момент известно, что относительно высокий риск заболеваний ЩЖ присутствует на протяжении всей жизни при сД. Патология ЩЖ при сД встречается чаще и возникает раньше, чем в общей популяции, и нередко носит преходящий характер. Риск поражения ЩЖ не связан с полом, ожирением или другими сопутствующими заболеваниями [3].

У детей с сД могут выявляться врожденный гипотиреоз (ВГ), обусловленный недостаточным развитием и функционированием ЩЖ, а также аутоиммунные заболевания ЩЖ, приводящие к нарушению ее функции — гипотиреозу или гипертиреозу [4].

Высокая частота тиреоидной патологии при сД в дупертатном возрасте продемонстрирована в исследовании с участием 320 детей 5–10 лет. У 6 (1,8%) пациентов был первичный ВГ, у одного (0,3%) — приобретенный гипотиреоз вследствие аутоиммунного поражения ЩЖ, у двух (0,6%) — транзиторная гипертиреотропинемия в период новорожденности, у 81 пациента — изолированное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в более старшем возрасте, причем у 65 из них — от 6 до 10 мЕд/мл, а у 16 — от 11 до 20 мЕд/л [5].

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

ВГ считается одной из наиболее распространенных предвратимых причин умственной отсталости. В общей популяции ВГ выявляется с помощью неонатального скрининга у 1 : 2000–3000 новорожденных. Частота ВГ при сД в 28–35 раз выше. Она варьирует от 1 : 113 до 1 : 141 новорожденного. Кроме того, при сД вероятность развития ВГ не зависит от пола, хотя в общей популяции ВГ значительно чаще выявляется у девочек [6].

У большинства пациентов с ВГ гипоплазия ЩЖ является основной аномалией. В исследовании 2012 г. изучено развитие ЩЖ у 13 плодов в период между 23-й и 33-й неделями гестации. Обнаружено, что ЩЖ при сД меньше по размеру, и фолликулов в ней меньше, чем у 5 плодов без сД на том же сроке гестации (контрольная группа). Кроме того, уровень ТТГ был выше 80-го перцентиля у всех плодов, а свободных фракций левотироксина (свТ4) у большинства — ниже 50-го перцентиля [7]. Однако после рождения, по данным ультразвукового исследования, как правило, у младенцев с сД не наблюдается никаких отклонений [5, 7, 8].

В различных исследованиях рассматривались возможные варианты этиологии ВГ у пациентов с сД. Предложено несколько гипотез, например гиперреактивный ответ на стимуляцию тиреотропин-рилизинг-гормоном, периферическая резистентность к гормонам ЩЖ, неадекватный выброс ТТГ и нечувствительность к нему [3, 4, 9].

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Субклинический гипотиреоз (СГ) характеризуется изолированным повышением уровня ТТГ до 10 мкМЕ/мл при нормальном содержании гормонов ЩЖ. Распространенность СГ у пациентов с сД колеблется от 7 до 40%. СГ диагностируется независимо от доношенности, низкой массы тела при рождении или перинатальных факторов риска. В большинстве случаев СГ протекает бессимптомно и выявляется при лабораторном тестировании или неонатальном скрининге. Антитела к тиреопероксидазе находят примерно

у 50% пациентов с сД, причем вероятность увеличения титра антител выше при большем уровне ТТГ [3, 6, 9].

СГ может иметь интермиттирующее течение, и именно по этой причине часто возникают споры о том, следует ли его лечить [6]. Например, в одном из исследований у 20 пациентов из 103 наблюдалось изолированное повышение уровня ТТГ, но через 5 лет у 14 (70%) из них этот показатель нормализовался [10].

По результатам отдельных наблюдений, предполагается, что СГ у детей с сД в возрасте до 5 лет в основном носит транзиторный характер, а наличие зоба или антитиреоидных антител ассоциировано с худшими показателями ремиссии. В целом, по оценкам различных авторов, частота прогрессирования СГ до манифестного гипотиреоза составляет менее 50% [11, 12].

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) — аутоиммунное заболевание, поражающее ЩЖ. К особенностям ХАИТ при сД относятся отсутствие зависимости от пола (среди больных без сД преобладают женщины), более ранний возраст дебюта заболевания, более низкий титр антител при постановке диагноза. У больных сД при ХАИТ реже отягощен семейный анамнез, заболевание быстрее прогрессирует до манифестного гипотиреоза, чаще обнаруживается связь с другими аутоиммунными патологиями [12].

Причина повышенной частоты аутоиммунных заболеваний при сД неясна. Выдвинутые теории включают дисфункцию лимфоцитов в неонатальном периоде, чрезмерную экспрессию гена аутоиммунного регулятора *AIRE*, нарушение регуляции цитокинов, интерферона альфа и т. д. [9].

У пациентов с сД выявлено снижение числа Т- и В-лимфоцитов в неонатальном периоде одновременно с атрофией тимуса. Отмечено, что уровень Т-лимфоцитов со временем нормализуется, но В-лимфоцитопения сохраняется. Наблюдается уменьшение концентраций иммуноглобулинов IgM, IgG2 и IgG4 при высоких уровнях IgA, IgG1 и IgG3. Кроме того, снижение содержания CD4+ клеток, связанное с увеличением уровня CD8+ лимфоцитов, приводит к изменению иммунной функции при сД и увеличению частоты аутоиммунных заболеваний и инфекций [9].

Интересно предположение о роли в развитии ХАИТ при сД гена аутоиммунного регулятора *AIRE*, расположенного в области 21q22.3. Он участвует в иммунной регуляции, и инактивирующие мутации в этом гене становятся причинами аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (АПС-1). Гипотиреоз вследствие ХАИТ может быть одним из клинических проявлений АПС-1, но не является обязательным симптомом заболевания. Точная связь между *AIRE* и аутоиммунным поражением ЩЖ при сД не была четко установлена, однако предполагается, что причина — чрезмерная экспрессия этого гена, вызванная присутствием дополнительной копии 21-й хромосомы [13].

Существует мнение о том, что нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов из-за изменений в аденозинтрифосфате и аденозине, нуклеотидах и нуклеозидах, ответственных за иммунную регуляцию, имеет значение при ХАИТ [10]. Рассматривается гипотеза о подавляющем воздействии интерферона альфа на экспрессию генов, участвующих в синтезе свТ4, а также о роли чрезмерной реакции на интерферон [10]. Высказано предположение, что свой вклад в развитие ХАИТ при сД вносит избыточное влияние на аллель DQA1 0301 (ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и целиакией) иммунных регуляторных

генов, расположенных на 21-й хромосоме. Тем не менее не доказано, что специфический генотип HLA связан с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ при сД [10].

ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам ТТГ. Его распространенность при сД оценивается в 0,66% против 0,02% в общей популяции [14, 15].

В отличие от гипотиреоза ДТЗ при сД обычно протекает с выраженными симптомами и легко диагностируется. Заболевание чаще всего проявляется в более старшем возрасте, чем гипотиреоз. Однако ДТЗ возникает у людей с сД раньше, чем в общей популяции. ДТЗ, как и ХАИТ, часто ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями [3, 9, 14, 15].

Данные по течению ДТЗ при сД противоречивы. Одни исследователи отмечают при медикаментозном лечении меньшую продолжительность ремиссии и более высокую частоту рецидивов. В более поздних работах, наоборот, получены данные, что ДТЗ при сД имеет менее тяжелое клиническое течение с меньшей частотой рецидивов после отмены тиамазола [14, 15].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

В клинических рекомендациях Американской академии педиатрии предписано проверять уровень ТТГ при рождении, в 6 и 12 месяцев, затем 1 раз в год, а при повышенном титре антитиреоидных антител — каждые 6 месяцев [16]. В британских рекомендациях сформулированы те же принципы [17]. Подчеркивается важность скрининга, в основе которого лежит исследование концентрации ТТГ. Если она не соответствует норме или есть клинические симптомы, позволяющие заподозрить дисфункцию ЩЖ, следует также проверить уровень свТ4 [18].

Что касается скрининга на антитела к ЩЖ, то только в британских рекомендациях упоминается измерение уровня антител к тиреопероксидазе при каждом скрининге ЩЖ, которое рекомендуется проводить не реже одного раза в два года, начиная с 1 года на протяжении всей жизни [19]. Можно утверждать, что пациенты с положительным анализом на антитела более склонны к прогрессированию болезни до явного гипотиреоза, поэтому исследование антител может быть полезным инструментом для прогнозирования течения заболевания [6].

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Врожденный гипотиреоз

В случае выявления ВГ у детей с сД при неонатальном скрининге лечение проводится так же, как у пациентов без сД [17].

Субклинический гипотиреоз

Многие авторы выступают за то, чтобы не лечить СГ при сД, так как это состояние часто бывает транзиторным [9, 20]. По результатам наблюдательных исследований взрослых пациентов с сД, СГ редко переходит в явный гипотиреоз в течение 10–15 лет [6]. Кроме того, лечение СГ, по-видимому, не оказывает положительное влияние на рост и развитие детей с сД [3, 20].

Но некоторые исследователи, напротив, утверждают, что раннее лечение левотироксином потенциально безвредно и может оказывать положительное воздействие на рост

и моторное развитие, что особенно актуально при сД. Существует мнение о лучшем интеллектуальном исходе при раннем лечении легких случаев. Высказывались и предположения, что раннее лечение может предотвратить прогрессирование до тяжелого гипотиреоза [6].

Однако эти версии не получили подтверждений в наблюдательных исследованиях [21, 22]. Несмотря на то что в течение первых 2 лет жизни обнаружено незначительное улучшение в росте и развитии крупной моторики на фоне приема левотироксина по сравнению с таковыми в контрольной группе, при повторном исследовании через 8,7 года каких-либо преимуществ не было [21].

Таким образом, отсутствие четких доказательств преимуществ раннего лечения левотироксином и тот факт, что повышенный уровень ТТГ во многих случаях является легким и преходящим, свидетельствуют в пользу неназначения терапии при СГ. Лечение СГ рекомендуется большинством авторов только в случае перехода в явный гипотиреоз. Предложено назначать терапию СГ пациентам с уровнем ТТГ выше 10 мЕд/мл при наличии зоба или повышенного титра антител к тиреопероксидазе [6, 9].

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Явный (манифестный) гипотиреоз, проявляющийся повышенным уровнем ТТГ в сочетании с низким уровнем свТ4, требует заместительной терапии левотироксином. Наличие положительных титров антитиреоидных антител при отсутствии биохимических доказательств и клинических симптомов гипотиреоза не является основанием для лечения, но требует тщательного и строгого наблюдения и более частого лабораторного исследования гормональных показателей [9].

Диффузный токсический зоб

Терапия тиреостатиками назначается так же, как у пациентов с ДТЗ без сД. После прекращения лечения тиамазолом может развиваться гипотиреоз, что потребует назначения левотироксина. Частота рецидивов после отмены препарата варьирует, но опубликованы показатели, достигающие 100% [14, 15, 23].

При выборе варианта радикального лечения ДТЗ рекомендуется принимать во внимание, что применение хирургических и анестезиологических методов может иметь ограничения из-за черепно-лицевых аномалий и короткой шеи, типичных для сД. В связи с этим радиоiodтерапия рассматривается как наиболее оптимальный вариант. Но к выбору тактики лечения следует подходить индивидуально [4, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы стали более понятны механизмы, лежащие в основе дисфункции ЩЖ при сД. Высокая распространенность и широкий спектр тиреоидной патологии, от врожденного гипотиреоза до приобретенного в течение жизни гипо- и гипертиреоза, требуют регулярного контроля гормональных показателей.

Сложность трактовки изолированного повышения содержания ТТГ может затруднять принятие решения о назначении терапии. В последние годы стала более обоснованной стратегия «бдительного ожидания» одновременно с более частыми лабораторными исследованиями. Это подчеркивает актуальность разработки отечественных клинических рекомендаций, включающих алгоритм ведения пациентов с СГ и сД.

Особенности течения и лечения ДТЗ при сД требуют дальнейших уточняющих исследований.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гудис А.Д. — отбор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Витебская А.В. — написание текста рукописи, 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: Gudis, A.D. — selection of publications on the article's topic, manuscript writing; Vitebskaya, A.V. — manuscript writing, critical content review, 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.
The authors declare no external funding.

Об авторах / About the authors

Гудис Андрей Дмитриевич / Gudis, A.D. — ординатор 2-го года по специальности «детская эндокринология» 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. 2. E-mail: phelectro.work@gmail.com
Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — 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. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zaman S., Fortea J. The crucial history of Down syndrome. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):222. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00047-32
- Dimopoulos K., Constantine A., Clift P., Condliffe R. et al. Cardiovascular complications of Down syndrome: scoping review and expert consensus. *Circulation.* 2023;147(5):425–41 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706
- Szeliga K., Antosz A., Skrzynska K., Kalina-Faska B. et al. Subclinical hypothyroidism as the most common thyroid dysfunction status in children with Down's syndrome. *Front. Endocrinol.* 2022;12:782865. DOI: 10.3389/fendo.2021.782865
- Feldman P.M., Rodriguez N., Morrison E., Barton B. et al. Prospective study of thyroid function in the first year of life in infants with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2023;182(6):2903–11. DOI: 10.1007/s00431-023-04954-w
- Tüysüz B., Beker D.B. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90(12):1389–93. DOI: 10.1080/08035250152708770
- Metwalley K.A., Farghaly H.S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2022;27(1):15–21. DOI: 10.6065/apem.2142236.118
- Kaplowitz P.B. Neonatal thyroid disease: testing and management. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019;66(2):343–52. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.005
- AlAaraj N., Soliman A.T., Itani M., Khalil A. et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed.* 2019;90(8-5):36–42. DOI: 10.23750/abm.v90i8-S.8503
- Aversa T., Corica D., Zirilli G., Pajno G.B. et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders. *Front. Endocrinol.* 2019;10:476. DOI: 10.3389/fendo.2019.00476
- Molinari S., Fossati C., Nicolosi M.L., Di Marco S. et al. Endocrine, auxological and metabolic profile in children and adolescents with Down syndrome: from infancy to the first steps into adult life. *Front. Endocrinol.* 2024;15:1348397. DOI: 10.3389/fendo.2024.1348397
- Sanyal D., Bhattacharjee K. High thyroid-stimulating hormone level in Down's syndrome: a mere resetting of hypothalamopituitary axis in subclinical hypothyroidism? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020;24(5):406–9. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_422_20
- Noble S.E., Leyland K., Findlay C.A., Clark C.E. et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch. Dis. Child.* 2000;82(1):27–31. DOI: 10.1136/adc.82.1.27
- Söderbergh A., Gustafsson J., Ekwall O., Hallgren A. et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1657–60. DOI: 10.1080/08035250600771466
- Goday-Arno A., Cerda-Esteva M., Flores-Le-Roux J.A., Chillaron-Jordan J.J. et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin. Endocrinol.* 2009;71(1):110–14. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03419.x
- Nurcan Cebeci A., Schempp V., Förtsch K., Gohlke B. et al. Graves' disease in children with Down syndrome. *Endocr. Connect.* 2024;13(6):e240032. DOI: 10.1530/EC-24-0032
- Hershkovitz E., Strich D. Editorial: endocrine dysfunction in patients with Down syndrome. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1336637. DOI: 10.3389/fendo.2023.1336637
- Dalrymple R.A. Thyroid disorder in children and young people with Down syndrome: DSMIG guideline review. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2022;107(1):34–5. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321080
- Erllichman I., Mimouni F.B., Erlichman M., Schimmel M.S. Thyroxine-based screening for congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. *J. Pediatr.* 2016;173:165–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.039
- Charleton P.M., Dennis J., Marder E. Medical management of children with Down syndrome. *Pediatr. Child Health.* 2014;24(8):362–9. DOI: 10.1016/j.paed.2013.12.004
- Gorini F., Coi A., Pierini A., Assanta N. et al. Hypothyroidism in patients with Down syndrome: prevalence and association with congenital heart defects. *Children (Basel, Switzerland).* 2024;11(5):513. DOI: 10.3390/children11050513
- Murillo-Llorente M.T., Pérez-Bermejo M., Llacer-Heredia V., Tomás-Aguirre B. et al. Is there an adequate therapeutic approach to thyroid pathology in patients with Down syndrome? *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2023;13(23):3499. DOI: 10.3390/diagnostics13233499
- Nagasaki K., Minamitani K., Nakamura A., Kobayashi H. et al. Guidelines for newborn screening of congenital hypothyroidism (2021 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2023;32(1):26–51. DOI: 10.1297/cpe.2022-0063
- Aversa T., Valenzise M., Salerno M., Corrias A. et al. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital. J. Pediatr.* 2015;41:87. DOI: 10.1186/s13052-015-0197-4

Поступила / Received: 22.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.06.2024

Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки

Н.А. Пекарева¹✉, Е.Л. Бокерия^{1, 2}, В.С. Павлова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Описать клинический случай неонатальной волчанки с кожным синдромом, ретроспективно оценить значимость и генез эпизодов синусовой брадикардии, зафиксированной внутриутробно и сохранявшейся постнатально, и нейтропении в период новорожденности.

Основные положения. Неонатальная волчанка — редкий синдром, характеризующийся транзиторным дерматитом, разнообразными системными нарушениями, гематологическими изменениями и/или врожденной блокадой сердца плода. По своей сути это модель пассивно приобретенного транзиторного иммунного заболевания новорожденных, в основе которого лежит трансплацентарный перенос через Fc-рецепторы трофобласта специфических материнских антител, представленных исключительно иммуноглобулином G. Сложность для диагностики представляет неонатальная волчанка с минимальными клиническими проявлениями у новорожденного от матери без установленного диагноза ревматического заболевания.

Заключение. При изолированной кожной форме синдрома неонатальной волчанки специфическое лечение не требуется, показано наблюдение педиатра с контролем анализа крови, подтверждающим элиминацию материнских антител. Однако с учетом возможности повреждения проводящей системы сердца нужны регистрация поверхностной электрокардиограммы и регулярный контроль (не менее 1 раза в 6 месяцев) данных суточного мониторинга электрокардиограммы.

Ключевые слова: неонатальная волчанка, новорожденный, специфические антитела, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Пекарева Н.А., Бокерия Е.Л., Павлова В.С. Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки. Доктор.Ру. 2024;23(6):81–87. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87

Difficult Issues in the Diagnosis of Neonatal Lupus Syndrome

N.A. Pekareva¹✉, E.L. Bokerija^{1, 2}, V.S. Pavlova¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To describe a clinical case of neonatal lupus with skin syndrome, a retrospective assessment of the significance and genesis of episodes of sinus bradycardia, recorded in utero and persisted postnatally, and neutropenia in the neonatal period.

Key points. Neonatal lupus is a rare syndrome characterized by transient dermatitis, various systemic disorders, hematological changes and/or congenital fetal heart block. At its core, this is a model of a passively acquired transient immune disease of newborns, which is based on the transplacental transfer of specific maternal antibodies represented exclusively by immunoglobulin G through the Fc receptors of the trophoblast. Difficulties for diagnosis represent neonatal lupus cases with minimal clinical manifestations in a newborn from a mother without an established diagnosis of rheumatic disease.

Conclusion. In the isolated cutaneous form of neonatal lupus syndrome, specific treatment is not required; observation by a pediatrician with monitoring of a blood test confirming the elimination of maternal antibodies is indicated. However, taking into account the possibility of damage to the conduction system of the heart, registration of a surface electrocardiogram and regular monitoring (at least once every 6 months) of 24-hour electrocardiogram monitoring data are necessary.

Keywords: neonatal lupus, newborn, specific antibodies, differential diagnosis.

For citation: Pekareva N.A., Bokerija E.L., Pavlova V.S. Difficult issues in the diagnosis of neonatal lupus syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(6):81–87. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальная волчанка (НВ) — редкий синдром, характеризующийся поражением внутренних органов и тканей плода. В англоязычной литературе используются как синонимы следующие термины: congenital lupus, congenital lupus erythematosus, neonatal lupus syndrome, из которых вариант neonatal lupus syndrome наиболее точно отражает сущность

этого патологического состояния, поскольку циркуляция материнских аутоантител в организме плода и ребенка с течением времени заканчивается вне зависимости от наличия или характера клинических проявлений [1].

Точная распространенность НВ неизвестна. Предполагается, что частота развития синдрома составляет 1 : 12 500 новорожденных в популяции женщин с антителами anti-SSA/Ro

✉ Пекарева Наталья Аркадьевна / Pekareva, N.A. — E-mail: n_pekareva@oparina4.ru

без ревматического заболевания и увеличивается до 1 : 86 (1,2%) в популяции детей от матерей с системной красной волчанкой [2].

Патогенез неонатальной волчанки

Патогенез волчанки новорожденных ассоциируется с трансплацентарной передачей материнских антинуклеарных Ro/SAA и анти-La/SSB-антител [3, 4]. Данные антитела изучались разными группами исследователей и не сразу обрели свое двойное обозначение. SSA- и SSB-антигены были описаны независимо от Ro- и La-антигенов, но последующее их изучение выявило, что они являются иммунологически идентичными. SSA и SSB-антигены представляют собой РНК-белковые комплексы, не связанные с ядерной, транспортной РНК, содержат в себе несколько рибонуклеопротеиновых кислот и белок с молекулярной массой 60 000 D.

Система анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) аутоантител, относящихся к классу иммуноглобулинов (Ig) G, впервые описана в 1969 г., она высокоспецифична для двух заболеваний: системной красной волчанки и синдрома Шегрена — и направлена против Ro и La тканевых антигенов.

В 50% случаев антитела обеих групп присутствуют одновременно, вне зависимости от выраженности и характера клинических проявлений болезни. В 95% случаев выявляются анти-Ro/SSA, в 5% — анти-La/SSB или анти-ULRNP [5, 6].

Следует подчеркнуть, что не у всех матерей, имеющих антитела к Ro (SS-A) и La (SS-B), рождаются дети с синдромом неонатальной волчанки (СНВ): всего лишь у 2–5% новорожденных диагностируют этот синдром, еще реже, у 1–3% всех детей с СНВ развивается врожденная блокада сердца (ВБС) с вероятностью неблагоприятного исхода для жизни, в том числе летального [7].

Хотя учеными накоплены данные по патогенезу поражения сердца плода и системных вариантов течения СНВ, до настоящего времени остается вопрос, почему у некоторых детей развивается сердечная форма СНВ, у других — кожные либо только системные проявления, а некоторые Ro-позитивные дети вообще не имеют симптомов СНВ.

Подробное изучение профиля аутоантител свидетельствует, что у матерей детей с сердечной формой СНВ титр Ro-аутоантител выше, чем у женщин, дети которых страдают кожной формой СНВ. Это указывает на более тонкую специфичность данного подкласса антител, и можно предположить, что именно их высокие титры приобретают органную специфичность.

Параллельно ведутся исследования генетической природы особенностей клинических и лабораторных симптомов, динамики развития СНВ. Серологическое тестирование по системе HLA, управляющей продукцией аутоантител, определяющих развитие СНВ пре- и постнатально, показало, что существуют различные HLA-фенотипы, как способствующие, так и защищающие организм новорожденного от развития клинических симптомов (органоспецифических и системных). Так, новорожденные от Ro-позитивных матерей, несущих HLA A1-, B8-, DR3-, MB2-, MT2-фенотипы, имеют повышенный риск СНВ в отличие от младенцев от Ro-позитивных матерей, но с фенотипами DR2 и/или MB1/MT1 [8].

Патогенез поражения кожи определяется экспрессией на поверхности кератоцитов Ro-антигенов, которая наблюдается и в норме при ультрафиолетовом облучении. Такие кератоциты высоко восприимчивы к опосредованной лимфоцитами антителозависимой реакции клеточной цитотоксичности [9].

Поражения сердца плода характеризуются развитием фиброзирующего миокардита, перикардальным выпо-

том, поражением проводящей системы с развитием аритмий (вплоть до фатальных вариантов врожденной полной поперечной блокады сердца в 1–3% случаев с частотой 1: 20 000 родов). Некоторые исследователи утверждают, что риск развития врожденной полной поперечной блокады сердца в 3 раза выше у тех детей, чьи матери являются носительницами двух вариантов циркулирующих аутоантител: анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) [10]. Сторонники другой версии связывают развитие ВБС с обязательным наличием аутоантител к Ro (SSA), при этом авторы выявили корреляцию между титрами материнских аутоантител и частотой врожденной полной поперечной блокады сердца: при титре аутоантител 1 : 16 эти изменения наблюдаются у 52% новорожденных, при более низком титре — у 31% [11].

В большинстве случаев вариант ВБС формируется начиная с 17–22 недель беременности, что совпадает со временем поступления через трансплацентарный барьер материнских IgG и уязвимости сердечной ткани (атриовентрикулярного узла, в частности) к повреждению [12].

Помимо ВБС, поражение сердца может проявляться кардиомиопатией, а также другими нарушениями в виде транзиторного удлинения интервала Q-T, синусовой брадикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолии.

С учетом вышеизложенного поражение сердца при НВ можно рассматривать в рамках врожденного трансиммунного кардита иммунологической природы с поражением проводящей системы сердца [13].

Транзиторное присутствие материнских антител в кровотоке плода в той или иной степени приводит к их взаимодействию с Ro/La-антигенами тканей плода, что вызывает развитие в них воспалительной реакции. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличием воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [13]. Авторы, изучавшие гематологические нарушения при НВ (тромбоцитопению и анемию), обсуждают возможную связь их с антикардиолипидными антителами, так как последние были выявлены в крови новорожденных с СНВ [14].

Системные проявления (поражения селезенки, легких, печени в виде гепатомегалии, неонатального гемохроматоза, холестаза, синдрома цитолиза), гематологические нарушения редки, но обусловлены тем же цитотоксическим эффектом в результате взаимодействия специфических материнских антител и антигенов тканей и органов ребенка.

Клинические варианты некардиальных проявлений неонатальной волчанки

Наиболее распространенные клинические проявления НВ — это поражения кожи и сердца. Следующие по частоте — гематологический синдром, поражение печени. Есть и более редкие, такие как пятнистая хондродисплазия [15]. Все варианты клинических проявлений в большинстве случаев являются транзиторными. ВБС выходит за рамки транзиторного синдрома, поскольку характеризуется необратимым поражением атриовентрикулярного узла плода специфическими аутоантителами матери, что чревато фатальными осложнениями и неблагоприятным прогнозом для исхода беременности и жизни новорожденного [16].

Самым частым клиническим проявлением СНВ, в большинстве случаев единственным, является поражение кожи (кольцевидная или полициклическая эритема с шелушением, бляшками с центральной атрофией, телеангиэктазиями, закупоркой фолликулов с преимущественной локализацией на лице, волосистой части головы, реже на других участках

кожи). Кожная форма встречается чаще у детей, матери которых не имели диагностированного системного ревматического заболевания.

Интерес клиницистов вызывают сроки появления кожного синдрома (первые 2–3 месяца жизни ребенка либо в первые дни после рождения), поскольку не удалось установить корреляцию между титрами антител и временем его появления и выраженностью.

Синдром присутствует у 15–25% детей с НВ [15], нередко появляется после ультрафиолетового облучения по поводу неонатальной желтухи. Характерной для данного синдрома считается сливная эритема вокруг глаз, также называемая «глазная маска» или «глаза совы» [17].

Гистологически у ребенка с кожными проявлениями СНВ определяются типичные для системной красной волчанки дегенеративные изменения в эпидермальном и базальном слое с лимфоцитарной инфильтрацией. Подобные высыпания не требуют терапии и самопроизвольно исчезают через 6–8 месяцев, максимум к 26 месяцам жизни, при регрессе элементов в некоторых случаях непродолжительное время сохраняются гипопигментация либо персистирующие телеангиэктазии. Кожные высыпания у новорожденных дифференцируют с шелушащимися эритематозными бляшками, которые возникают, например, при себорее, экземе, псориазе или микозе [5, 18].

Кожные высыпания при волчанке новорожденных носят доброкачественный характер и существуют недолго, сохраняясь обычно в течение нескольких недель или месяцев и регрессируя к шестому–десятому месяцу жизни при разрушении материнских аутоантител в организме ребенка, иногда с остаточной поствоспалительной гиперпигментацией или атрофией, которые постепенно разрешаются [10, 18].

У детей с СНВ встречаются гепатомегалия и холестаз, описаны синдром цитолиза и неонатальный гемохроматоз, гемангиомы печени и пятнистая хондродисплазия. Авторы, изучавшие гематологические нарушения при НВ, указывают на преобладание тромбоцитопении (10% случаев). Анемии и нейтропении, в целом цитопенический синдром описаны, но выявляются значительно реже [14]. Лимфопения, основной гематологический синдром при системной красной волчанке у взрослых пациентов, не характерен для СНВ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Матери пациентки 28 лет. Первая беременность протекала у нее без особенностей, родоразрешение самопроизвольное в доношенном сроке, ребенок здоров. У матери в анамнезе имеются данные о проявлениях синдрома Рейно в подростковом возрасте, однако диагноз ревматического заболевания не был установлен. Настоящая беременность — вторая, самопроизвольная. Течение данной беременности: в I триместре — курс амоксициллина по поводу обострения гайморита; во II триместре диагностирована железодефицитная анемия, в связи с чем мать получала препараты железа. В III триместре (на сроке 30 недель), по данным 3-го скринингового ультразвукового исследования (УЗИ), выставлен диагноз врожденного порока сердца плода: зафиксированы перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, тенденция к брадикардии и единичные наджелудочковые экстрасистолы.

На базе дневного стационара в течение 5 суток у матери проведен рекомендованный курс терапии (Актовегин, карнитин), прерванный в связи с развитием прогрессирующей гипоксии плода, которая послужила показанием к экстренному родоразрешению на 31 неделе гестации.

Родилась живая недоношенная девочка массой 1640 г, ростом 41 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. В родильном зале проведено сцеживание пуповины, начата неинвазивная вентиляция легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли (СРАР). В связи с нарастанием дыхательных нарушений эндотрахеально введен порактант α . Девочка переведена в отделение интенсивной терапии с диагностированной врожденной пневмонией.

Сопутствующие заболевания: внутрижелудочковые кровоизлияния 1-й степени с обеих сторон, гипербилирубинемия, анемия недоношенных. Длительность респираторной поддержки составила 12 суток, из них искусственная вентиляция легких — 192 часа, СРАР — 79 часов. До 30-х суток жизни сохранялись эпизоды десатурации и апноэ, требующие введения кофеина и оксигенотерпии. По основному заболеванию с 1-х суток жизни новорожденная получала стартовую антибактериальную терапию.

На 9-е сутки жизни ребенок консультирован кардиологом по поводу эпизодов синусовой брадикардии: на основании результатов УЗИ сердца и фетального УЗИ (на 30–31 неделях беременности четырежды зафиксирована брадикардия плода — 100 — 98 — 109), мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) с эпизодами снижения частоты сердечных сокращений до 95 в мин постнатально до 9-х суток жизни выставлен диагноз: *Межпредсердное сообщение, узловой ритм сердца, недостаточность кровообращения 0*.

При суточном мониторинге ЭКГ (исследование проведено на 41-е сутки жизни) обнаружена дисфункция синусового узла (миграция водителя ритма внутри синусового узла). Генез синусовой брадикардии расценивался в рамках течения инфекционно-воспалительного процесса у недоношенного ребенка.

В течение всего периода пребывания в отделении интенсивной терапии синдрома цитолиза не было, непрямая гипербилирубинемия купирована на фоне фототерапии. Проведенное УЗИ сердца позволило исключить наличие врожденного порока сердца, выявлено функционирующее, гемодинамически незначимое открытое овальное окно.

Девочка выписана в удовлетворительном состоянии на 43-и сутки жизни с показателями гемограммы в пределах референсных значений, отсутствием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и проводимости, стабильно нормальным уровнем сатурации, достаточной прибавкой массы тела.

Дальнейшее наблюдение ребенка проводилось на амбулаторном этапе, поводом для дообследования явилось появление клинически значимого кожного синдрома, характер которого позволил предположить, а затем подтвердить СНВ.

На 3-и сутки после выписки (37 неделя постконцептуального возраста) отмечено появление распространенной кожной сыпи с локализацией на груди, туловище, конечностях, лице, волосистой части головы (рис. 1, 2). Педиатр по месту жительства выставил диагноз кандидоза кожи и слизистых с учетом длительной комбинированной антибиотикотерапии в анамнезе. Однако посевы кала, мочи, специфическое исследование кожи на кандидоз дали отрицательный результат. Местное лечение клотримазолом — без эффекта.

Девочка впервые осмотрена педиатром в возрасте 2 месяцев по поводу специфического кожного синдрома. Ввиду прогрессирования кожных высыпаний, особенность которых заключалась в появлении в центре элементов телеангиэктазий, атрофии, а также отсутствия эффекта от назначенного лечения по клиническим данным заподозрены панникулит

или НВ, и для проведения дифференциальной диагностики ребенок направлен на консультацию к дерматологу.

Диагноз: Клинически неонатальная волчанка с поражением кожи (появление на 6 неделе после рождения дискоидных

Рис. 1. Кольцевидная эритема, телеангиэктазии на волосистой части головы пациентки М., 2 месяца жизни. *Иллюстрация авторов*

Fig. 1. Scalp erythema annulare, telangiectasis in patient M., 2 months old. *Image courtesy of the authors*



Рис. 2. Кольцевидная эритема на коже лица, волосистой части головы пациентки М., 2 месяца жизни. *Иллюстрация авторов*

Fig. 2. Face and scalp skin erythema annulare, telangiectasis in patient M., 2 months old. *Image courtesy of the authors*



очагов с гиперемизированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с телеангиэктазиями). Рекомендовано дополнительное специфическое обследование матери и ребенка (табл. 1, 2).

Иммунологическое обследование матери и ребенка осуществлялось в НИИ ревматологии РАН и включало проведение первичного скринингового и подтверждающего тестов.

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования ребенка в возрасте 2 месяцев

Table 1. Immunoassay results of a 2-month-old child

Исследование	Результат	Референсные значения
Антитела класса М к кардиолипину, МЕ/мл	1,64	0–7
Антитела класса G к кардиолипину, Ме/мл	4,57	0–10
ENA-профиль SSA (Ro), ЕД/мл	240	0–25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	280	0–25
ENA-профиль Sm, ЕД/мл	0,75	0–25
ENA-профиль RNP Sm, ЕД/мл	1,22	0–25
ENA-профиль Jo-1, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Sci-70, ЕД/мл	0	0–25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор, титр	1 : 160	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	4,74	0–20

Таблица 2. Результат иммунологического обследования матери

Table 2. Immunoassay results of the mother

Исследование	Результат	Референсные значения
Антитела класса М к кардиолипину, МЕ/мл	1,64	0–7
Антитела класса G к кардиолипину, Ме/мл	4,57	0–10
ENA-профиль SSA (Ro), ЕД/мл	Свыше 200	0–25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	Свыше 200	0–25
ENA-профиль Sm, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль RNP Sm, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Jo-1, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Sci-70, ЕД/мл	0	0–25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор (иммуноферментный анализ), титр антител	1 : 640	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	0	0–20
С3-комplement, МЕ/мл	0	0
С4-комplement, МЕ/мл	0	0
Реакция Кумбса	Отрицательный	Отрицательный
С-реактивный белок, мг/л	2	0–5

При скрининговом тесте оценивали титр антинуклеарного фактора (АНФ) (суммарное определение группы антител, реагирующих с различными компонентами ядра методом непрямой иммунофлуоресценции с характеристикой типа свечения) на монослое культуры клеток Нер-2. Диагностически значимым считается титр АНФ, равный и выше 1 : 160.

Подтверждающим тестом (серологическим маркером с высокой специфичностью) служит выявление анти-Ro/SSA или анти-La/SSB-аутоантител методом иммуноферментного анализа.

Результат иммунологического обследования подтвердил диагноз СНВ у ребенка и вероятность появления клинической картины ревматического заболевания у матери в ближайшее время после родов. Несмотря на то что у матери в равной степени повышены титры SSA(Ro) и SSB (La) антител, в крови ребенка через 2 месяца после рождения определялись только SSA(Ro) (антитела, которые позиционируются многими авторами как ответственные за формирование врожденной полной атриовентрикулярной блокады), при этом клинические проявления включали только кожный синдром.

При наблюдении ребенка в катамнезе отмечено, что кожные проявления купировались без лечения к возрасту 10 месяцев с сохранением телеангиэктазий на волосистой части головы. На 1-м году жизни проведено повторное иммунологическое обследование, подтвердившее элиминацию материнских антител, контроль был осуществлен в возрасте 7 лет жизни (табл. 3).

Девочка вакцинирована по индивидуальному плану, посещает детское дошкольное учреждение с возраста 2,5 года. Показатели физического и психомоторного развития соответствуют возрасту.

В течение 6 лет наблюдалась у кардиолога по месту жительства из-за нарушений сердечного ритма. Согласно данным суточного мониторирования ЭКГ, у нее постоянно регистрировалась брадикардия в течение суток. Однако если в течение первых 4 лет жизни отмечались синусовая брадикардия и миграция водителя ритма по предсердиям, периоды предсердного ритма, то в дальнейшем начали регистрироваться эпизоды атриовентрикулярной блокады II степени типа Мобитц I во время сна. Медикаментозную терапию не получает. При эхокардиографическом исследовании патология не выявлена.

Таким образом, с учетом катамнеза по характеру и динамике нарушений сердечного ритма в течение 6 лет можно

высказать предположение о поражении проводящей системы сердца плода материнскими антителами. Брадиаритмия, зафиксированная внутриутробно и после рождения, в динамике присоединение атриовентрикулярной блокады II степени типа Мобитц I, миграция водителя ритма внутри синусового узла, вероятнее всего, связаны с формированием фиброза.

На основании результатов иммунологического обследования (титров антител), указания в анамнезе на синдром Рейно и артралгии, данных объективного осмотра матери рекомендован прием гидроксихлорохина в дозе 400 мг в сутки. В катамнезе у матери в течение 3 лет сохраняется повышенный уровень антител при отсутствии клинических проявлений системного заболевания. Приверженность к профилактической терапии, назначенной ревматологами, сохраняется. Пациентка информирована о высоком риске развития атриовентрикулярной блокады сердца у плода при последующих беременностях.

При отсутствии ранее установленного ревматического заболевания у беременной женщины клинический диагноз НВ, изолированной кожной формы, поставлен ребенку при появлении специфических кожных высыпаний с учетом результатов скрининговых и подтверждающих иммунологических тестов, проведенных у матери и ребенка. Ретроспективный анализ динамики и характера лабораторных и клинических изменений, отмеченных внутриутробно и в неонатальном периоде (синусовая брадикардия), данные катамнеза (возникновение эпизодов атриовентрикулярной блокады на фоне синусовой брадиаритмии и миграции водителя ритма по предсердиям), описанные характерные кожные изменения на 1-м году жизни ребенка позволяют с большей вероятностью подтвердить наличие смешанной формы СНВ.

С учетом данных суточного мониторирования ЭКГ рекомендуется длительное наблюдение девочки у кардиолога с контролем ритма сердца не реже 1 раза в 6 месяцев. В настоящее время не представляется возможным исключить дальнейшее прогрессирование степени атриовентрикулярной блокады.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес для клиницистов (акушеров, специалистов ультразвуковой диагностики, реаниматологов, неонатологов и педиатров), поскольку отсутствие ревматического анамнеза у матери создает диагностические сложности при появлении клинических симптомов у ребенка. Частота скрытого, латентного течения у женщин иммуновоспалительного заболевания достигает 60%. В то же время отсутствует настоятельность врачей акушеров-гинекологов, специалистов ультразвуковой диагностики в отношении возможной связи между нарушениями ритма сердца плода и ревматическими заболеваниями у матери. В таких случаях переходящие варианты нарушения сердечного ритма (исключая врожденную полную атриовентрикулярную блокаду), анамнестически зафиксированные внутриутробно и постнатально, рассматриваются реаниматологами и неонатологами в рамках хронической либо острой внутриутробной, интранатальной гипоксии, как вариант — в рамках инфекционного процесса.

Нарушение проводимости в виде замедления скорости проведения импульсов у плода происходит приблизительно при сроке 22–25 недель беременности, то есть после 2-го ультразвукового скрининга. На практике это означает, что у пациентки без установленного ревматического заболевания не проводится дополнительный ультразвуковой

Таблица 3. Результат иммунологического обследования ребенка в возрасте 7 лет жизни
Table 3. Immunoassay results of a 7-year-old child

Исследование	Результат	Референсные значения
ENA-профиль SSA(Ro), ЕД/мл	4,1	< 25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	1,0	< 25
Антитела к Sm-антигену, ЕД/мл	1,7	< 25
Антитела к RNP-70, ЕД/мл	3,7	< 25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор (иммуноферментный анализ), титр антител	1 : 40	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	6,7	0–20

контроль состояния сердечно-сосудистой системы плода до срока 3-го скрининга в 30–32 недели беременности. В связи с этим можно предположить, что некоторые случаи полной атриовентрикулярной блокады у плода, приводящей к внутриутробной гибели, остаются недиагностированными, и женщина, потерявшая ребенка, остается без обследования на предмет дебюта у нее аутоиммунного заболевания.

При последующих беременностях вероятность формирования полной атриовентрикулярной блокады у плода возрастает до 17–18%. По разным данным, у 70–90% матерей, которые не имели системного ревматического заболевания на момент рождения ребенка с НВ, клинические симптомы заболевания развиваются в течение 10 лет [9, 18].

Причин транзиторных нарушений ритма сердца у плода и новорожденного достаточно много, и практикующему врачу — неонатологу, реаниматологу, врачу ультразвуковой диагностики и акушеру-гинекологу, ведущему беременность, — в каждом конкретном случае необходимо проводить анализ всех возможных причин и их комбинаций. При выявлении у плода и/или новорожденного атриовентрикулярной блокады любой степени, а также фетальной брадикардии следует назначить иммунологическое тестирование ребенка и матери (АНФ, анти-Ro/SSA- и анти-La/SSB-аутоантитела) с целью исключения иммунологической причины врожденного повреждения проводящей системы сердца. При положительных результатах показана консультация ревматолога для беременной.

Возникновение характерного кожного синдрома в первые дни после рождения облегчает дифференциально-диаг-

ностический поиск. Появление же изолированного кожного синдрома на амбулаторном этапе в возрасте 2–3 месяцев снижает вероятность иммунологического обследования матери и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в изучении НВ, многие аспекты развития этого синдрома и его лечения требуют дальнейших исследований. НВ является мультидисциплинарной проблемой, и таким детям может потребоваться наблюдение не только педиатра, но и кардиолога, гематолога, иммунолога, дерматолога. Помимо недостаточной информированности врачей о существовании данной патологии в силу ее редкости, отсутствует и соответствующая лабораторная база в учреждениях родовспоможения и педиатрических отделениях стационаров для определения необходимых иммунологических параметров.

При изолированной кожной форме СНВ специфическое лечение не требуется, показано наблюдение педиатра с контролем анализа крови, подтверждающим элиминацию материнских антител. Однако с учетом возможности повреждения проводящей системы сердца нужны регистрация ЭКГ и регулярный контроль (не менее 1 раза в 6 месяцев) данных суточного мониторирования ЭКГ. При выявлении нарушений ритма сердца и проводимости ребенок должен наблюдаться у кардиолога либо аритмолога, при необходимости показана консультация кардиохирурга для решения вопроса об имплантации искусственного водителя ритма.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пекарева Н.А. — разработка концепции, планирование научной работы, получение, анализ и интерпретация данных; Бокерия Е.Л. — подготовка текста рукописи и редактирование, утверждение публикуемой версии рукописи; Павлова В.С. — подготовка текста рукописи и редактирование, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pekareva, N.A. — concept development, planning of scientific work, obtaining, analyzing and interpreting data; Bockerja, E.L. — preparation of the manuscript text and editing, approval of the published version of the manuscript; Pavlova, V.S. — preparation of the manuscript text and editing, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Статья не имела спонсорской поддержки.
The article had no sponsorship.

Информированное согласие / Consent for publication

Родители пациентки предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.
The parents of the patient provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Пекарева Наталья Аркадьевна / Pekareva, N.A. — д. м. н., врач-педиатр, заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5304-2544. <http://orcid.org/0000-0002-2710-864X>. E-mail: n_pekareva@oparina4.ru
Бокерия Екатерина Леонидовна / Bokerja, E.L. — д. м. н., советник директора, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7367-6290. <http://orcid.org/0000-0002-8898-9612>. E-mail: e_bokeriya@oparina4.ru
Павлова Варвара Сергеевна / Pavlova, V.S. — к. м. н., врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4477-2801. <http://orcid.org/0000-0002-6361-5534>. E-mail: vbulanova@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diaz-Frias J., Badri T. Neonatal lupus erythematosus. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. de Carvalho J.F., Viana V.S.T., Cruz de Brito Pereira R., Bonfa E. Neonatal lupus syndrome. *Rev. Bras. Reumatol.* 2005;45(3): 153–60.
3. Gryka-Marton M., Szukiewicz D., Teliga-Czajkowska J., Olesinska M. An overview of neonatal lupus with anti-Ro characteristics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9281. DOI: 10.3390/ijms22179281
4. Менжинская И.В., Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л., Клименченко Н.И. и др. Клинико-диагностическое значение аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам у беременных с брадиаритмией плода. *Акушерство и гинекология.* 2020;7: 53–60. Menzhinskaya I.V., Khodzhaeva Z.S., Bockeria E.L., Klimenchenko N.I. et al. The clinical diagnostic value of maternal autoantibodies against extractable nuclear antigens in fetal bradyarrhythmia. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;7:53–60. DOI: 10.18565/aig.2020.7.53-60
5. Levy R., Briggs L., Silverman E., Pope E. et al. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):440–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.083
6. Diaz-Frias J., Badri T. Neonatal lupus erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Taylor P.V., Scott J.S., Gerlis L.M., Esscher E. et al. Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N. Engl. J. Med.* 1986;315(11):667–72. DOI: 10.1056/NEJM198609113151103
8. Claus R., Hickstein H., Külz T., Lenschow U. et al. Identification and management of fetuses at risk for, or affected by, congenital heart block associated with autoantibodies to SSA (Ro), SSB (La), or an HsEg5-like autoantigen. *Rheumatol. Int.* 2006;26(10):886–95. DOI: 10.1007/s00296-005-0101-4
9. Agnihotri G., Tsoukas M.M. Annular skin lesions in infancy. *Clin. Dermatol.* 2022;40(5):505–12. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.12.011
10. Vinet É., Bernatsky S. Outcomes in children born to women with rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017;43(2): 263–73. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.12.006
11. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F. et al. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(4):427–32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.02.010
12. Melim C., Pimenta J., Areias J.C. Congenital atrioventricular heart block: from diagnosis to treatment. *Rev. Port. Cardiol.* 2022;41(3):231–40. DOI: 10.1016/j.repc.2019.09.021
13. Lee L.A., Coulter S., Erner S., Chu H. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. *Am. J. Med.* 1987;83(4):793–6. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90918-1
14. Costa Cascais F., Fraga S., Sousa S., Pinto M. Neonatal lupus: a clinical challenge. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e246590. DOI: 10.1136/bcr-2021-246590
15. Derdulska J.M., Rudnicka L., Szykut-Badaczewska A., Mehrholz D. et al. Neonatal lupus erythematosus — practical guidelines. *J. Perinat. Med.* 2021;49(5):529–38. DOI: 10.1515/jpm-2020-0543
16. Jain S., Spadafora R., Maxwell S., Botas C. et al. A case of neonatal lupus presenting with myocardial dysfunction in the absence of congenital heart block (CHB): clinical management and brief literature review of neonatal cardiac lupus. *Pediatr. Cardiol.* 2023;44(3):736–9. DOI: 10.1007/s00246-022-03056-y
17. Tadros J.S., Yu Y., Lucky A.W. Visual diagnosis: annular lesions in a 3-month-old girl. *Pediatr. Rev.* 2019;40(4):e14–17. DOI: 10.1542/pir.2017-0208
18. Yang X. Clinical features, autoantibodies, and outcome of neonatal lupus erythematosus. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2022;41(3):436–42. DOI: 10.1080/15513815.2020.1836097 

Поступила / Received: 04.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2024

Предикторы рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста

А.А. Мхитарян

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить информацию о предикторах рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста и вероятности развития у них бронхиальной астмы в будущем.

Основные положения. За прошедшие несколько лет опубликованы более 280 работ, подтверждающих важную роль HLA-G в регуляции иммунной системы человека, антигены HLA-G рассматриваются как прогностический фактор развития различных патологических состояний. Показано, что белки HLA-G участвуют в иммунной регуляции патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний (желудочно-кишечных, кожных, неврологических и ревматологических), а также в возникновении патологии периода беременности.

Заключение. Уровень sHLA-G имеет особое значение в развитии воспалительных процессов аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, что открывает новые возможности для его использования в качестве важного маркера воспаления. Кроме того, sHLA-G как доступный диагностический показатель может быть эффективно внедрен в систему здравоохранения, он позволит решать задачи прогнозирования аллергических заболеваний и контроля поддерживающей терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, предикторы, аллергические заболевания, HLA-G, дети.

Для цитирования: Мхитарян А.А. Предикторы рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Доктор.Ру. 2024;23(6):88–92. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-88-92

Predictors of Recurrent Wheezing in Young Children

A.A. Mkhitarian

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

ABSTRACT

Aim. To provide overview information on predictors of relapses of bronchial obstruction in young children and the likelihood of them developing bronchial asthma in the future.

Key points. Over the past few years, more than 280 papers have been published confirming the important role of HLA-G in the regulation of the human immune system, indicating HLA-G antigens as a prognostic factor in the development of various pathological conditions. HLA-G proteins have been shown to be involved in the immune regulation of the pathogenesis of autoimmune and allergic diseases, such as gastrointestinal, skin, neurological and rheumatological diseases, as well as in the pathology of pregnancy.

Conclusion. The level of sHLA-G is particularly significant in the development of inflammatory processes in allergic diseases, in particular bronchial asthma, which opens up new opportunities for its use as an important marker of inflammation. In addition, sHLA-G, as an accessible diagnostic indicator, can be effectively introduced into the healthcare system, thereby aiding in the prediction of allergic diseases and monitoring maintenance therapy.

Keywords: bronchial asthma, predictors, allergic diseases, HLA-G, children.

For citation: Mkhitarian A.A. Predictors of recurrent wheezing in young children. Doctor.Ru. 2024;23(6):88–92. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-88-92

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей¹.

Свистящее дыхание — одно из клинических проявлений бронхиальной обструкции, достаточно распространенной в раннем детском возрасте. У трети детей раннего возраста отмечается как минимум 1 эпизод свистящего дыхания в течение жизни, а примерно у 20% детей свистящее дыхание носит рецидивирующий характер [1].

Когортное исследование детей раннего возраста, проведенное F.D. Martinez и соавт., также показывает, что более 34% здоровых доношенных детей в возрасте до 3 лет имеют хотя бы 1 эпизод свистящего дыхания [2].

Согласно данным P.L. Brand и соавт., среди детей с персистирующей бронхиальной астмой примерно у 25% дебют эпизодов свистящего дыхания произошел в 6 месяцев, у 75% — в 3 года [3]. Доказано, что если в раннем детском возрасте был эпизод свистящего дыхания, то, по всей вероятности, до достижения 6 лет у ребенка будут повторные эпизоды [4].

Причины свистящего дыхания, как известно, разнообразны. В раннем возрасте первый эпизод свистящего дыхания чаще всего развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций, частота которых может достигать 6–8 раз в год [4, 5]². Однако в раннем детском возрасте не так легко определить, когда свистящее дыхание, возникшее на фоне респираторной инфекции, — единичный эпизод, а когда является клиническим симптомом рецидива астмы³.

Несмотря на наличие многочисленных исследований детей школьного возраста с бронхиальной астмой, в дошкольном

✉ Мхитарян Анна Арцруновна / Mkhitarian, A.A. — E-mail: annamkhitarian106@gmail.com

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023. URL: www.ginasthma.org (дата обращения — 24.04.2024).

² Там же.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023...

возрасте данных о свистящем дыхании и вероятности его рецидива, возможно обусловленных астмой, недостаточно [3]. Соответственно, не у всех пациентов дошкольного возраста с рецидивирующими эпизодами свистящего дыхания есть возможность диагностировать бронхиальную астму, вследствие чего они оказываются вне поля зрения [6].

Таким образом, полноценное прогнозирование или предикция частоты рецидивов свистящего дыхания, приводящего к значительному повышению числа обращений за неотложной помощью и госпитализаций, у детей раннего возраста продолжает оставаться важнейшей задачей здравоохранения во всем мире [7]. Например, 0,15% бюджета здравоохранения Великобритании ежегодно отводится на лечение рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста [3]. И на сегодняшний день нет международного консенсуса по лечению и профилактике рецидивирующих эпизодов свистящего дыхания [8].

A. Bush и соавт., анализируя литературные данные, задались вопросом: перерастут ли повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания к школьному возрасту в бронхиальную астму и как это прогнозировать? [9]

Цель настоящей статьи — представить обзорную информацию о предикторах рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста и вероятности развития у них бронхиальной астмы в будущем.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире астмой страдают более 339 млн человек⁴. Астма включена в Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, а также в принятую Организацией Объединенных Наций «Повестку дня в области устойчивого развития» на период до 2030 г.⁵

В США, согласно данным 2016 г., в службу неотложной медицинской помощи обратились более 1,8 млн человек, из которых 189 000 были госпитализированы с диагнозом бронхиальной астмы [10]. В Российской Федерации в период 2014–2019 гг. наблюдался рост заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослого населения [11]. В Республике Армения в группе диспансерного наблюдения находятся 672 ребенка в возрасте до 14 лет с диагнозом бронхиальной астмы [12].

Как известно, для детей дошкольного возраста не существует общепринятых стандартов диагностики астмы, таких как предлагает Global Initiative for Asthma (GINA) для взрослых. Спирометрия широко применяется в диагностике астмы у детей старшего возраста, а у детей младше 5 лет постановка диагноза значительно затруднена, и в большинстве случаев клиницисты опираются на семейный аллергологический анамнез и данные объективного осмотра. Имеются также методы исследования с низкой чувствительностью, например аллергологические тесты на выявление сенсибилизации (повышенной чувствительности), рентгенография органов грудной клетки, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) и пробная терапия⁶.

Пробная терапия короткодействующими β₂-агонистами по потребности и низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) регулярно проводится в течение как минимум 2–3 месяцев. Однако из-за вариабельного

характера бронхиальной астмы у детей раннего возраста может потребоваться повторное пробное лечение для точной верификации диагноза. В итоге дети многократно и длительно получают медикаментозную терапию, не всегда целесообразную, к тому же дающую многочисленные побочные эффекты. Так, согласно данным Кокрановского исследования, терапия ИГКС может привести у детей к задержке роста [13].

У большинства детей старше 3 лет, страдающих астмой, повышена чувствительность к аллергенам, и это играет одну из важнейших ролей в развитии персистирующей бронхиальной астмы. Для выявления сенсибилизации организма к различным аллергенам проводится аллергообследование (кожные прик-тесты, определение уровней специфических иммуноглобулинов Е в крови). Тем не менее отсутствие сенсибилизации к основным респираторным аллергенам не исключает наличие бронхиальной астмы. Кроме того, для постановки аллергопроб (кожного тестирования) имеются возрастные ограничения, значительно снижающие их диагностическую ценность в верификации астмы у детей раннего возраста.

Рентгенография органов грудной клетки не является основным методом диагностики астмы, однако может помочь исключить у ребенка со свистящими хрипами или кашлем врожденные пороки развития (врожденную легочную эмфизему легких, сосудистое кольцо), хронические инфекции (например, туберкулез), инородное тело и другие патологии. Определение уровня FENO находится на этапе исследований, следовательно, этот метод диагностики астмы не находит широкого применения у детей раннего возраста.

Согласно GINA, можно оценить вероятность развития астмы у детей раннего возраста, опираясь на проявляющуюся в период острого респираторного заболевания или не связанную с ним клиническую картину (повторные эпизоды свистящего дыхания, кашель, одышку, снижение активности, симптомы, возникающие преимущественно ночью и/или утром при пробуждении), на факторы риска (атопию, сенсибилизацию, отягощенный семейный анамнез по астме или аллергии), эффективность проведенной терапии и при исключении других возможных диагнозов. Все перечисленное помогает избежать гипо- и гипердиагностики⁷.

Для оценки факторов риска бронхиальной астмы у детей раннего возраста разработан предиктивный индекс астмы (Asthma Prediction Index, API), в основе которого — наличие больших и малых критериев и частота рецидивов свистящего дыхания в течение года. На данный момент используется модифицированный API, в него входят более объективные критерии, чем в оригинальный API. Положительным результатом считается наличие 1 большого критерия (диагноз бронхиальной астмы у одного из родителей, диагностированный врачом-аллергологом и дерматитом) или 2 малых критериев (эпизод свистящего дыхания, не связанный с инфекцией дыхательных путей, уровень эозинофилов в крови $\geq 4\%$ и сенсибилизация к куриному яйцу, молоку, арахису) в сочетании с 4 эпизодами свистящего дыхания в течение года [14]⁸.

Согласно данным J.A. Castro-Rodriguez и соавт., сравнительный анализ семи наиболее часто используемых моделей в прогнозировании астмы (original API, Isle of Wight, PIAMA,

⁴ Asher I., Ellwood P., Gilchrist C.; Global Asthma Network Steering Group, eds. *The Global Asthma Report 2022*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. URL: www.globalasthma-report.org (дата обращения — 25.04.2024).

⁵ Всемирная организация здравоохранения. Астма. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (дата обращения — 24.04.2024).

⁶ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2023. Updated May 2023...

⁷ Там же.

⁸ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2023. Updated May 2023...

modified API, ucAPI, APT Leicesterscher и ademAPI) показал, что оригинальный API с отношением правдоподобия для положительного результата (likelihood ratio) ~ 7,4 прост в использовании, а значит, предпочтителен, в том числе для регионального уровня системы здравоохранения. Однако API имеет низкую чувствительность, и его отрицательный likelihood ratio не исключает вероятность развития астмы [15].

Диагностика астмы у детей раннего возраста остается сложной задачей из-за обязательного присутствия 4 эпизодов свистящего дыхания в перечне критериев API. К тому же установлено, что выявленная эозинофилия (увеличение числа эозинофилов в периферической крови), также входящая в перечень критериев API, имеет низкое диагностическое значение [3]. Шкала оценки риска развития бронхиальной астмы у детей (The pediatric Asthma Risk score), созданная на основе данных исследования, проведенного в Цинциннати, по детской аллергии и загрязнению воздуха считается более чувствительной для предикции развития астмы легкой или средней тяжести, чем API [16].

Согласно японской модели ведения детей с астмой, в клинической практике ее диагностика опирается на оценку факторов риска: возраст дебюта астмы, пол, частоту и степень тяжести эпизодов свистящего дыхания, отклонения в показателях функции внешнего дыхания, наличие у ребенка и в семье атопических заболеваний [17, 18]. Табачный дым, присутствие домашних животных значительно повышают риск рецидива свистящего дыхания. В перечень факторов риска входят также родоразрешение путем кесарева сечения, масса тела при рождении более 4 кг (крупный плод) и наличие в семье двух и более детей. У детей с более поздним дебютом свистящего дыхания, вероятнее всего, в дальнейшем сформируется астма [18, 19].

Согласно данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, наиболее частым фактором риска рецидива астмы является короткий промежуток времени между предыдущим и последующим приступом. Известно, что 79% детей подвергаются повторным госпитализациям в течение одного года⁹.

Односторонний и многосторонний логистические регрессионные анализы факторов риска рецидивирующих эпизодов свистящего дыхания показали, что мужской пол, отягощенный анамнез по заболеваниям респираторной и сердечно-сосудистой систем, низкая масса при рождении, перенесенные тяжелые пневмонии, госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии непосредственно связаны с рецидивами свистящего дыхания [8].

Таким образом, вопрос о том, какие факторы связывают рецидивы свистящего дыхания и высокий риск развития астмы у детей до 5 лет, остается открытым и требует дальнейших исследований¹⁰. Разные страны предлагают свои рекомендации по ведению детей дошкольного возраста с астмой, при этом общепринятого метода диагностики до сих пор нет¹¹.

Британские исследователи, проводившие анализ нескольких основных национальных руководств по ведению детей раннего возраста с астмой, пришли к выводу, что, несмотря на схожие критерии диагностики, отсутствует общепризнанный и доступный «золотой стандарт» в постановке диагноза, что часто приводит к минимально эффективному или избыточному лечению [20].

Проведенные Y.J. Lee и соавт. обзор и анализ литературы свидетельствуют, что неинвазивные методы определения биомаркеров, используемые в диагностике астмы у дошкольников, особенно важны, так как показывают степень эозинофильного воспаления дыхательных путей, например число эозинофилов в сыворотке крови, уровни эозинофильного катионного белка и эозинофильного нейротоксина [6].

Последние результаты проведенных исследований показывают возможность применения уровня эозинофилов индуцированной мокроты $\geq 5\%$ в качестве биомаркера ранней диагностики бронхиальной астмы у детей. Специфичность и чувствительность данного метода достигают 94,4%. При результатах от $\geq 2,5$ до $< 5\%$ необходимо сочетанное применение данного параметра и положительного API.

Определение уровня эозинофилов в мокроте все еще широко используется в диагностике астмы во взрослой популяции и у детей старшего возраста, однако этот метод затруднителен для детей раннего возраста. Такой достаточно изученный биомаркер, как эозинофильный катионный белок, не имеет особых преимуществ перед оценкой числа эозинофилов в сыворотке крови [21, 22].

То же самое можно сказать и об эозинофильном нейротоксине; существуют большие перспективы применения этих биомаркеров в будущем для контроля и лечения астмы, но данных по-прежнему недостаточно.

Из ряда соединений, содержащихся в выдыхаемом воздухе, были выделены оксид азота и некоторые летучие органические вещества. Измерение уровня FENO играет важную роль, так как оксид азота участвует не только в регуляции физиологических процессов дыхательных путей, но и в патогенезе острого и хронического аллергического воспаления. Метод оценки степени эозинофильного воспаления дыхательных путей является вполне доступным и неинвазивным и, соответственно, повышает вероятность диагноза астмы во взрослой популяции и у детей старшего возраста. Но исследования применения данного метода у детей раннего возраста не проводились.

В дополнение к API определение концентраций летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе у детей раннего возраста увеличит достоверность диагноза астмы в возрасте 6 лет, но и здесь данных недостаточно [6].

Как известно, астма — гетерогенное заболевание, возникновение и развитие которого связаны с различными факторами (генетикой, окружающей средой, уровнем экономического развития и др.) [19]. Многочисленные исследования подтверждают роль генетических факторов в патогенезе бронхиальной астмы, по различным оценкам, задействованы более 100 генов. К ним относятся и гены человеческого лейкоцитарного антигена G (HLA-G), генетический полиморфизм которых повышает гиперреактивность дыхательных путей и вероятность развития бронхиальной астмы.

HLA-G является неклассическим антигеном главного комплекса гистосовместимости класса I, его гены расположены на коротком плече шестой хромосомы (6p21) [23, 24]. HLA-G отличается от классических антигенов класса I низким полиморфизмом и ограниченной тканевой экспрессией [25]. Среди антигенов класса I HLA-G уникален благодаря своей способности подвергаться альтернативному сплайсингу. Существуют 7 различных транскриптов, образовавшихся

⁹ Global Atlas of Asthma. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2021. 2nd ed. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf> (дата обращения — 24.04.2024).

¹⁰ British Guideline on the Management of Asthma. 2019. 150 p.

¹¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023...

в результате альтернативного сплайсинга (alternatively spliced transcripts), 4 из которых (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4) кодируют мембраносвязанные протеины, оставшиеся 3 (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7) — растворимые [26].

За прошедшие несколько лет опубликованы более 280 статей, подтверждающих важную роль HLA-G в регуляции иммунной системы человека, антигены HLA-G рассматриваются как прогностический фактор развития различных патологических состояний [27]. Показано, что белки HLA-G участвуют в иммунной регуляции патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний (желудочно-кишечных, кожных, неврологических и ревматологических), а также в возникновении патологии периода беременности [25, 28]. J. LeMaoult и W.H. Yap показали значение белков HLA-G в иммунной толерантности матери и плода, предрасположенности к заболеваниям, а также в нео- и гетерогенной экспрессии при раке [29].

Молекулы HLA-G как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме играют ключевую иммунорегуляторную роль, и их участие в патогенезе аллергических заболеваний подтверждается растущим количеством опубликованных данных [30]. Известно также, что HLA-G экспрессируется в ограниченном количестве типов клеток, в том числе в эпителиальных клетках бронхов [31].

Бронхиальная астма — хроническое заболевание дыхательной системы, характеризуется персистирующим воспалением респираторного тракта, гиперреактивностью бронхов и ремоделированием дыхательных путей, они в основном обусловлены повышенной экспрессией цитокинов второго типа (Th2-клеток), а продуцируемые ими интерлейкины (ИЛ) 4 и 13 являются главными цитокинами, регулирующими воспалительные процессы [32]. Низкий уровень HLA-G усиливает экспрессию цитокинов Th1-типа, тогда как высокий уровень HLA-G вызывает выброс цитокинов клеточного ответа Th2-типа. Таким образом, молекулы HLA-G могут напрямую взаимодействовать с клетками иммунной системы или регулировать баланс между Th1- и Th2-цитокинами [25]. Наконец, многочисленные исследования выявили корреляцию между коротким плечом шестой хромосомы (6p21) и астмой, что подтверждает выраженное воздействие данного локуса в генезе atopических заболеваний [23]. Тем не менее полностью очертить границы действия молекул HLA-G в патогенезе аллергических заболеваний достаточно затруднительно.

В работе S.R. White и соавт. исследованы концентрации sHLA-G бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у 15 человек с персистирующим течением астмы и 12 здоровых взрослых контрольной группы. В БАЛ больных бронхиальной астмой выявлен значительно более высокий уровень sHLA-G, что подтверждает его участие в патогенезе астмы. Однако небольшое количество испытуемых не позволило провести более детальный анализ, соответственно, практическое применение концентрации sHLA-G в БАЛ ограничено [33].

В другом исследовании приняли участие 168 взрослых, из которых у 94 человек был сезонный аллергический ринит и у 74 человек — круглогодичный (КАР), а также здоровые лица контрольной группой. Значимо более высокое содержание sHLA-G наблюдалось в группе КАР. Согласно анализу данных, уровень sHLA-G был непосредственно связан с типом аллергии и концентрациями сывороточных аллерген-специфических иммуноглобулинов Е, что подчеркивает важную роль sHLA-G в аллергическом воспалении и предполагает применение sHLA-G в качестве биомаркера аллергических реакций. Однако в этой работе обследовались только взрослые [34].

В исследование F. Tahan и T. Patiroglu включены 53 страдающих астмой и 16 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет. Различий в уровне HLA-G в сыворотке крови между детьми с астмой и здоровыми не было, но при сравнении детей с atopической астмой и здоровых выявлена значительно более высокая концентрация sHLA-G при астме, что указывает на его возможную роль в развитии atopических заболеваний. Но исследование проводилось у детей старше 5 лет с диагностированной астмой, соответственно, верификация астмы у детей раннего возраста остается под вопросом [35].

M.B. Manini и соавт. в своей работе подтверждают, что генетические факторы, связанные с atopией, могут играть важную роль предикторов развития повторных эпизодов свистящего дыхания у детей до 2 лет [36].

В продолжение вышеупомянутого исследования F. Tahan и T. Patiroglu 2006 г. включены 47 детей в возрасте 9–44 месяцев, которые были разделены на две группы в зависимости от типа свистящего дыхания (транзиторного и рецидивирующего), определенного по модифицированному API. Результаты показали, что уровень sHLA-G был значимо выше в группе детей с рецидивирующим свистящим дыханием, на основании чего предложено использовать увеличенную концентрацию sHLA-G в качестве предиктивного фактора риска рецидивирующего свистящего дыхания. Однако исследование проводилось с небольшим количеством участников и в отсутствие контрольной группы [37].

В отличие от авторов, перечисленных выше, R. Rizzo и соавт., изучая группы из 20 человек с астмой и 24 здоровых взрослых, обнаружили, что у пациентов с тяжелой астмой наблюдается выраженный дефицит секреции ИЛ-10, который приводит к снижению уровня sHLA-G (sHLA-G1/HLA-G5). Высказано предположение, что недостаточная секреция ИЛ-10 у больных астмой способна подавлять образование молекул sHLA-G1/HLA-G5. Авторы пришли к выводу, что уменьшение иммуносупрессивной активности HLA-G может способствовать персистенции хронического воспаления дыхательных путей при астме [38].

В результате возникают разногласия в понимании и подтверждении связи между молекулой sHLA-G и аллергическими заболеваниями. Несмотря на то что молекула HLA-G является важным иммуномодулирующим фактором, регулирующим активность и функционирование иммунных клеток, 40-летний опыт исследований, направленных на выявление связи классической молекулы HLA-G с различными заболеваниями, механизм его действия до сих пор не до конца понятен, и необходимо провести более углубленные исследования [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сделать вывод об особой роли и механизме действия sHLA-G в развитии воспалительных процессов аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, что открывает новые возможности для его использования в качестве важного маркера воспаления. Кроме того, sHLA-G как доступный диагностический показатель может быть эффективно внедрен в систему здравоохранения, он позволит решать задачи прогнозирования аллергических заболеваний и контроля поддерживающей терапии.

Однако в большинстве исследований участвовали дети старше 5 лет и взрослые, а количество работ с обследованием детей раннего возраста недостаточно. Данный факт указывает на необходимость проведения дальнейших исследований именно в этой возрастной группе с целью раннего прогноза рецидивов свистящего дыхания и организации соответствующего ведения больных детей и контроля заболевания.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interests.

Об авторе / About the author

Мхитарян Анна Арцруновна / Mkhitarian, A.A. — ассистент кафедры педиатрии № 1, врач-педиатр Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. <https://orcid.org/0009-0009-4208-1789>. E-mail: annamkhitarian106@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alvarez-Alvarez I., Niu H., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol. Immunopathol.* 2018;46(3):210–7. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.011
- Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(3):133–8. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
- Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir. J.* 2008;32(4):1096–110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
- Stokes J.R., Bacharier L.B. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(2):156–62. DOI: 10.1016/j.anaai.2020.05.018
- Alfonso J., Perez S., Bou R., Amat A. et al. Asthma prevalence and risk factors in school children: the RESPIR longitudinal study. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2020;48(3):223–31. DOI: 10.1016/j.aller.2019.06.003
- Lee Y.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for recurrent wheezing and asthma in preschool children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019;11(1):16–28. DOI: 10.4168/aair.2019.11.1.16
- Soh J.E., Kim K.M., Kwon J.W., Kim H.Y. et al. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. *BMJ Open.* 2017;7(10):e018010. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018010
- Zhu Y., Chen L., Miao Y., Chen J. et al. An analysis of risk factors associated with recurrent wheezing in the pediatric population. *Ital. J. Pediatr.* 2023;49(1):31. DOI: 10.1186/s13052-023-01437-4
- Bush A., Grigg J., Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ.* 2014;348:g15. DOI: 10.1136/bmj.g15
- Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020;42:5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2022;32(5):651–60. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2022;32(5):651–60. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
- Andreasyan D., Bazarchyan A., Simonyan S., Muradyan G. et al. “Health and health care” yearbook. Yerevan: National Institute of Health Named after academician S. Avdalybekyan, MoH; 2022; 298 p. (in Armenian)
- Axelsson I., Naumburg E., Prietsch S.O.M., Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;6(6):CD010126. DOI: 10.1002/14651858.CD010126.pub2
- Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S., Strunk R.C. et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004;114(6):1282–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.020
- Castro-Rodriguez J.A., Cifuentes L., Martinez F.D. Predicting asthma using clinical indexes. *Front. Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320
- Biagini Myers J.M., Schaubberger E., He H., Martin L.J. et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(5):1803–10.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.037
- Arakawa H., Adachi Y., Ebisawa M., Fujisawa T. Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergol. Int.* 2020;69(3):314–30. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.005
- Simoes M.C.R.D.S., Inoue Y., Matsunaga N.Y., Carvalho M.R.V. et al. Recurrent wheezing in preterm infants: prevalence and risk factors. *J. Pediatr. (Rio J).* 2019;95(6):720–7. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.06.007
- Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y. et al. Recurrent wheezing and asthma after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Front. Pediatr.* 2021;9:649003. DOI: 10.3389/fped.2021.649003
- Martin J., Townshend J., Brodie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022;6(1):e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277
- Garcia-Marcos L., Edwards J., Kennington E., Aurora P. et al. Priorities for future research into asthma diagnostic tools: a PAN-EU consensus exercise from the European asthma research innovation partnership (EARIP). *Clin. Exp. Allergy.* 2018;48(2):104–20. DOI: 10.1111/cea.13080
- Рыбакова О.Г., Фёдоров И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Доктор.Ру.* 2019;9(164):43–5. Rybakova O.G., Fedorov I.A. Diagnosing asthma in young children. *Doctor.Ru.* 2019;9(164):43–5. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45
- Nicolae D., Cox N.J., Lester L.A., Schneider D. et al. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;76(2):349–57. DOI: 10.1086/427763
- Tan Z., Shon A.M., Ober C. Evidence of balancing selection at the HLA-G promoter region. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(23):3619–28. DOI: 10.1093/hmg/ddi389
- Bortolotti D., Gentili V., Rotola A., Cassai E. et al. Impact of HLA-G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions. *World J. Methodol.* 2014;4(1):11–25. DOI: 10.5662/wjm.v4.i1.11
- Fujii T., Ishitani A., Geraghty D.E. A soluble form of the HLA-G antigen is encoded by a messenger ribonucleic acid containing intron 4. *J. Immunol.* 1994;153(12):5516–24.
- Morandi F., Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N. et al. Recent advances in our understanding of HLA-G biology: lessons from a wide spectrum of human diseases. *J. Immunol. Res.* 2016;2016: 4326495. DOI: 10.1155/2016/4326495
- Zaborek-Lyczba M., Łyczba J., Mertowska P., Mertowski S. et al. The HLA-G immune checkpoint plays a pivotal role in the regulation of immune response in autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13348. DOI: 10.3390/ijms222413348
- LeMaout J., Yan W.H. Editorial: the biological and clinical aspects of HLA-G. *Front. Immunol.* 2021;12:649344. DOI: 10.3389/fimmu.2021.649344
- Negrini S., Contini P., Murdaca G., Puppo F. HLA-G in allergy: does it play an immunoregulatory role? *Front. Immunol.* 2022;12:789684. DOI: 10.3389/fimmu.2021.789684
- Ribeyre C., Carlini F., Rene C., Jordier F. et al. HLA-G haplotypes are differentially associated with asthmatic features. *Front. Immunol.* 2018;9:278. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00278
- Hamid Q., Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev. Physiol.* 2009;71:489–507. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163200
- White S.R., Loisel D.A., McConville J.F., Stern R. et al. Levels of soluble human leukocyte antigen-G are increased in asthmatic airways. *Eur. Respir. J.* 2010;35(4):925–7. DOI: 10.1183/09031936.00164809
- Ciprandi G., DeAmici M. Soluble HLA-G serum levels depend on allergy type and IgE levels. *Allergy Rhinol.* 2014;5(1):9–11. DOI: 10.2500/ar.2014.5.0076
- Tahan F., Patisroglu T. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;141(3):213–6. DOI: 10.1159/000095290
- Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S. et al. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J. Bras. Pneumol.* 2021;47(5):e20210157. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210157
- Tahan F., Eke Gungor H., Akar H.H., Saraymen B. Increased plasma soluble human leukocyte antigen G in persistent wheezy infants. *Pediatr. Int.* 2017;59(5):530–3. DOI: 10.1111/ped.13207
- Rizzo R., Mapp C.E., Melchiorri L., Maestrelli P. et al. Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(3):508–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.031
- Arnaiz-Villena A., Juarez I., Suarez-Trujillo F., López-Nares A. et al. HLA-G: function, polymorphisms and pathology. *Int. J. Immunogenet.* 2021;48(2):172–92. DOI: 10.1111/iji.12513
- Li J., Hao Y., Li W., Lv X. et al. HLA-G in asthma and its potential as an effective therapeutic agent. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2023;51(1):22–9. DOI: 10.15586/aei.v51i1.650

Поступила / Received: 16.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 01.02.2024

Клинический случай аргинин-янтарной ацидурии у новорожденного

Л.Ю. Попова¹, А.А. Альбакасова¹ ✉, Е.А. Злодеева¹, А.М. Масагутова², Н.Н. Усенкова²

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Оренбург

² ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» Минздрава Оренбургской области; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить клиническое наблюдение развития аргинин-янтарной ацидурии (АЯА) у новорожденного.

Основные положения. Рассмотрены основные аспекты клинической картины, диагностики, а также принципы лечения АЯА. Частота АЯА составляет 1 случай на 70 000 новорожденных. Причиной является дефект фермента аргининосукцинатлиазы, сопровождающийся накоплением токсических метаболитов. Авторы акцентировали внимание на развитии клинической симптоматики у пациента. С использованием специализированных методов диагностики — газовой хроматографии и тандем-масс-спектрометрии, а также метода массового параллельного секвенирования — у новорожденного поставили диагноз АЯА. Однако поздняя диагностика АЯА, несмотря на проводимую терапию, привела к летальному исходу.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза у пациентов с врожденным нарушением обмена веществ. Следует помнить, что АЯА — это наследственная патология, диагностировать которую позволяют клиническая симптоматика и использование газовой хроматографии, тандемной масс-спектрометрии, массового параллельного секвенирования.

Ключевые слова: аргинин-янтарная ацидурия, тандем-масс-спектрометрия, массовое параллельное секвенирование, новорожденный.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Альбакасова А.А., Злодеева Е.А., Масагутова А.М., Усенкова Н.Н. Клинический случай аргинин-янтарной ацидурии у новорожденного. Доктор.Ру. 2024;23(6):93–97. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-93-97

A Clinical Case of Arginine-Succinic Aciduria in a Newborn

L.Yu. Popova¹, A.A. Albakasova¹ ✉, E.A. Zlodeeva¹, A.M. Masagutova², N.N. Usenkova²

¹ Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460014

² Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankin Str., Orenburg, Russian Federation 460060

ABSTRACT

Aim. To present a clinical case of the development of arginine-succinic aciduria (AYAA) of a newborn.

Key points. The main aspects of the clinical performance, diagnosis, as well as the principles of treatment of AYAA are considered. The incidence of ANA is 1 case per 70 000 newborns. The cause is a defect in the enzyme arginine succinathylase, accompanied by the accumulation of toxic metabolites. The authors focused on the development of clinical symptoms of the patient. Using specialized diagnostic methods — gas chromatography and tandem mass spectrometry, as well as the method of mass parallel sequencing, despite the therapy, led to death.

Conclusion. This clinical case demonstrates the importance of early diagnosis of patients with congenital metabolic disorders. It should be remembered that AYAA is a congenital defect, which can be diagnosed by clinical symptoms and the use of gas chromatography, tandem mass spectrometry, and mass parallel sequencing.

Keywords: arginine-succinic aciduria, tandem-mass spectrometry, mass parallel sequencing, newborn.

For citation: Popova L.Yu., Albakasova A.A., Zlodeeva E.A., Masagutova A.M., Usenkova N.N. A clinical case of arginine-succinic aciduria in a newborn. Doctor.Ru. 2024;23(6):93–97. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-93-97

ВВЕДЕНИЕ

Аргинин-янтарная ацидурия (АЯА) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефектом фермента аргининосукцинатлиазы (АСЛ). АСЛ является ферментом цикла мочевины, основного пути детоксикации аммиака, благодаря которому аргининосукциновая кислота расщепляется до аргинина и фумарата.

Нарушение функционирования и синтеза этого цитозольного фермента приводит к тому, что в крови и моче накапливаются токсические метаболиты, негативно действующие на различные системы органов: центральную нервную систему (ЦНС), мочевыделительную, дыхательную системы, печень и др. Дефект АСЛ проявляется двумя формами развития АЯА: ранней неонатальной и поздней [1]. В случаях неонатального дебюта тяжелая гипераммониемия возникает через несколько дней после рождения, при этом смертность крайне высока. Поздняя форма связана с когнитивны-

ми нарушениями, задержкой роста и дисфункцией печени с развитием гепатомегалии и циррозом.

Одним из таких нарушений является АЯА, или аргинин-сукцинатная ацидурия. Впервые она была зарегистрирована врачом J.D. Allan в 1958 году у двух братьев и сестры, у которых развилось наследственное заболевание с тяжелой умственной отсталостью и грубым нарушением в обмене аминокислот с выделением «необычной аминокислоты в моче» (аргининосукцината) [1].

Врожденные нарушения обмена веществ представляют собой группу наследственных заболеваний, которые вызваны мутациями в определенных генах, приводящими к дефекту выработки белков и/или ферментов. Несмотря на то что по отдельности каждое заболевание встречается редко, в совокупности они становятся распространенной группой патологий. Частота их варьирует в широких пределах и может достигать 1 случая на 800 новорожденных [2].

✉ Альбакасова Акмер Аманжуловна / Albakasova, A.A. — E-mail: albodkb@yandex.ru

АЯА считается вторым по распространенности нарушением цикла мочевины (1 случай на 70 000 новорожденных), однако эпидемиологически достоверные данные отсутствуют [1, 3].

ПАТОГЕНЕЗ АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Цикл мочевины состоит из шести последовательных ферментативных реакций, которые способствуют детоксикации организма и превращению азота в мочевины. Дефицит любого из ферментов приводит к нарушениям цикла мочевины, сопровождающимся повышением уровня аммиака в крови. Одним из важных ферментов является АЛС — цитозольный фермент, который катализирует четвертую реакцию в цикле — расщепление аргининосукциновой кислоты до аргинина и фумарата. При дефиците АСЛ аргининосукциновая кислота накапливается в тканях и выводится с мочой, что приводит к состоянию АЯА [4–6].

АСЛ также участвует в цитруллин–NO цикле, она синтезирует оксид азота через NO-синтазу.

В дополнение к накоплению аргининосукциновой кислоты дефицит АСЛ снижает интенсивность синтеза аргинина, который является не только предшественником для синтеза мочевины и орнитина, но и субстратом для синтеза оксида азота, полиаминов, пролина, глутамата, креатина и агматина. Фермент находится в цитозоле и экспрессируется во многих органах, включая фибробласты кожи, почки, тонкий кишечник, мозг (нейроны и астроглию), и эритроцитах, но самые высокие концентрации обнаруживаются в перипортальных гепатоцитах — единственных клетках, экспрессирующих полный цикл мочевины.

АСЛ кодируется геном *ASL*, локализованным в 7q11.21. Ген состоит из 17 554 оснований, а также имеет рамку считывания, кодирующую 464 аминокислотных белка, которые состоят из 16 кодирующих экзонов. Изначально последовательность аминокислот на длинном плече 22-й хромосомы рассматривалась как псевдоген, поскольку в тот период достоверных данных о роли этой последовательности в развитии ацидурии не было. Однако позже признано, что эти аминокислоты кодируют Ig-λ-подобную матричную РНК [7–12].

ASL кодирует белок, который, в свою очередь, образует цитозольный гомотетрамер, а он несет в себе четыре одинаковых активных участка с общей молекулярной массой 187 кД [13].

Поздняя диагностика дефекта АЛС приводит к ухудшению течения заболевания, судорогам, летальному исходу, в том числе в периоде новорожденности.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Клиническая картина дефицита АСЛ вариабельна. Двумя наиболее распространенными формами являются тяжелая неонатальная и поздняя. Клиническая картина тяжелой неонатальной формы характеризуется гипераммониемией в течение первых нескольких дней после рождения. Новорожденные, как правило, выглядят здоровыми в первые сутки, но в течение следующих дней у них отмечаются рвота, вялость, недомогание и отказ от приема пищи. К ранним признакам АЯА относятся тахипноэ, респираторный алкалоз, гепатомегалия и узловатый трихорексис, которые могут указывать на дефицит АСЛ. Неспособность своевременно распознать и вылечить дефект АСЛ приводит к ухудшению течения заболевания, судорогам, коме и смерти [5].

В отличие от неонатальной, проявления поздней формы варьируют от эпизодической гипераммониемии (вызванной острой инфекцией, стрессом или несоблюдением диетичес-

ких и/или медикаментозных рекомендаций) до когнитивных нарушений, поведенческих аномалий и/или неспособности к обучению при отсутствии каких-либо документально подтвержденных эпизодов гипераммониемии [14].

При АЯА может поражаться сердечно-сосудистая система, что проявляется артериальной гипертензией, нарушением проводимости и возбудимости миокарда. Кроме того, поражается ЦНС: возникают когнитивные нарушения, клонические, тонико-клонические или миоклонические судороги. При визуализации головного мозга могут наблюдаться атрофия белого вещества, очаговые инфаркты, гиперинтенсивность в T2-режиме базальных ганглиев, двусторонняя микрокистозная перивентрикулярная лейкомаляция [15].

Первоначальный скрининг аминокислотных нарушений может быть проведен с помощью простых анализов, например колориметрических анализов на хлорид железа, динитрофенилгидразин и цианид-нитропруссид. Тесты на хлорид железа и динитрофенилгидразин со специфическим зеленым цветом можно использовать для ранней диагностики различных аминокислотных патологий. Цианидно-нитропруссидный тест бывает от розового до свекольно-красного цвета [16].

Поскольку эти колориметрические анализы не обладают высокими специфичностью и чувствительностью, отдается предпочтение другим передовым аналитическим методом, таким как высокоспецифичная жидкостная хроматография, газовая хроматография-масс-спектрометрия, сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и генетические анализы (секвенирование ДНК, полимеразная цепная реакция ДНК и др.). Они применяются для скрининга и диагностики АЯА [17].

Однако есть отрицательные стороны данных аналитических методов — высокая цена и сложность их проведения, в особенности в развивающихся странах. Для скрининга и диагностики этих редких заболеваний в каждой стране должна быть программа скрининга новорожденных.

Во многих медицинских учреждениях для предварительной постановки диагноза прибегают к классическим методикам, таким как биохимический анализ крови, газовая хроматография мочи и генетические тесты на дефект фермента АСЛ [2, 18].

При тяжелых формах дефицита АСЛ начальная концентрация аммиака в плазме крови (до лечения) может превышать 1000 мкмоль/л, хотя обычно она увеличивается до нескольких сотен мкмоль/л. При более легких неонатальных и поздних формах дефицита АСЛ повышение концентрации аммиака в плазме крови может быть менее выраженным. Содержание аргинино-янтарной кислоты в общем анализе мочи — более 10 000 мкмоль/г по аминокислотному составу мочи [6].

Клинический диагноз подтверждается измерением уровней аммиака и аргининосукцината в плазме. Сообщается об альтернативном сплайсинге транскриптов *ASL* во всех исследованных клетках и тканях, в основном наблюдается делеция экзонов 2 и 7 [19]. В настоящее время разработана специальная матрица для захвата генов, в том числе шести распознанных генов нарушения цикла мочевины, а также *SLC25A13* и *SLC25A15*, кодирующих цитрин и митохондриальный переносчик орнитина, которые играют важную роль в цикле мочевины.

ЛЕЧЕНИЕ АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Немедикаментозная терапия, в частности диета, является одним из основных методов лечения АЯА, поскольку она способствует предотвращению долгосрочных нарушений. Белок начинают давать с 25% от потребности с постепенным увеличением дозы в течение нескольких дней. После

проведения диагностики назначается специальная смесь, состоящая из незаменимых аминокислот, кроме тех, которые расщепляются АСЛ [20].

Добавки с аргинином позволяют восполнить его недостаток и способствуют выведению азота через цикл мочевины в виде аргининосукцината, однако долгосрочные наблюдения за пациентами, выявленными в рамках программ скрининга, не показали разницы между теми, кто получал и не получал аргининосукцинат [20].

Для медикаментозной терапии одними из препаратов выбора являются бензоат натрия и фенилбутират, которые стимулируют выведение азота в виде гиппуровой кислоты и фенилацетилглутамина соответственно. Их применяют при легкой степени гипераммониемии.

Использование экстракорпоральных методов детоксикации необходимо при быстром ухудшении состояния. Они показаны при содержании аммиака 250 мкмоль/л и выше [21].

Существуют перспективные разработки новых методов лечения АЯА. В качестве примера приведем исследование гипотермической терапии гипераммониемической энцефалопатии. Эксперименты на животных позволяют предположить, что терапевтическая гипотермия обеспечивает нейропротекцию при энцефалопатии, связанной с гипераммониемией. Кроме того, разрабатываются методы лечения стволовыми клетками и клетками печени.

Трансплантация печени также является одним из альтернативных методов лечения, обеспечивает достаточную ферментативную активность для коррекции дефицита и снижает риск метаболической декомпенсации при ограничении потребления белка с пищей. Однако пересадка печени новорожденным или маленьким детям (в возрасте до 1 года) по-прежнему остается технически сложной задачей и сопровождается высокими заболеваемостью и смертностью [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М. родился от четвертой беременности на фоне анемии легкой степени, кольпита у матери. Масса тела — 3850 г, рост — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. При рождении состояние удовлетворительное, находился на совместном пребывании с матерью, к груди приложен на 1-е сутки. Максимальная потеря в массе — 290 г (7,53%), на момент выписки масса тела — 3560 г. На 3-и сутки жизни выписан домой.

Анамнез заболевания. На 4-е сутки жизни мать обратилась к педиатру районной больницы, с жалобами на отказ ребенка от еды, вялость. Она также отметила, что он сосал грудь плохо, не мочился. У новорожденного зафиксированы желтушный синдром, дыхательная недостаточность. После консультации в реанимационно-консультативном центре новорожденных была рекомендована госпитализация в ГАУЗ «Оренбургский областной перинатальный центр», по дороге нарастало угнетение ЦНС, младенца интубировали и поместили на искусственную вентиляцию легких.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) состояние очень тяжелое из-за интоксикации, неврологической симптоматики, дегидратации. Отмечались субфебрилитет, потеря в массе на 8,4%.

Выставлен предварительный диагноз: *Церебральная ишемия III степени, синдром угнетения ЦНС. Кома (по шкале комы Глазго — 3 балла).*

Проведена нейросонография с доплерометрией (НСГ с ДМ): выраженные ишемически-гипоксические изменения головного мозга, резкое обеднение церебрального кровотока, признаки тромбоза сагитального синуса и внутрен-

ней мозговой вены, окклюзии в области бассейна передней мозговой артерии (ПМА) и средней мозговой артерии (СМА), полнокровные стенки сосудов.

К концу 4-х суток нахождения в ОРИТН наблюдались клонические судороги, клиника легочного кровотечения, по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ), выявлено нарушение функционального состояния ЦНС выраженной степени тяжести, зарегистрирована патологическая пароксизмальная активность. На 5-е сутки имели место эпизоды гипергликемии, которые купировались введением инсулина.

У ребенка произведена тандем-масс-спектрометрия, в результате обнаружено умеренное повышение концентрации цитруллина. Данные изменения могут наблюдаться при АЯА, цитруллинемии 2 типа.

На 24-е сутки госпитализации — отрицательная динамика в виде нарастания отека синдром. На НСГ с ДМ выраженные диффузные ишемически-гипоксические нарушения в головном мозге, вентрикулодилатация с двух сторон, безкистозная форма лейкомаляции (границы желудочков стерты, визуализация затруднена), резкое обеднение церебрального кровотока, окклюзии в области бассейна ПМА и СМА, изменение стенки сосудов.

Ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга, на момент поступления состояние очень тяжелое из-за основного заболевания, неврологической симптоматики, комы III, вторичной дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений. Температура — 36,8 °С, частота сердечных сокращений — 116–130 уд/мин, частота дыхательных движений — 44 в мин, артериальное давление — 80/40 мм рт. ст., SpO₂ — 96%. Масса тела — 3970 г.

Неврологический статус: сознание угнетено до комы III. На осмотр не реагировал, адинамия, атония, арефлексия, 3 балла по шкале комы Глазго. Глаза не открывал, на свет не зажмуривался, фотореакция на свет отсутствовала. D = S, мидриаз. Голова округлой формы, большой родничок 3 × 3 см, выбухал, не был напряжен, расхождение по сагитальному шву до 5 мм. Судороги отсутствовали.

Оценивая соматический статус, стоит отметить сероватый оттенок кожных покровов, пастозность тканей, выслушивание влажных проводных хрипов с обеих сторон, склонность к брадикардии, систолический шум на верхушке и в точке Боткина.

Диагностика у пациента М.

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования. Результаты общего и биохимического анализов крови отражены в *таблице*, анализов мочи на аммиак — на *рисунке*.

Газовая хроматография мочи: в моче пациента повышены уровни ряда метаболитов: лактата — до 234,8 ммоль/л, фумаровой кислоты — до 2,4 мМ/моль/л.

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Miseq произведен анализ кодирующей последовательности 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ, в том числе митохондриальных. При анализе данных использовалась версия генома человека hg38. В 10-м экзоне гена *ASL* выявлена нуклеотидная замена chr7-66087779-C-T: NM_000048.4:c.706C>T, p.(Arg236Trp) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки х96).

Найденный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках The Genome Aggregation Database, v.2.1.1 (gnomAD). Он описан

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента М.

Table. Patient M.'s laboratory results

Параметр	Значение у пациента	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	97	115–165
Гематокрит, %	29,9	35,0–55,0
Эритроциты	$3,26 \times 10^{12}/л$	$3,50–5,50 \times 10^{12}/л$
Тромбоциты	$644 \times 10^9/л$	$100–400 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$5,4 \times 10^9/л$	$3,5–10,0 \times 10^9/л$
Нейтрофилы, %	28	35–80
Лимфоциты, %	63	15–50
Моноциты, %	8	2,0–10
Базофилы, %	1	0–5
Эозинофилы, %	1	0–5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	30	10–15
Общий белок, г/л	51,8	44,0–66,0
Альбумин, г/л	29,4	35,0–52,0
Общий билирубин, мкмоль/л	25,2	3,4–17,0
Мочевина, ммоль/л	3,7	1,8–6,0
Аспартатамино-трансфераза, ЕД/л	111,5	0–82,0
Аланинамино-трансфераза, ЕД/л	60,8	0–56,0
Креатинин, мкмоль/л	34,4	15,0–37,0
Глюкоза, ммоль/л	3,3	4,1–7,0
Калий, ммоль/л	4,5	3,8–5,5
Натрий, ммоль/л	149,5	135,0–155,0
Хлор, ммоль/л	108,4	95,0–110,0
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	1446	0–975,0

в международной базе данных по мутациям человека HGMD (CM072869) как патогенный.

В 17-м экзоне гена *ASL* обнаружена нуклеотидная замена chr7-66092893-T-G: NM_000048.4:c.1376T>G, p.(Leu459Arg) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x108). Этот вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD. Данная миссенс-замена не описана в международных базах данных по мутациям человека HGMD, ClinVar.

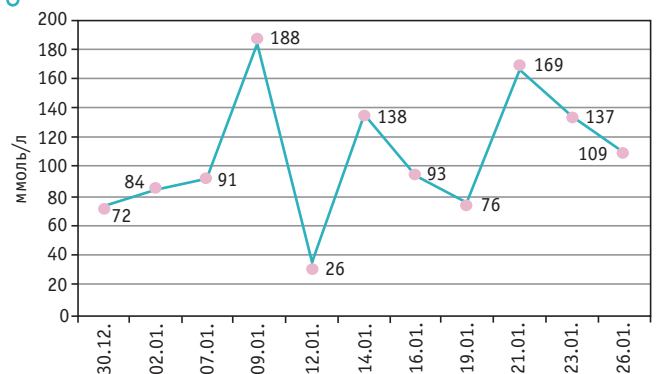
Согласно критериям Американской коллегии медицинской генетики и геномики, выявленный вариант является, вероятно, патогенным. Патогенные варианты в гене *ASL* приводят к нарушению цикла мочевины (АЯА, аутосомно-рецессивный тип наследования, MIM 609310).

НСГ с ДМ: гипоксически-ишемическое поражение паренхимы, дилатация боковых желудочков, признаки вентрикулита.

ЭЭГ: продолженное генерализованное подавление фоновой активности, реактивность на стимулы отсутствовала, эпилептиформная активность не регистрировалась.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга: отек головного мозга, не исключается вклинение, КТ-признаки тотального гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Рис. Результат анализа мочи на аммиак в динамике
Fig. Changes in urine ammonia test results



Диагноз

На основе анамнеза заболевания, жалоб, осмотра пациента, а также лабораторных и инструментальных данных был поставлен следующий диагноз: *Врожденное нарушение обмена веществ: аргинин-янтарная ацидурия, подтвержденная молекулярно-генетическими методами.*

Осложнения основного клинического диагноза: *Кома (по шкале комы Глазго — 3 балла). Отек мозга. Судорожный синдром. Полиорганная недостаточность: сердечно-сосудистая, дыхательная, острая печеночная, острое повреждение почек. Вентилятор-ассоциированная двусторонняя очагово-сливная пневмония тяжелой степени, дыхательная недостаточность 3-й степени. Анемия тяжелой степени.*

Сопутствующий диагноз: *Церебральная ишемия 3-й степени, синдром угнетения ЦНС. Синдром ликвородинамических нарушений. Неонатальная пневмония неуточненная.*

Лечение пациента М.

Пациент получал респираторную и инотропную поддержку, частичное или полное парентеральное питание (белок 0,3–0,4 г/кг/сут с постепенным повышением дозы до 1–1,1 г/кг/сут под контролем уровня аммиака в крови; с увеличением калорийности до 110–115% от физиологической потребности за счет растворов), а также антибактериальную, инфузионную, нейропротективную терапию (тиопентал натрия 1%, при необходимости с бензодиазепинами), бензоат натрия до 500 мг/кг/сут до нормализации уровня аммиака, карнитин 50 мг/кг/сут.

Однако поздняя диагностика АЯА, несмотря на проводимую терапию, привела к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза у пациентов с врожденным нарушением обмена веществ. Следует помнить, что АЯА — это наследственная патология, диагностировать которую позволяют клиническая симптоматика и использование газовой хроматографии, тандемной масс-спектрометрии, массового параллельного секвенирования.

АЯА — редкая патология с высоким риском летального исхода, что обуславливает актуальность ее дальнейшего изучения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность студентам лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России Л.М. Аллахвердиеву и Р.Ю. Колпакову за активное участие в сборе материала и написании рукописи.

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 публикации; Альбакасова А.А. — консультирование пациента, анализ и интерпретация данных; Злодеева Е.А. — консультирование пациента, обработка данных, обзор публикаций по теме статьи; Масагутова А.М. — лечение пациента; Усенкова Н.Н. — консультативная и лечебно-организационная помощь в диагностике и лечении пациента.

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. — verification of critically important content, approval of the manuscript for publication; Albakassova, A.A. — patient counseling, analysis and interpretation of data; Zlodeeva, E.A. — patient counseling, data processing, review of publications on the topic of the article; Masagutova, A.M. — treatment of the patient; Usenkova, N.N. — advisory and therapeutic organizational assistance in the diagnosis and treatment of the patient.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Consent for publication

Родители пациента предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.

The parents of the patient provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: dosropova@vandex.ru

Альбакасова Акмер Аманжуловна / Albakassova, A.A. — к. м. н., старший преподаватель кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. E-mail: albodkb@yandex.ru

Злодеева Елена Алексеевна / Zlodeeva, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, 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

Масагутова Альфия Митхатовна / Masagutova, A.M. — врач-педиатр педиатрического отделения ГАУЗ «ОДКБ». 460060, Россия, г. Оренбург, ул. Гаранькина, д. 22. E-mail: alfyadautova@mail.ru

Усенкова Наталья Николаевна / Usenkova, N.N. — заведующая педиатрическим отделением ГАУЗ «ОДКБ». 460006, Россия, г. Оренбург, ул. Гаранькина, д. 22. E-mail: usenkova72@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baruteau J., Diez-Fernandez C., Lerner S., Ranucci G. et al. Argininosuccinic aciduria: recent pathophysiological insights and therapeutic prospects. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019;42(6):1147–61. DOI: 10.1002/jimd.12047
- Balakrishnan U. Inborn errors of metabolism — approach to diagnosis and management in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2021;88:679–89. DOI: 10.1007/s12098-021-03759-9
- Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet. Med.* 2013;15(4):251–7. DOI: 10.1038/gim.2012.166
- Heng T.Y.J., Ow J.R., Koh A.L., Lim J.S.C. et al. To B(enign) or Not to B: functionalisation of variant in a mild form of argininosuccinate lyase deficiency identified through newborn screening. *Clin. Dysmorphol.* 2024;33(1):43–9. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000475
- Hu L., Pandey A.V., Eggmann S., Rüfenacht V. et al. Understanding the role of argininosuccinate lyase transcript variants in the clinical and biochemical variability of the urea cycle disorder argininosuccinic aciduria. *J. Biol. Chem.* 2013;288(48):34599–611. DOI: 10.1074/jbc.M113.503128
- Nagamani S.C.S., Erez A., Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. 2011 Feb 3 [updated 2019 Mar 28]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirza G.M., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- Eisermann M., Ottolenghi C., Lonlay P. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2020;130(2):110–17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.03.003
- Diez-Fernandez C., Hertig D., Loup M., Diserens G. et al. Argininosuccinate neurotoxicity and prevention by creatine in argininosuccinate lyase deficiency: an in vitro study in rat three-dimensional organotypic brain cell cultures. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019;42(6):1077–87. DOI: 10.1002/jimd.12090
- Liu F., Bao L.S., Liang R.J., Zhao X.Y. et al. Identification of rare variants causing urea cycle disorders: a clinical, genetic, and biophysical study. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(8):4099–109. DOI: 10.1111/jcmm.16379
- Wang Y., Sun Y., Liu M., Zhang X. et al. Functional characterization of argininosuccinate lyase gene variants by mini-gene splicing assay. *Front. Genet.* 2019;10:436. DOI: 10.3389/fgene.2019.00436
- Matsumoto S., Häberle J., Kido J., Mitsubuchi H. et al. Urea cycle disorders — update. 2019;64:833–47. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-4
- Balmer C., Pandey A., Rüfenacht V., Nuoffer J.M. et al. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate lyase (ASL) gene. *Hum. Mutat.* 2014;35(1):27–35. DOI: 10.1002/humu.22469
- Griffin C., Ammous Z., Vance G. Rapid quantification of underivatized allosioleucine and argininosuccinate using mixed-mode chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2019;1:121786. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121786
- Arumugam R., Mani R., Venkatesan A., Sengamalai S. et al. Molecular docking studies of natural compounds of naringin on enzymes involved in the urea cycle pathway in hyperammonemia. *Tropical J. Pharmaceutical Res.* 2020;19(5). DOI: 10.4314/tjpr.v19i5.19
- Zuza M., Gerbaudo G., Molina S., Pereyra M. Aciduria argininosuccinica: informe de un caso de inicio neonatal. *Arch. Argent. Pediatr.* 2021;119(5):508–12. DOI: 10.5546/aap.2021.e508
- Ruoppolo M., Malvagia S., Boenzi S., Carducci C. et al. Expanded newborn screening in Italy using tandem mass spectrometry: two years of national experience. *Int. J. Neonatal Screen.* 2022;8(3):47. DOI: 10.3390/ijns8030047
- Maguolo A., Rodella G., Dianin A., Nurti R. et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: a single centre experience. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2020;24:100632. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100632
- Duff C., Alexander I.E., Baruteau J. Gene therapy for urea cycle defects: an update from historical perspectives to future prospects. *J. Inher. Metab. Dis.* 2023;47(1):50–62. DOI: 10.1002/jimd.12609
- Wen W., Yin D., Huang F., Guo M. et al. NGS in argininosuccinic aciduria detects a mutation (D145G) which drives alternative splicing of ASL: a case report study. *BMC Med. Genet.* 2016;17:9. DOI: 10.1186/s12881-016-0273-7
- Hattori A., Okuyama T., So T., Kosuga M. et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum. Genome Var.* 2022;9(1):32. DOI: 10.1038/s41439-022-00211-y
- Fan L., Zhao J., Jiang L., Ma J. et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020;34(4):e23124. DOI: 10.1002/jcla.23124
- Ediger K., Hicks A., Siriwardena K., Joynt C. Brain-lung-thyroid syndrome in a neonate with argininosuccinate lyase deficiency. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e241032. DOI: 10.1136/bcr-2020-241032

Поступила / Received: 22.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2024