



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. 3 (2024)

AKHMEDOVA, D.I.

For an interview with
Head of the Chair of
Hospital Pediatrics No. 2,
Traditional Medicine at
the Tashkent Pediatrics Medical
Institute, Chief Pediatrician
of the Republic of Uzbekistan
see pages 4–6

Ахмедова Дилором Ильхамовна

Интервью с заведующей
кафедрой госпитальной
педиатрии № 2,
народной медицины
Ташкентского педиатрического
медицинского института,
главным педиатром
Республики Узбекистан
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПЕДИАТРИЯ

ТОМ 23, № 3 (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 2022 — 0,529

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 23, № 3 (2024)

Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор

Витебская А.В., к. м. н.

Горбунов С.Г., д. м. н.

Завьялова А.Н., д. м. н.

Кисельникова Л.П., д. м. н., профессор

Павличенко М.В., к. м. н.

Петрайкина Е.Е., д. м. н.

Пунин А.А., д. м. н., профессор

Студеникин В.М., д. м. н., профессор

Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор

Чебаненко Н.В., к. м. н.

Яблокова Е.А., к. м. н.

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

Директор по развитию

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

Директор журнала

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

Выпускающий редактор

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

Литературные редакторы

Гагальский О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

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

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено

Ахмедовой Д.И.

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

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красная, д. 17,

пом. XXII, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию
врачей и фармацевтов»

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

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

■ — на правах рекламы

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

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

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

Дата выхода в свет: 17.04.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

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

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 30 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 3 (2024)

ПЕДИАТРИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Ахмедова Д.И.: «Выздоровление и спасение жизни каждого ребенка — источник радости и счастья, придающий силы и энергию»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–17 Оценка эффективности влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на соматический и когнитивный статус здоровых детей
Геппе Н.А., Хачатрян Л.Г., Колосова Н.Г., Касанаве Е.В., Озерская И.В., Лесникова О.А., Исаичкина Т.В., Котар Л.Ф., Скальный А.В.
- 18–23 Особенности качества жизни детей, проживающих в различных социальных условиях
Ершова И.Б., Лебеденко А.А., Левчин А.М., Роговцова А.Г.
- 24–31 Роль генетически детерминированного дефицита лектинового пути активации комплемента при хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей
Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н.
- 32–37 Результаты таргетной терапии муковисцидоза у детей в Оренбургской области в 2022 году
Рыбалкина М.Г., Скачкова М.А., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф., Жаркова Н.А., Абубакирова А.В.
- 38–41 Коррекция дисэлементоза у детей первого года жизни, внутриутробное развитие которых проходило в условиях военного конфликта
Васендина М.В.
- 42–48 Состояние микробиома десневой борозды детей с бронхиальной астмой
Вивтаненко Т.В., Попова Л.Ю., Хлопко Ю.А., Демина Р.Р.

ОБЗОРЫ

- 49–54 Стратегия перинатальной нейропротекции у детей: современное состояние проблемы и перспективы
Павлинова Е.Б., Губич А.А., Савченко О.А.
- 55–61 Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа в педиатрии
Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В.
- 62–66 Пребиотик лактулоза в питании детей первого года жизни
Яблокова Е.А., Сичинава И.В., Крутихина С.Б., Озерская И.В.
- 67–72 Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков
Пересецкая О.В., Козлова Л.В., Ларионова В.И.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 73–79 Особенности дифференциальной диагностики и лечения судорожного синдрома у подростка с псевдогипопаратиреозом
Вербицкий М.В., Витебская А.В.
- 80–85 Деструктивные пневмонии у детей глазами телеконсультанта
Таточенко В.К., Бакрадзе М.Дж., Чашина И.Л.
- 86–92 Реабилитационный диагноз у недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы на основе Международной классификации функционирования
Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А.
- 93–96 Рожистое воспаление у детей в практике педиатра
Стрига Е.В., Зайцева О.В., Рычкова Т.И., Дубин С.А., Благих О.Е., Беляева Т.Ю.
- 97–105 Катamnестическое наблюдение и реабилитация пациентов с синдромом Костелло
Давыдова И.В., Бакович Е.А., Зимина Е.П., Конова О.М., Лазуренко С.Б., Складнева В.М., Турина И.Е.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 3 (2024)

PEDIATRICS

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor D.I. Akhmedova:** "Recovery and survival of each child is a source of joy and happiness, a source of strength and energy"

ORIGINAL PAPERS

- 7–17 **Evaluation of the Effectiveness of the Influence of Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids on the Somatic and Cognitive Status of Healthy Children**
N.A. Geppe, L.G. Khachatryan, N.G. Kolosova, E.V. Kasanave, I.V. Ozerskaia, O.A. Lesnikova, T.V. Isaichkina, L.F. Kotar, A.V. Skalny
- 18–23 **Features of Quality of Life for Children Living in Different Social Conditions**
I.B. Ershova, A.A. Lebedenko, A.M. Levchin, A.G. Rogovtsova
- 24–31 **The Role of Genetically Determined Deficiency of the Lectin Pathway of Complement Activation in Chronic *Helicobacter pylori* Among Children**
S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova, N.N. Gorbacheva
- 32–37 **Results of Targeted Therapy of Cystic Fibrosis in Children in the Orenburg Region in 2022**
M.G. Rybalkina, M.A. Skachkova, E.G. Karpova, N.F. Tarasenko, N.A. Zharkova, A.V. Abubakirova
- 38–41 **Correction of Dyselementosis in Infants Whose Intrauterine Development Occurred During a Military Conflict**
M.V. Vasendina
- 42–48 **State of the Gingival Sulcus Microbiome in Children with Bronchial Asthma**
T.V. Vytanenko, L.Yu. Popova, Yu.A. Khlopko, R.R. Demina

REVIEWS

- 49–54 **Perinatal Neuroprotection Strategy in Children: Current State of the Problem and Prospects**
E.B. Pavlinova, A.A. Gubich, O.A. Savchenko
- 55–61 **A modern view on the issues of epidemiology and manifestation of type 1 diabetes mellitus in pediatrics**
T.E. Taranushenko, M.V. Proskurina
- 62–66 **Prebiotic Lactulose in the Diet of Infants**
E.A. Yablokova, I.V. Sichinava, S.B. Krutikhina, I.V. Ozerskaia
- 67–72 **The Significance of Genetic Marker Studies in the Treatment and Prevention of Obesity in Children and Adolescents**
O.V. Peresetskaya, L.V. Kozlova, V.I. Larionova

CLINICAL EXPERIENCE

- 73–79 **Features of Differential Diagnosis and Treatment of Convulsive Syndrome in a Teenager with Pseudohypoparathyroidism**
M.V. Verbitsky, A.V. Vitebskaya
- 80–85 **Necrotizing Pneumonia in Children as Viewed by a Telemedicine Consultants**
V.K. Tatochenko, M.J. Bakradze, I.L. Chashchina
- 86–92 **Rehabilitation Diagnosis in Premature Infants with Perinatal Nervous System Pathology Based on the International Classification of Functioning**
D.L. Nefedeva, R.A. Bodrova
- 93–96 **Erysipelas in Children in Pediatric Practice**
E.V. Striga, O.V. Zaitseva, T.I. Rychkova, S.A. Dubin, O.E. Blagikh, T.Yu. Belyaeva
- 97–105 **Follow-up Observation and Rehabilitation in Patients with Costello Syndrome**
I.V. Davydova, E.A. Bakovich, E.P. Zimina, O.M. Konova, S.B. Lazurenko, V.M. Sklyadneva, I.E. Turina

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

18+

Founded in 2002

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

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2022): 0.529

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 3 (2024)

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

Science Editors:

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

Vitebskaya, A.V., Candidate of Medical Sciences

Gorbunov, S.G., Doctor of Medical Sciences

Zavyalova, A.N., Doctor of Medical Sciences

Kiselnikova, L.P., Professor, Doctor of Medical Sciences

Pavlichenko, M.V., Candidate of Medical Sciences

Petryaykina, E.E., Doctor of Medical Sciences

Punin, A.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Studenikin, V.M., Professor, Doctor of Medical Sciences

Fayzullina, R.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Chebabenko, N.V., Candidate of Medical Sciences

Yablokova, E.A., Candidate of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Director of development

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

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

Publishing Editor

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

Literary Editors

Gagalchiy, O.P., Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

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

Photos

Front cover, page 4: Courtesy of Akhmedova, D.I.

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

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow, Russian Federation 107589

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

Doctor.Ru was registered in August 2002

and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage

(PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

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

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

■ This is paid promotional information

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

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

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

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

Open price

Imprint date: 17.04.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 30,000 emails

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
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., 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
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко В.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
Шмелёв 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
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

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

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Aveev, 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
Fatkulkin, 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
Konduyina, 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
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
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
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseko, 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
Shulzenko, 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
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Выздоровление и спасение жизни каждого ребенка — источник радости и счастья, придающий силы и энергию»



Ахмедова Дилором Ильхамовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2, народной медицины Ташкентского педиатрического медицинского института. Главный педиатр Республики Узбекистан.

Автор более 550 научных публикаций, имеет 5 авторских свидетельств и 2 патента на изобретения. Под ее руководством защищены 18 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

Член Комитета по окружающей среде и изменению климата Международной ассоциации педиатров, член Европейской ассоциации педиатров. Вице-президент Федерации педиатров стран СНГ. Почетный профессор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Лауреат Государственной премии 1-й степени в области науки и техники Республики Узбекистан. Отличник здравоохранения и народного образования Республики Узбекистан.

"Recovery and survival of each child is a source of joy and happiness, a source of strength and energy"

An interview with Professor Dilorom Ilkhamovna Akhmedova, Doctor of Medical Science, Head of the Chair of Hospital Pediatrics No. 2, Traditional Medicine at the Tashkent Pediatrics Medical Institute. Chief Pediatrician of the Republic of Uzbekistan.

An author of over 550 scientific publications, possesses 5 certificates of authorship and 2 patents of invention. She supervised 18 successful candidate and 8 doctorate theses.

Dilorom Ilkhamovna told us about her path in healthcare, about the influence of the outstanding scientists of the Republic of Uzbekistan on her professional development and rise. Also, she shared information about the design of the educational process in the present-day environment, about the new post-graduate and advanced training system, and about strategic objectives in medical education for 2024–2030.

Professor Akhmedova described her own scholarly traditions in top-priority areas in neonatology, emergency pediatrics, pediatric cardiorheumatology, nephrology and rare inherited genetic diseases. Besides, she talked about the management of the key infectious and non-infectious pediatric diseases and about conditions that still concern healthcare providers.

To conclude, Dilorom Ilkhamovna shared the information on ongoing studies conducted by her chair and secrets about her stunning performance capabilities.

— **Уважаемая Дилором Ильхамовна, почему Вы выбрали профессию врача-педиатра, кто были Ваши учителя?**

— Я с самого детства мечтала стать детским врачом. Моя мама Санъат Сабировна Азизова — профессор, заслуженный деятель науки Республики Узбекистан, была фармакологом, ее хорошо знали не только в Узбекистане, но и за пределами нашей республики. И у нас дома, и на работе у мамы часто собирались известные ученые, которых я с большим интересом слушала и мечтала стать таким же преданным своей профессии специалистом.

Мне посчастливилось учиться у выдающегося ученого — профессора и академика Академии наук Республики Узбекистан Тургунпулата Абидовича Даминова, который был моим научным руководителем и консультантом кандидатской и докторской диссертаций. Под его руководством я участвовала в разработке методов диагностики внутриутробных инфекций и лечения новорожденных и детей с различными заболеваниями, перенимала его колоссальный клинический опыт в области диагностики, профилактики и лечения детей, училась искусству преподавания научных дисциплин, а также организации медицинской помощи детям в Узбекистане.

Огромную роль в моем становлении как врача сыграл замечательный педагог, профессор, академик Российской академии естествознания Орхан Сераждетдинович Махмудов. Я училась по его книгам, посвященным самым различным аспектам заболеваний у детей, в том числе инфекционных.

— **Вы очень давно в профессии, что изменилось сейчас в парадигме образования врачей-педиатров в Узбекистане?**

— Подготовка дипломированных специалистов сейчас ведется в два этапа. На первом этапе в течение 6 лет мы готовим врачей-педиатров, которые оказывают медицинскую помощь детям только на амбулаторно-поликлиническом уровне в семейных врачебных пунктах, семейных поликлиниках, районных центральных многопрофильных поликлиниках.

После прохождения второго трехлетнего этапа обучения в магистратуре, а также двухлетнего этапа обучения в клинической ординатуре педиатры, детские хирурги и другие узкие специалисты получают право на оказание детям стационарной медицинской помощи.

В настоящее время парадигмой подготовки будущих врачей-педиатров стало наполнение качественным смысловым контентом (теоретическим и практическим) всей учебной программы. Образовательный процесс строится в соответствии с запросами сегодняшнего дня. Внутри каждой из медицинских специальностей есть группа специалистов, отвечающих за обновление этого контента и за качество учебного процесса для студентов, образовательных мероприятий для работающих врачей-педиатров, если мы говорим о последипломном образовании.

«В сентябре 2022 года первые студенты Ташкентского педиатрического медицинского института начали обучение на международном факультете в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете в рамках совместной образовательной программы»

Стратегическими целями в системе медицинского образования в 2024–2030 годах являются повышение инвестиционной привлекательности системы медицинского высшего образования, ее престижа и конкурентоспособности на международном уровне; внедрение передовых стандартов медицинского образования на основе опыта Всемирной федерации медицинского образования (World Federation of Medical Education, WFME), включая переход от образования, ориентированного на теоретические знания, к формированию практических навыков в программах обучения; международная аккредитация медицинских образовательных учреждений, согласно международным стандартам WFME.

В сентябре 2022 года первые студенты Ташкентского педиатрического медицинского института начали обучение на международном факультете в Санкт-Пе-

тербургском государственном педиатрическом медицинском университете в рамках совместной образовательной программы. Первые три года наши студенты учатся в Узбекистане, а завершают образование в России, после чего получают два диплома о высшем образовании. Такая же схема обучения действует и для ординаторов (первый год они обучаются в Ташкенте, а второй — в Санкт-Петербурге).

— **Вы создали целую научную школу. Кто из молодого поколения врачей развивает Ваши идеи и какие достижения Вы бы выделили особо?**

— Ученики под моим руководством развивают приоритетные направления в области неонатологии, неотложной педиатрии, детской кардиоревматологии, нефрологии и др. Особенно хочется отметить работы по актуальным как для нашей республики, так и для многих других стран мира вопросам организации и развития медико-социальной помощи детям с орфанными наследственно-генетическими заболеваниями.

В феврале 2023 года в Санкт-Петербурге на научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» был представлен доклад об исследовании, посвященном распределению антигенов HLA у детей, страдающих ювенильными артритом. Эти антигены могут быть использованы как дополнительные критерии диагноза и прогноза заболевания. Благодаря другому проведенному недавно исследованию мы выяснили, что повышенный уровень антител к модифицированному цитруллинному виментину ассоциирован с появлением деструктивных изменений суставов и более быстрым развитием ювенильного артрита у детей. Полученные данные позволят улучшить диагностику и прогнозирование данного заболевания, повысить эффективность терапии.

В 2023 году в Ташкенте прошел второй Евразийский форум по диагностике и лечению орфанных болезней «Содружество без границ», собравший ведущих специалистов различных направлений в области оказания медико-социальной помощи детям с различными орфанными и наследственно-генетическими заболеваниями. На нем были представлены около 50 докладов ученых из Российской Федерации, Китая, Германии, Швейцарии, Финляндии, Турции, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, которые поделились

своими данными научных исследований по скринингу, молекулярно-генетической диагностике, лечению, профилактике и реабилитации детей с генетическими заболеваниями, а также подготовки кадров в области медицинской генетики.

«Календарь иммунизации Узбекистана включает в себя 11 вакцин от 13 антигенов, также в календарь введена вакцинация против вируса папилломы человека. Прививки от коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и Нiv-инфекции делают ребенку в возрасте 2, 3 и 4 месяцев»

— Каких успехов удалось достичь в управлении основными инфекционными и неинфекционными заболеваниями у детей в последние годы? И какие заболевания и нарушения по-прежнему вызывают озабоченность у врачей?

— В нашей стране очень много внимания уделяется профилактике инфекционных заболеваний, благодаря чему охват вакцинированием и другими мероприятиями против наиболее частых инфекционных заболеваний у детей держится на уровне 96–98%. Календарь иммунизации Узбекистана включает в себя 11 вакцин от 13 антигенов, также в календарь введена вакцинация против вируса папилломы человека. Прививки от коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и Нiv-инфекции делают ребенку в возрасте 2, 3 и 4 месяцев. Эти меры позволили добиться спокойной эпидемиологической обстановки в республике. Случаи заболеваний, которые выявляют, — завозные, болеют те немногие, кто не привит.

Вызывает обеспокоенность рост числа детей с избыточной массой тела и ожирением, что влечет за собой риск развития сердечно-сосудистых и хронических респираторных заболеваний, сахарного диабета 1 и 2 типов. Для предотвращения детской «эпидемии ожирения» необходимы срочные меры, среди которых коррекция массы, пропаганда здорового образа жизни и здорового питания, отказ от сахаросодержащих напитков являются наиболее важными. Задача педиатра — донести эту информацию до родителей ребенка, разъяснить серьезность последствий ожирения и важность изменения пищевого поведения и образа жизни в семье.

В нашей республике большое значение придается вопросам здорового питания, профилактике дефицита йода, железа и других жизненно важных микроэлементов. В Узбекистане принят ряд законов и государственных программ по всеобщему йодированию соли, обогащению муки железом, витамином В12 и другими микронутриентами, улучшению качества питания, введению в рацион большего количества фруктов и животного белка.

Особое внимание уделяется питанию ребенка в первые 1000 дней жизни, включая период беременности, так как в это время закладывается его здоровье, и здесь приоритетом является грудное вскармливание, особенно исключительно грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни ребенка, а также здоровое питание до двухлетнего возраста.

— Какие исследования сейчас ведутся на возглавляемой Вами кафедре?

— В декабре 2018 года был принят Указ Президента «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан». В нем утверждены Концепция развития здравоохранения Республики Узбекистан на 2019–2025 годы и Программа мер по реализации этой концепции, что позволило начать формирование концептуально новой модели здравоохранения нашей страны. В рамках этой программы мы ведем научно-исследовательскую работу на кафедре.

Исследования касаются приоритетных направлений в области охраны здоровья детей. Мы изучаем роль экологических, социологических и биологических факторов в развитии наследственных и врожденных заболеваний у детей, методы их профилактики, лечения и реабилитации пациентов, различные аспекты нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с избыточной массой и ожирением, кардиомиопатий и др. Еще одна тема касается орфанных заболеваний, а именно селективного скрининга, комплексного лечения и реабилитации детей с ювенильным артритом с системным началом, также разрабатывается лечение детей с муковисцидозом с использованием специальных лечебных смесей.

Наша кафедра при проведении научных исследований активно сотрудничает с Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, согласно Концепции развития науки до 2030 года в Узбекистане.

— Раскройте секрет Вашей потрясающей работоспособности. Чем Вы любите заниматься в свободное время?

— Надо сказать, что я очень люблю свою профессию и практически не устаю от работы. Для меня важно, что в снижении заболеваемости, инвалидности и смертности, укреплении здоровья наших детей, повышении их качества жизни есть и моя лепта. Выздоровление и спасение жизни каждого ребенка — источник радости и счастья, придающий силы и энергию. Еще один мой секрет заключается в том, что меня окружают преданные ученики — продолжатели моего дела. Их энтузиазм, постоянная работа над собой и стремление добиваться больших результатов внушают оптимизм и позволяют верить в здоровое будущее детей и развитие педиатрии в нашей республике.

Свободное время, которого, конечно, не так много, мне нравится проводить в кругу семьи с моими прелестными внуками и внучками.

Специально для *Доктор.Ру*
Сергеева Е.Б.

Оценка эффективности влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на соматический и когнитивный статус здоровых детей

Н.А. Геппе, Л.Г. Хачатрян, Н.Г. Колосова, Е.В. Касанаве ✉, И.В. Озерская, О.А. Лесникова, Т.В. Исаичкина, Л.Ф. Котар, А.В. Скальный

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на соматический и когнитивный статус здоровых детей.

Дизайн. Наблюдательное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 90 здоровых (не имевших хронических заболеваний) детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — $9,2 \pm 6,8$ года): 35 (38,8%) девочек и 55 (62,2%) мальчиков. Все дети получали биологически активную добавку (БАД) омега-3, в соответствии с инструкцией по применению, в течение 1 месяца. В ходе исследования состоялись 3 очных визита к врачу-педиатру: скрининговый (до начала приема БАД), по окончании приема и через 2 месяца после завершения курса лечения. Проведены комплексное лабораторно-инструментальное обследование (биохимический анализ крови), измерение омега-3-индекса, уровней омега-3-ПНЖК и омега-6-ПНЖК в «сухих» каплях крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, тестирование на компьютерном аппарате для психофизиологических исследований КПК-99М «Психомат».

Результаты. У всех обследованных детей исходно был дефицит ПНЖК омега-3, при этом на фоне приема БАД повысились основные показатели, отражающие насыщенность организма ПНЖК омега-3 (индекс омега-3, уровни эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот), но целевые значения достигнуты лишь у 4 наблюдаемых детей. Определены опорные концентрации фракций ПНЖК у детей от 3 до 17 лет. На фоне приема омега-3 уменьшилась заболеваемость острыми респираторными патологиями, их течение стало более легким. Верифицировано (по данным тестовых компьютерных систем) положительное влияние омега-3 на показатели мелкой моторики, вербального и визуального восприятия, зрительно-пространственную память, объем внимания, а также некоторое уменьшение тревожности со стабилизацией эмоционального фона, сохранявшиеся во всех возрастных группах через 2 месяца после окончания курса. Продemonстрировано положительное влияние БАД на вегетативные функции: процесс засыпания, качество сна, аппетит. Динамическое наблюдение показало хорошую переносимость и отсутствие нежелательных реакций на прием омега-3, по данным лабораторно-инструментального исследования, по оценке врачей, пациентов и их родителей.

Заключение. Прием омега-3 в течение 1 месяца (в дополнение к рациональному питанию) является безопасным, удобным способом поддержать оптимальную функцию иммунной и нервной систем, что потенциально может снизить риск и последствия инфекций у детей 3–17 лет.

Ключевые слова: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3-индекс, высшие когнитивные функции, когнитивный статус у детей.

Для цитирования: Геппе Н.А., Хачатрян Л.Г., Колосова Н.Г., Касанаве Е.В., Озерская И.В., Лесникова О.А., Исаичкина Т.В., Котар Л.Ф., Скальный А.В. Оценка эффективности влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на соматический и когнитивный статус здоровых детей. Доктор.Ру. 2024;23(3):7–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-7-17

Evaluation of the Effectiveness of the Influence of Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids on the Somatic and Cognitive Status of Healthy Children

N.A. Geppe, L.G. Khachatryan, N.G. Kolosova, E.V. Kasanave ✉, I.V. Ozerskaia, O.A. Lesnikova, T.V. Isaichkina, L.F. Kotar, A.V. Skalny

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

ABSTRACT

Aim. Assessing the effectiveness of the influence of omega-3-polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on the somatic and cognitive status of healthy children.

Design. Observational prospective study.

Materials and methods. The study included 90 healthy (without chronic diseases) children aged 3 to 17 years (mean age — 9.2 ± 6.8 years): 35 (38.8%) girls and 55 (62.2%) boys. All children received dietary supplements omega-3, in accordance with the instructions for use, for 1 month. During the study, 3 face-to-face visits to a pediatrician took place: screening (before starting the dietary supplement), at the end of the intake and 2 months after completion of the course of treatment. A comprehensive laboratory and instrumental examination (biochemical

✉ Касанаве Елена Викторовна / Kasanave, E.V. — E-mail: lenavs@inbox.ru

blood test), measurement of the omega-3 index, levels of omega-3-PUFA and omega-6-PUFA in "dry" drops of blood, ultrasound examination of the abdominal organs, testing on a computer device for psychophysiological research KPFK-99M Psychomat.

Results. All examined children initially had a deficiency of omega-3 PUFAs, while while taking dietary supplements, the main indicators reflecting the saturation of the body with omega-3 PUFAs (omega-3 index, levels of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids) increased, but the target values were achieved only in 4 of the observed children. The reference concentrations of PUFA fractions were determined in children from 3 to 17 years old. When taking omega-3, the incidence of acute respiratory pathologies decreased and their course became milder. The positive effect of omega-3 on indicators of fine motor skills, verbal and visual perception, visual-spatial memory, attention span, as well as a slight decrease in anxiety with stabilization of the emotional background, which persisted in all age groups 2 months after completion of the course. The positive effect of dietary supplements on autonomic functions has been demonstrated: the process of falling asleep, sleep quality, appetite. Dynamic observation showed good tolerability and the absence of adverse reactions to taking omega-3, according to laboratory and instrumental studies, as assessed by doctors, patients and their parents.

Conclusion. Taking omega-3 for 1 month (in addition to a healthy diet) is a safe, convenient way to support optimal immune and nervous system function, potentially reducing the risk and impact of infections in children 3–17 years of age.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-3 index, higher cognitive functions, cognitive status in children.

For citation: Geppe N.A., Khachatryan L.G., Kolosova N.G., Kasanave E.V., Ozerskaia I.V., Lesnikova O.A., Isaichkina T.V., Kotar L.F., Skalny A.V. Evaluation of the effectiveness of the influence of omega-3-polyunsaturated fatty acids on the somatic and cognitive status of healthy children. Doctor.Ru. 2024;23(3):7–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-7-17

ВВЕДЕНИЕ

В группе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) выделяют два основных семейства: омега-3 и омега-6¹. Жирные кислоты являются предшественниками для синтеза биологически активных веществ и их производных. В результате каскадного процесса элонгации и десатурации линолевая (омега-6) кислота метаболизируется до арахидоновой (ARA), а α -линоленовая (ALA) (омега-3) — до эйкозапентаеновой (EPA), докозапентаеновой (DPA) и докозагексаеновой (DHA) кислот [1, 2].

Длинноцепочечные ПНЖК ARA, DHA и EPA не синтезируются в организме, но они абсолютно незаменимы, их необходимо получать в достатке с пищей [3]. В то же время при дефиците DHA и DPA могут синтезироваться в организме из ARA, но в очень небольшом количестве, поэтому они также должны поступать в организм с пищей или пищевыми добавками [4–6]. ARA является предшественником для синтеза провоспалительных цитокинов (лейкотриена B₄, тромбоксана A₂, простагландинов), EPA — предшественником для синтеза противовоспалительных цитокинов (лейкотриена B₅, тромбоксана A₃, простагландинов) [1, 2]. ПНЖК составляют до 40% от общего количества липидов в мозге, в основном они представлены DHA и ARA [4, 5].

Соотношение между омега-6 и омега-3 играет важную роль в регуляции воспалительного гомеостаза. Физиологическая потребность в омега-6 и омега-3 — 4–9% и 0,8–1,0% от калорийности суточного рациона для детей от 1 года до 14 лет, 5–8% и 1–2% для детей от 14 до 18 лет соответственно².

В разные периоды роста и развития потребности в ПНЖК могут различаться. Они повышаются в период быстрого роста мозга и синаптогенеза [7, 8]. Потребность в ПНЖК омега-3 также увеличивается в период пубертата, так как ПНЖК омега-3 играют важную роль в репродуктивной функции, принимают участие в сперматогенезе и формировании молочных желез [9–11]. ПНЖК входят в состав фосфолипидов клеточных мембран и особенно важны для развития нервной системы и глаз, в связи с чем концентрация ПНЖК омега-3 (в частности, DHA) особенно высока именно в тканях головного мозга и глаз [12].

Цель исследования: оценить эффективность влияния омега-3-ПНЖК на соматический и когнитивный статус здоровых детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с февраля по сентябрь 2023 г. на базе лечебно-диагностического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) проведено наблюдательное проспективное исследование биологически активных добавок (БАД) к пище омега-3 из дикого камчатского лосося для взрослых и детей (капсулы по 600 мг) и омега-3 дикого камчатского лосося для детей с 3 лет (капсулы по 300 мг) группы компаний SALMONICA (производства ООО «Тымлатский рыбокомбинат»).

В исследование включены 90 здоровых (не имевших хронических заболеваний) детей: 35 (38,8%) девочек и 55 (62,2%) мальчиков в возрасте от 3 лет до 17 лет (средний возраст — $9,2 \pm 6,8$ года). Наблюдаемые дети были разделены на три возрастные подгруппы: от 3 лет до 6 лет 11 месяцев (младшая); от 7 лет до 13 лет 11 месяцев (средняя); от 14 лет до 17 лет 11 месяцев (старшая). Дети были обследованы и наблюдались в лечебно-диагностическом отделении Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (главный врач — Грибова Э.П.).

Критерии включения: подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев, подписанное информированное согласие на участие в исследовании самих детей в возрасте от 15 до 17 лет 11 месяцев; готовность детей/родителей выполнять указания врача; отсутствие у детей хронических заболеваний.

Критерии невключения в исследование: аллергические заболевания в стадии обострения; указание на наличие аллергии на морепродукты и/или рыбу; острые респираторные заболевания на момент первичного набора; общее тяжелое состояние пациента, в том числе обусловленное соматической патологией, не позволяющее пациенту соблюдать режим, предписанный дизайном исследования; аллергия или индивидуальная непереносимость исследуемых БАД. Из исследования исключались дети в случае отказа родителя от участия в исследовании и низкой комплаентности.

¹ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. 2021: 23, 24.

² Там же.

Все участники в течение 1 месяца получали омега-3 в следующих дозах:

- от 3 лет до 6 лет 11 месяцев — капсулы 300 мг для детей с 3 лет, по 2 капсулы 2 раза в сутки;
- от 7 лет до 13 лет 11 месяцев — капсулы 600 мг для взрослых и детей, по 1 капсуле 3 раза в сутки;
- от 14 лет до 17 лет 11 месяцев — капсулы 600 мг для взрослых и детей, по 1 капсуле 4 раза в сутки или по 2 капсулы 2 раза в сутки.

В ходе исследования у пациентов в случае развития респираторных заболеваний могла быть использована симптоматическая терапия (жаропонижающие, муколитики, деконгестанты и др.). Длительность исследования в целом составила 3 месяца, при этом состоялись 3 очных визита с целью первичного скрининга и назначения омега-3, промежуточного обследования непосредственно после окончания приема (через 1 месяц) и конечной оценки через 2 месяца после завершения курса лечения.

Клинико-anamnestическое обследование включало сбор анамнеза, в том числе аллергологического, осмотр врачом-педиатром для определения антропометрических показателей и оценки функций жизненно важных органов (сердечно-сосудистой и дыхательной систем с определением частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы) и объективизации полученных данных.

Для контроля возможных нежелательных явлений со стороны органов ЖКТ (печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы), кроме клинической оценки и оценки данных опросников, заполненных во время приема БАД, проводились биохимический анализ крови (определение уровней креатинина, глюкозы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы) в централизованной лабораторно-диагностической службе Сеченовского Университета (руководитель — Кашаканова Н.М.), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на этапе скрининга, непосредственно после окончания приема омега-3 и, при необходимости, через 2 месяца после завершения курса.

В рамках исследования у 51 ребенка на визите скрининга, через 1 месяц и 3 месяца наблюдения оценивали динамику омега-3-индекса (процент содержания двух важнейших ПНЖК омега-3 (EPA и DHA) от общего количества жирных кислот в эритроцитах) методом газовой хроматографии масс-спектрометрии, уровней омега-3-ПНЖК (ALA, EPA, DPA, DHA), омега-6-ПНЖК: линолевой, γ -линоленовой, дигомо- γ -линоленовой кислот, ARA — в «сухих» каплях крови в лаборатории молекулярной диетологии Центра биоэлементологии и экологии человека Сеченовского Университета (руководитель — профессор Скальный А.В., заведующая лабораторией — Коробейникова Т.В.).

В ходе исследования трижды (на этапе скрининга, по окончании приема и через 2 месяца после завершения курса БАД) изучали высшие когнитивные функции (восприятие, объем внимания, мелкую моторику, мышление, память и эмоциональную сферу) путем тестирования на аппарате «Комплекс для психофизиологических исследований компьютерный КПФК-99М «Психомат»» по ТУ МШВА 94428.100.000.00 (регистрационное удостоверение № ФСР2012/13086 от 31.07.2014 г.) (далее — ТКС). Использование ТКС позволяет повысить мотивацию обследуемых детей в связи с актуальной для возраста и времени формой предоставления материала.

В процессе нейропсихологического обследования на КПФК «Психомат-99» ребенку легче, чем при применении

бумажных носителей, удерживать внимание на задании. Преимущества ТКС заключаются еще и в единообразии предоставления материала и минимизации субъективного компонента в интерпретации результатов исследования. Оценка результатов проста и однозначна, поскольку полученные показатели сравниваются с числовыми референсными значениями. Использование ТКС дополняет стандартное нейропсихологическое обследование, проводимое нейропсихологами, так как включает характеристики более широкого спектра когнитивных функций [13].

В ходе компьютерной диагностики применялись методы исследования когнитивного и психоэмоционального статуса: простая сенсомоторная реакция, сложная сенсомоторная реакция, корректурная проба, статическая координация, мнемотест, теппинг-тест, тест Люшера. Таким образом, определялись наличие, выраженность и продолжительность объективных клинических признаков высших когнитивных функций.

Для оценки полученных в ходе исследования данных проведен всесторонний статистический анализ, для него использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрэп и Монте-Карло.

Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95% ДИ и показатели вариации вокруг среднего значения — стандартное отклонение и коэффициент вариации. Проверляли согласие распределения с нормальным законом для выбора критериев сравнения групп. Для проверки согласия наблюдаемых распределений с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона — Дарлинга, Лиллиефорса, Харке — Бера с вычислением для всех критериев p -значений по методу Монте-Карло.

Для показателей, распределение которых в каждой группе соответствовало нормальному, при сравнениях исходных данных (до) и через 1 месяц приема омега-3 (после) использовался парный t -критерий Стьюдента. Для показателей, распределение которых отличалось от нормального, дополнительно рассчитывался непараметрический парный W -критерий Вилкоксона. При применении параметрического критерия Стьюдента практическая важность различий оценивалась стандартизированным эффектом по Козну или по Ходжесу (для групп с численностью менее 17).

При определении рангового критерия Вилкоксона рассчитывалась медианная разность Ходжеса — Лемана. Анализ различий исходно и после 1 месяца приема БАД по бинарным признакам выполнялся с помощью точного критерия МакНемара, для категориальных небинарных — с помощью точного критерия Фишера — Фримана — Холтона.

Для статистически значимых различий приводился также V -коэффициент сопряженности Крамера, характеризующий силу связи между периодом и частотой изучаемого признака. При попадании наблюдаемого значения p в «серую зону» ($0,005 < p < 0,05$) дополнительно рассчитан SV -MPR — максимальный фактор Бейза BF10 по Селлке, характеризующий соотношение шансов в пользу альтернативной гипотезы. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке соматического здоровья детей, в том числе по данным опроса родителей о динамике состояния, отмечено, что исходно у 25 (27,8%) детей из 90 был сниженный аппетит,

при этом на фоне приема омега-3 наблюдалась положительная динамика этого показателя у 20 из 25 детей. Трудности с засыпанием и нарушения сна (инсомнии) на этапе первичного скрининга зафиксированы у 30 (33,3%) детей, через 1 месяц от начала приема омега-3 у 23 (25,6%) детей засыпание улучшилось и качество сна повысилось.

При обследовании исходно у 28 пациентов выявлена высокая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) — инфекционный индекс варьировал от 1,2 до 2,8 (отношение всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка). На фоне приема БАД только у двоих детей зафиксированы случаи заболевания ОРЗ в течение первого месяца наблюдения, а в течение последующих 2 месяцев у 20 детей из 28 частота ОРЗ снизилась. При этом наблюдалось более легкое течение острой респираторной патологии (уменьшение продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, частоты формирования бактериальных осложнений).

Индекс омега-3 исходно был существенно ниже 8% у всех детей в разных возрастных группах (среднее значение в младшей возрастной группе ($n = 18$) — 3,21%, в средней ($n = 16$) — 2,49%, в старшей ($n = 17$) — 3,03%), что свидетельствует о дефиците ПНЖК омега-3 в организме ребенка и недостаточном содержании ее в пище. В младшей и старшей возрастных группах имелись показатели с высоким коэффициентом вариации, то есть пациенты качественно неоднородны по ним. Это свидетельствует о повышенной потребности детского организма в ПНЖК омега-3 в разные возрастные периоды (в младшей и средней группах — в период активного роста и созревания нервной системы, в старшей — в период пубертата).

По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», дефицит потребления ПНЖК омега-3 у большинства как дет-

ского, так и взрослого населения России составляет около 80% [1, 14]³. По результатам исследования С.Ю. Калинин и соавт. 2018 г. (более 1300 пациентов 1–91 года, не получавших дотацию омега-3), у 69% россиян выявлен дефицит ПНЖК омега-3. Наиболее выраженный дефицит отмечается у детей (крайне тяжелый дефицит — у 17%, средний дефицит — у 30%) [7]. При несбалансированном рационе необходима дополнительная дотация ПНЖК омега-3.

На фоне приема изучаемой БАД у большинства детей отмечена тенденция к повышению индекса омега-3. Однако через 1 месяц после приема нормальные показатели (индекс омега-3 > 8%) выявлены лишь у 4 пациентов, что свидетельствует о недостаточной продолжительности курса для удовлетворения потребности в ПНЖК.

Единые рекомендации по дозировке и длительности приема средств, содержащих ПНЖК омега-3, не разработаны. Курсовой прием может рекомендоваться длительностью от 1 до 2–3 месяцев с возможностью повторного использования. Дозы — от 100 до 2000 мг в зависимости от возраста [11, 15, 16]⁴. БАД омега-3 является хорошей альтернативой при невозможности обеспечить сбалансированное по ПНЖК омега-3 питание [17].

Для оценки ПНЖК омега-3 использовался также метод определения концентрации жирных кислот в крови, однако их референсные значения значительно варьируют в разных лабораториях. До начала лечения доля пациентов с нормальными уровнями EPA и DHA была низкой во всех возрастных группах, на фоне терапии содержание EPA и DHA возросло во всех группах (рис. 1, 2).

Распределение пациентов в младшей возрастной группе по показателям ПНЖК в соответствии с нормой показало,

Рис. 1. Уровни эйкозапентаеновой кислоты (EPA) до и после курса омега-3 у отдельных пациентов в каждой возрастной группе

Fig. 1. Eicosapentaenoic acid (EPA) levels before and after omega-3 therapy in individual patients in each age group

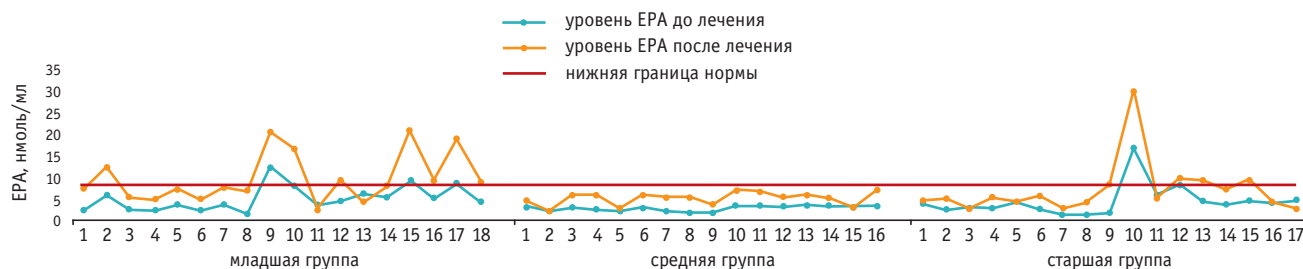
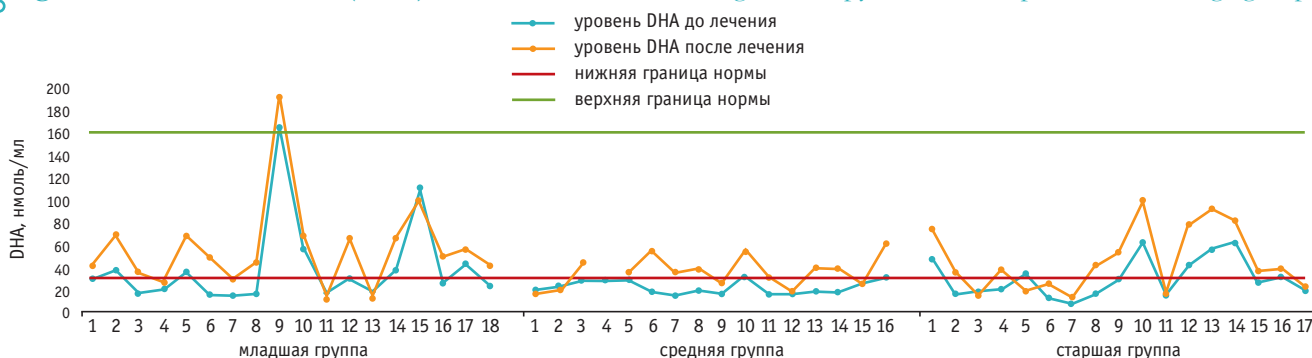


Рис. 2. Уровни докозагексаеновой кислоты (DHA) до и после курса омега-3 у отдельных пациентов в каждой возрастной группе

Fig. 2. Docosahexaenoic acid (DHA) levels before and after omega-3 therapy in individual patients in each age group



³ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации...

⁴ Там же.

что значительно увеличилось количество детей с нормальными уровнями омега-3 индекса, EPA, DHA (рис. 3).

Содержание основных фракции ПНЖК через 1 месяц приема БАД значительно возросло в младшей (рис. 4), средней и старшей возрастных группах (рис. 5).

Рис. 3. Абсолютные изменения в каждой возрастной группе (1 — младшая, 2 — средняя, 3 — старшая) показателей омега-3 индекса (А), эйкозапентаеновой (В), докозагексаеновой (С) кислот и соотношения омега-6/омега-3 (D), нмоль/мл
Fig. 3. Absolute changes in each age group (1: juniors, 2: middle-aged, 3: seniors) for omega-3 index (A), eicosapentaenoic (B), docosahexaenoic (C) acids and omega-6/omega-3 ratio (D), nmol/mL

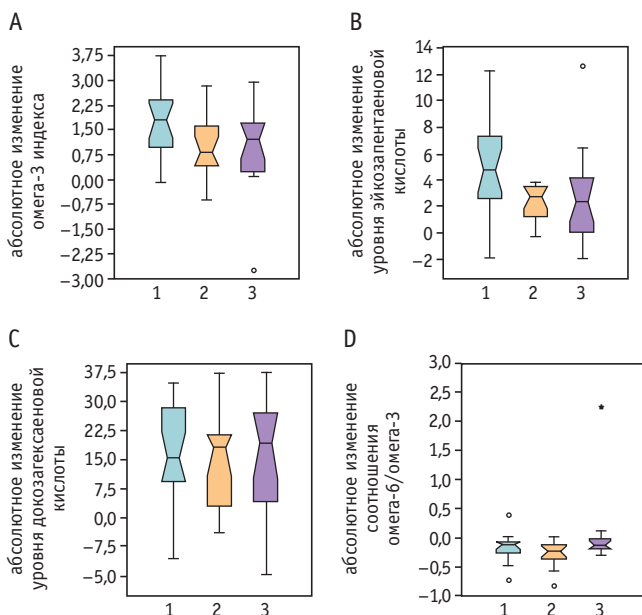
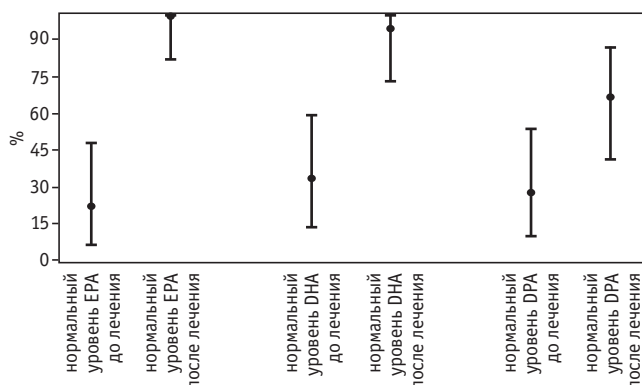


Рис. 4. Доля детей 3–7 лет с нормальными уровнями полиненасыщенных жирных кислот до и после курса омега-3 (исходно и через 1 месяц).
Примечание: EPA — эйкозапентаеновая кислота, DHA — докозагексаеновая кислота, DPA — докозапентаеновая кислота

Fig. 4. Percentage of children aged 3 to 7 years old with normal polyunsaturated fatty acid levels before and after omega-3 therapy (baseline and after 1 month).

Note. EPA — Eicosapentaenoic acid, DHA — Docosahexaenoic acid, DPA — docosapentaenoic acid



При анализе полученных данных по основным фракциям ПНЖК и омега-3-индексу в различные возрастные периоды определены их опорные показатели у детей от 3 до 17 лет. Однако необходимо дальнейшее изучение концентраций ПНЖК для установления критериев их дефицита и расчета минимальной продолжительности курсового приема.

Результаты биохимического анализа крови на 1-м и 2-м очных визитах, то есть до начала и сразу после окончания приема омега-3, свидетельствовали о стабильном нахождении лабораторных параметров в пределах референсных значений у всех наблюдаемых детей.

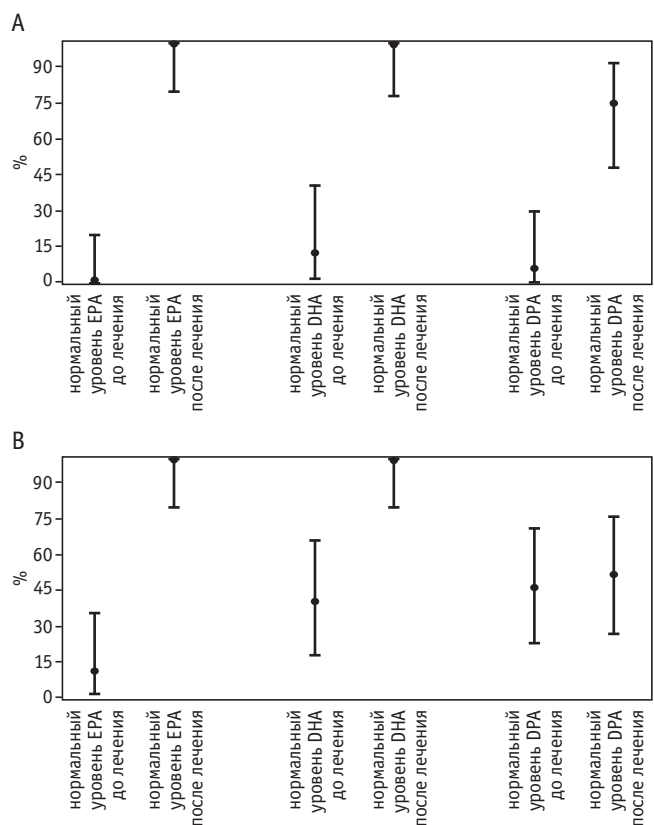
По данным УЗИ органов брюшной полости, исходно, на этапе скрининга, у 15 (16,7%) детей при отсутствии каких-либо жалоб выявлены признаки повышения эхогенности стенок желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы. У 1 ребенка исходно и в динамике (на трех очных визитах) отмечались эхо-признаки выраженных лимфофолликулярных изменений стенок червеобразного отростка, не имевших клинических субъективных и объективных проявлений и не прогрессирующих за все время исследования.

Рис. 5. Доля детей 8–11 лет (А), 12–17 лет (В) с нормальными уровнями полиненасыщенных жирных кислот до и после курса омега-3 (исходно и через 1 месяц).

Примечание: EPA — эйкозапентаеновая кислота, DHA — докозагексаеновая кислота, DPA — докозапентаеновая кислота

Fig. 5. Percentage of children aged 8 to 11 years old (A), 12 to 17 years old (B) with normal polyunsaturated fatty acid levels before and after omega-3 therapy (baseline and after 1 month).

Note. EPA — Eicosapentaenoic acid, DHA — Docosahexaenoic acid, DPA — docosapentaenoic acid



Динамическое наблюдение показало стабильность выявленных изменений и отсутствие отрицательного воздействия на органы ЖКТ приема БАД. Впервые выявленных лабораторных и инструментальных патологических отклонений у детей не было.

Полученные данные биохимического анализа крови и УЗИ органов брюшной полости указывают на хорошую переносимость и отсутствие нежелательных влияний БАД после месячного приема у детей.

Оценка когнитивных функций с применением тестовой компьютерной системы «Психомат»

Оценка когнитивных функций в младшей возрастной группе. В младшей группе детей при исследовании после окончания приема омега-3 наблюдались статистически значимые изменения показателей мнемотеста и теста статической координации ($p < 0,005$). Значения мнемотеста до и через 1 месяц приема БАД ($_{4767} 5296_{5812}$ и $_{4655} 5168_{5682}$ мсек) продемонстрировали положительную динамику восприятия и скорости принятия решения, статической координации

ции ($_{5,2} 6,1_{71}$ и $_{5} 6_{7}$), что проявлялось улучшением мелкой моторики и увеличением объема внимания.

Отмечалась также положительная тенденция при выполнении тестов простой и сложной сенсомоторной реакции, которые верифицировали улучшение вербальной и визуального восприятия в 1,2 раза (рис. 6, табл. 1).

Значимая динамика результатов теппинг-теста и теста Люшера через месяц приема омега-3 отсутствовала (рис. 7, табл. 1).

Оценка когнитивных функций в средней возрастной группе. У здоровых детей средней группы выявлялась другая тенденция: определялась статистически значимая положительная динамика ($p = 0,005$ для различий между показателями при 1-м и 2-м визитах) при проведении повторных проб на статическую координацию и мнемотеста, а также на простую и сложную сенсомоторную реакцию, что верифицировало улучшение зрительно-пространственной памяти и увеличение объема целенаправленного внимания. Значимая динамика в эмоциональной сфере, изменения тревожности и визуального восприятия не получена (табл. 2).

Рис. 6. Показатели простой сенсомоторной реакции (А), сложной сенсомоторной реакции (В), статической координации (С), корректурной пробы (D) в младшей группе детей (В — до и А1 — сразу после курса омега-3)

Fig. 6. Simple sensomotor reaction (A), complex sensomotor reaction (B), static coordination (C), correction task (D) in juniors (B is before and A1 is immediately after omega-3 therapy)

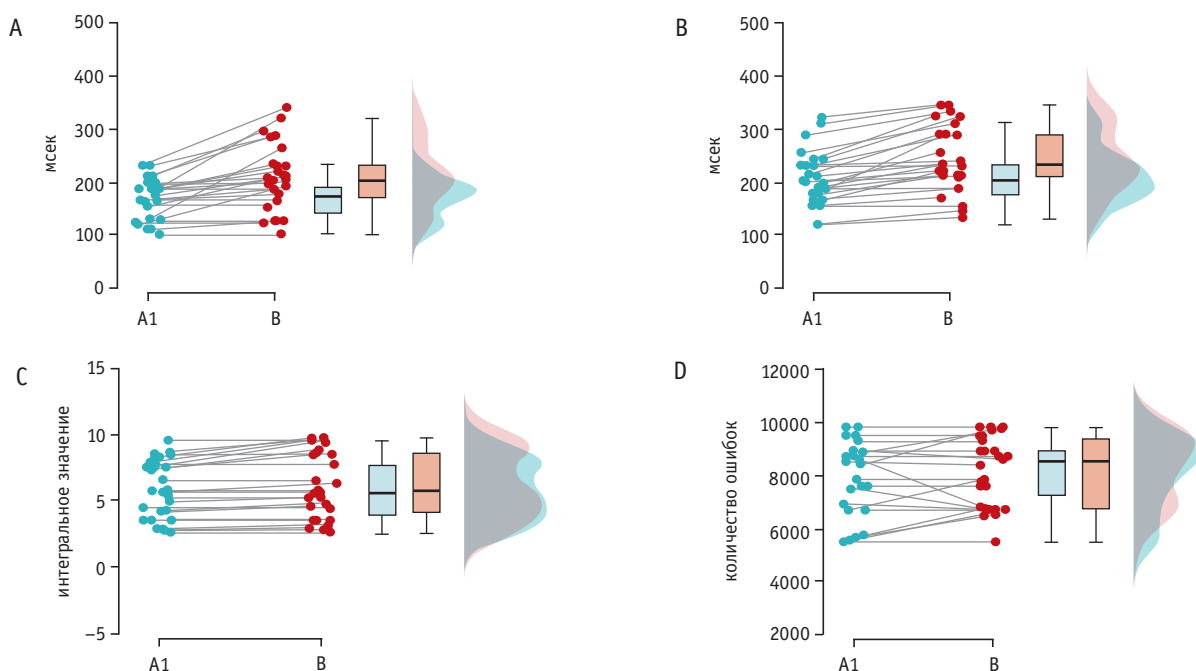


Рис. 7. Индивидуальный тренд для показателей теста Люшера (А), мнемотеста (В), теппинг-теста (С) в младшей группе детей (В — до и А1 — сразу после курса омега-3)

Fig. 7. An individual trend for parameters of the Luscher Colour Test (A), mnemonics test (B), tapping test (C) in juniors (B is before and A1 is immediately after omega-3 therapy)

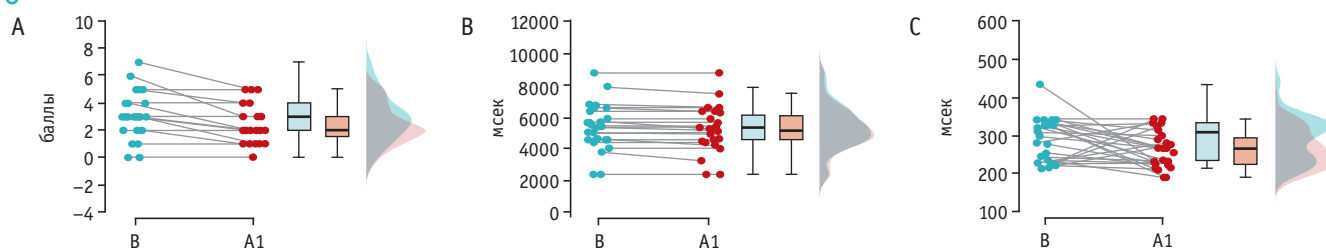
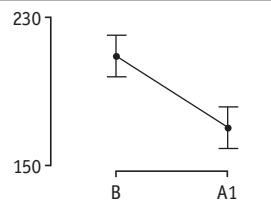
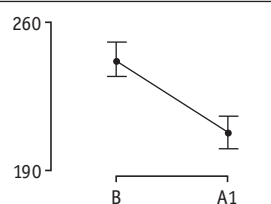
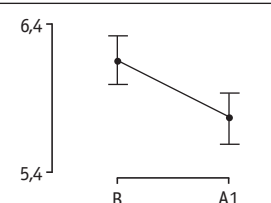
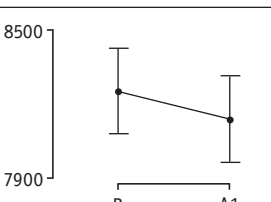
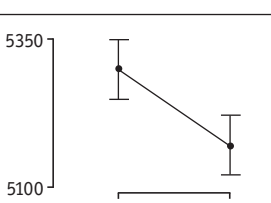
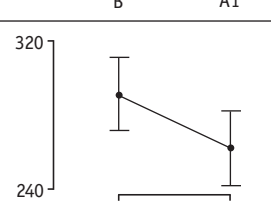
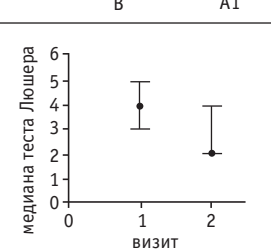


Таблица 1. Показатели высших когнитивных функций на первом (до приема омега-3) и втором (через 1 месяц) визитах в группе детей 3–7 лет (t-критерий Стьюдента)
Table 1. Higher cognitive functions at the first (before omega-3 therapy) and second (1 month later) visits in the group of children 3 to 7 years old (Student t-test)

Показатель	Статистические оценки с 95% доверительным интервалом (ДИ)				Р-значение точное/пере- становочное*	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее/медианное* значение		средняя/ медианная* разность, MD	станданти- зированный эффект по Козну, SES		
	визит 1, M1	визит 2, M2				
Простая сенсомоторная реакция, мсек	186 209 232	156 170 183	23 39 55	0,5 1,0 1,4	3,7 × 10 ⁻⁵	
Сложная сенсомоторная реакция, мсек	220 242 265	189 208 226	23 35 46	0,7 1,2 1,7	1,7 × 10 ⁻⁶	
Статическая координация, баллы	5,2 6,1 7,1	5 6 7	0,2 0,4 0,6	0,2 0,6 1,1	0,002	
Корректурная проба, баллы	7766 8252 8724	7636 8140 8655	-139 112 363	-0,2 0,2 0,6	0,366	
Мнемотест, мсек	4767 5296 5812	4655 5168 5682	55 127 199	0,3 0,7 1,1	0,001	
Теппинг-тест, мсек	271 291 313	245 262 279	1 30 59	0 0,4 0,8	0,043	
Тест Люшера*, баллы	3 4 5	2 2 4	0 1 1	—	0,692*	

* W-критерий Вилкоксона.
* Wilcoxon rank sum test.

Таблица 2. Результаты расчета парных t-критерия Стьюдента и W-критерия Вилкоксона для зависимых выборок (визит 1 и визит 2) в средней возрастной группе

Table 2. Calculation results for paired Student t-test and Wilcoxon rank sum test for independent samples (visit 1 and visit 2) in the middle-age group

Показатель	Статистические оценки с 95% доверительным интервалом (ДИ)				Р-значение точное/перестановочное (W-критерий Вилкоксона)	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее/медианное (W-критерий Вилкоксона) значение		средняя/медианная (W-критерий Вилкоксона) разность, MD	стандартизированный эффект по Козну, SES		
	визит 1, M1	визит 2, M2				
Простая сенсомоторная реакция, мсек	208 224 240	190 203 216	13 22 30	0,6 1,1 1,6	0,0001	
Сложная сенсомоторная реакция, мсек	236 253 270	211 223 236	21 30 38	0,9 1,5 2,1	$1,9 \times 10^{-6}$	
Сложная сенсомоторная реакция, мсек (W-критерий Вилкоксона)	231 245 267	211 221 234	22 28 39	—	1×10^{-5}	
Статическая координация, баллы	5,1 5,9 6,6	4,8 5,4 6,1	0,2 0,5 0,7	0,4 0,9 1,4	$2,2 \times 10^{-5}$	
Статическая координация, баллы (W-критерий Вилкоксона)	4,8 5,6 6,9	4,4 5,3 6,4	0,3 0,4 0,6	—	$6,0 \times 10^{-5}$	
Корректурная проба, баллы	7427 8082 8749	7225 7878 8562	91 204 316	0,3 0,8 1,3	$9,5 \times 10^{-7}$	
Корректурная проба, баллы (W-критерий Вилкоксона)	7424 7658 8764	7390 7500 8345	110 159 222	—	1×10^{-5}	
Тест Люшера, баллы	1,3 2,0 2,7	1,3 2,1 2,9	-0,3 -0,1 0,1	-0,6 -0,2 0,2	1	
Тест Люшера, баллы (W-критерий Вилкоксона)	1 1 3	1 1 3	2	—	1	
Мнемотест, мсек	4991 5506 6045	4869 5385 5916	59 121 182	0,4 0,9 1,4	0,0008	
Мнемотест, мсек (W-критерий Вилкоксона)	4879 5436 6233	4698 5123 6134	83 131 180	—	0,0003	
Теппинг-тест, мсек	326 368 409	309 349 388	4 19 34	0,1 0,6 1,0	0,143	

Оценка когнитивных функций в старшей возрастной группе. У пациентов старшей возрастной группы результаты исследования демонстрировали значимые различия между значениями корректурной пробы, мнемотеста, статической координации на 1-м и 2-м визитах, что клинически отразилось в улучшении мелкой моторики, повышении объема произвольного внимания и психомоторной деятельности и функции зрительно-пространственной памяти. По показателям теппинг-теста верифицирована положительная динамика в мелкой моторике и координации, по тесту Люшера отмечены значимое уменьшение тревожности и стабилизация эмоциональной сферы с высокой до средней у 3 (10,5%) детей и со средней до низкой у 6 (21%) детей. Количество ошибок при выполнении тестов на 1-м и 2-м визитах статистически значимо не различалось (рис. 8).

Оценка изменений в каждой возрастной группе (1-й визит, до приема омега-3, — 3-й визит, через 2 месяца после окончания курса). Динамическое наблюдение показало, что в младшей группе детей при 3-м визите (через 2 месяца после проведенного курса лечения) имели место статистически значимые ($p < 0,005$) изменения в темпе мелкой моторики, мышлении,

зрительно-пространственной памяти, в координации и психомоторной реакции, что подтверждает устойчивость полученных положительных результатов после месячного курса омега-3 и отсутствие «отката» через 2 месяца после завершения его приема в группе здоровых детей младшего возраста.

В группе детей среднего возраста наблюдались статистически значимые различия ($p < 0,005$) на 1-м и 3-м визитах между параметрами функций памяти, психомоторной деятельности, восприятия, объема внимания и координации. Значимые изменения в эмоциональной сфере не выявлялись.

Расчет парных t-критерия Стьюдента и W-критерия Вилкоксона у детей от 12 до 17 лет (1-й и 3-й визиты) свидетельствовал о значительном улучшении результатов проекционного теста Люшера в виде снижения тревожности у 14 (48%) детей, а также психомоторной деятельности и визуальной памяти на 3-м визите по сравнению с данными 1-го визита. Положительная тенденция отмечалась в статической и динамической координации, что отражалось в улучшении мелкой моторики и увеличении объема внимания по показателям статической координации и корректурной пробы (различия статистически значимы, $p = 0,05$) (рис. 9).

Рис. 8. Показатели теппинг-теста (А), мнемотеста (В), ошибок (С) в группе старших детей (В — до и А1 — сразу после курса омега-3)

Fig. 8. Results of tapping test (A), mnemonics test (B), errors (C) in juniors (B is before and A1 is immediately after omega-3 therapy)

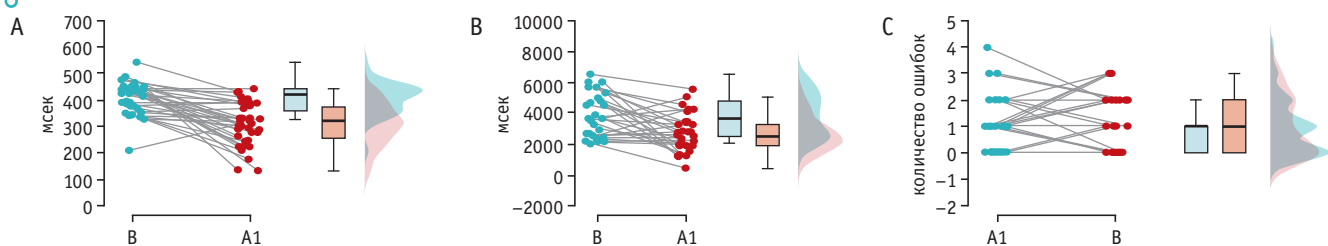
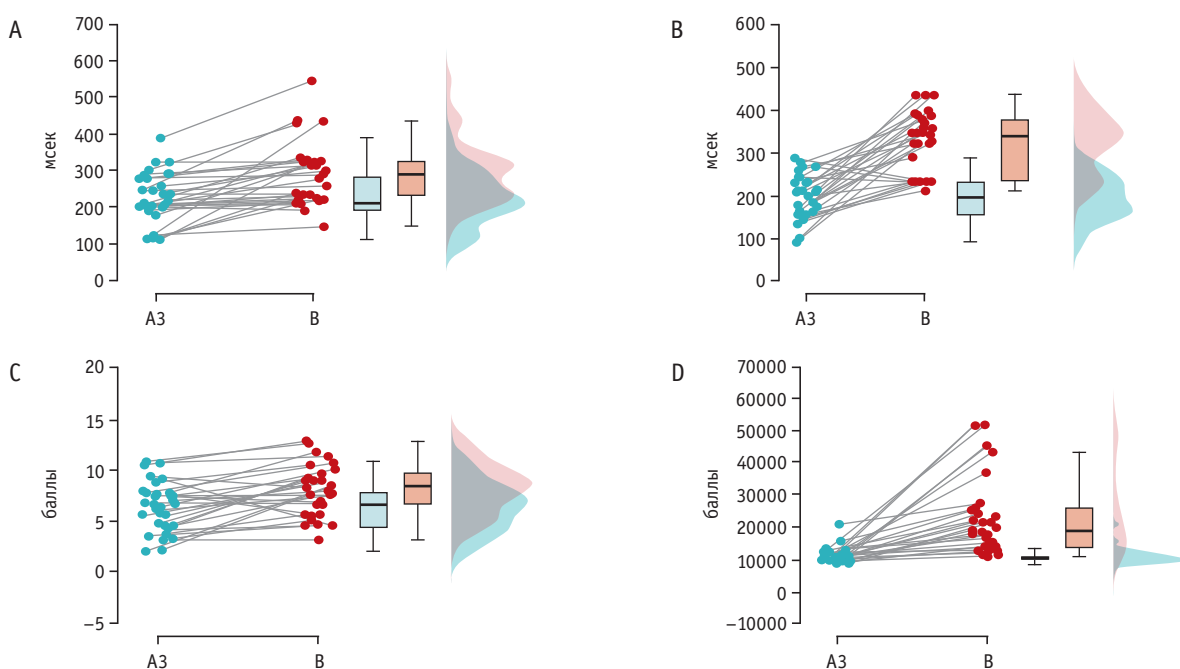


Рис. 9. Показатели простой сенсомоторной реакции (А), сложной сенсомоторной реакции (В), статической координации (С), корректурной пробы (D) в группе старших детей (В — до и А3 — через 2 месяца после курса омега-3)

Fig. 9. Simple sensomotor reaction (A), complex sensomotor reaction (B), static coordination (C), correction task (D) in seniors (B is before and A3 is 2 months after omega-3 therapy)



Переносимость омега-3 оценена врачами, пациентами и их родителями как хорошая. Нежелательные явления при приеме БАД были только у 3 (3,3%) детей в виде разжиженного стула и тошноты в течение 1–2 дней. Состояние нормализовалось при уменьшении дозы и не явилось препятствием для продолжения курса терапии омега-3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На репрезентативном материале результаты наблюдательного клинического исследования показали, что у всех обследованных детей в возрасте от 3 до 17 лет исходно имел место дефицит ПНЖК омега-3, что свидетельствует о недостаточном потреблении и/или высокой потребности в ней детского организма. На фоне приема БАД омега-3 в течение 1 месяца в соответствующих возрасту дозах (согласно инструкции) у детей во всех наблюдаемых возрастных группах повысились основные показатели, отражающие насыщенность организма ПНЖК омега-3 (индекс омега-3, уровни EPA, DHA). Однако достижение целевых значений (> 8% по индексу омега-3) зарегистрировано лишь у некоторых пациентов, что может указывать на недостаточную продолжительность курса ПНЖК омега-3.

Отмечено снижение частоты ОРЗ и более легкое течение острой респираторной патологии у часто болеющих детей на фоне приема омега-3 в течение 2 месяцев после окончания курса.

После месячного курса омега-3 у детей с 3 до 17 лет, по данным ТКС, наблюдалось улучшение показателей мелкой моторики, вербального и визуального восприятия, зрительно-пространственной памяти, объема внимания, некоторое уменьшение тревожности и стабилизация эмоционального фона. Во всех возрастных группах в динамике через 2 месяца после окончания курса приема ПНЖК омега-3 указанные изменения в когнитивной сфере сохранялись на прежнем уровне. Кроме того, показано положительное влияние БАД на процесс засыпания, качество сна, аппетит у наблюдаемых детей.

В проведенном исследовании отмечены хорошая переносимость и отсутствие нежелательных эффектов от приема БАД омега-3, по данным лабораторно-инструментального обследования, по оценке врачей, пациентов и их родителей.

Таким образом, прием БАД омега-3 в течение 1 месяца (в дополнение к рациональному питанию) является безопасным, удобным способом поддержать оптимальную функцию иммунной и нервной систем, что потенциально может снизить риск и последствия инфекций, в том числе ОРЗ, и положительно влияет на высшие когнитивные функции, а также процесс засыпания, качество сна, аппетит у детей 3–17 лет.

Для верификации положительного влияния более длительного курса (> 1 месяца) приема БАД омега-3 необходимы дальнейшие исследования ее эффективности и безопасности.

Благодарности. Авторы статьи благодарят компанию «Тымлатский рыбокомбинат» и ее менеджера Варварину Дарью Константиновну за помощь в выполнении данного исследования.

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, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Хачатрян Л.Г. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Колосова Н.Г. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Касанаве Е.В. — отбор, обследование и наблюдение за пациентами, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Озерская И.В. — отбор, обследование и наблюдение за пациентами, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Лесникова О.А., Исаичкина Т.В., Котар Л.Ф. — отбор, обследование и наблюдение за пациентами; Скальный А.В. — обследование пациентов.

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. — design development, checking the seriousness of the content, writing the text of the manuscript, approving the manuscript for publication; Khachatryan, L.G. — study design development, statistical data processing, manuscript writing, critical content review; Kolosova, N.G. — statistical data processing, writing the text of the manuscript, checking critical content; Kasanave, E.V. — selection, examination and observation of patients, review of publications on the topic of the article, processing, analysis, interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Ozerskaia, I.V. — selection, examination and observation of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Lesnikova, O.A., Isaichkina, T.V., Kotar, L.F. — selection, examination and observation of patients; Skalny, A.V. — examination of patients.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение клинического исследования, окончательный вариант протокола исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, информационные листки детей/родителей и форма информированного согласия ребенка/родителя на участие в исследовании одобрены локальным этическим комитетом ФGAOU Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The conduct of the clinical trial, the final version of the study protocol, the patient's individual registration cards, the child's/parent's information sheets and the child's/parent's informed consent form for participation in the study were approved by the local ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Study participants were informed about the purpose and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data.

Финансирование / Funding source

Клиническое исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Тымлатский рыбокомбинат».
The clinical study was conducted with the financial support of LLC Tymlatsky Fish Processing Factory.

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 ФGAOU 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: 9916-0204. <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Хачатрян Лусине Грачиговна / Khachatryan, L.G. — д. м. н., профессор 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: 4744-2483. <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>. E-mail: ashdin@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна / Kolosova, N.G. — 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: 7467-4229. <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>. E-mail: kolosovan@mail.ru

Касанаве Елена Викторовна / Kasanave, E.V. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5651-2063. <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>. E-mail: lenavs@inbox.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaia, 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. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya@inbox.ru

Лесникова Ольга Александровна / Lesnikova, O.A. — врач-педиатр Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства Клинического центра ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: pahomova_o@rambler.ru

Исаичкина Татьяна Викторовна / Isaichkina, T.V. — врач-педиатр Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства Клинического центра ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: isaich-bel@yandex.ru

Котар Лейла Фатиховна / Kotar, L.F. — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. E-mail: dr.leyla20@yandex.ru

Скальный Анатолий Викторович / Skalny, A.V. — д. м. н., профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, к.2. <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>. E-mail: skalnyy_a_v@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека. *Журнал Сибирского федерального университета. Биология*. 2012;5(4):352–86. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their food sources for humans. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2012;5(4):352–86. (in Russian)
2. McLaverty A., Allott K.A., Berger M., Hester R. et al. Omega-3 fatty acids and neurocognitive ability in young people at ultra-high risk for psychosis. *Early Interv. Psychiatry*. 2021;15(4):874–81. DOI: 10.1111/eip.13025
3. Döpfner M., Dose C., Breuer D., Heintz S. et al. Efficacy of omega-3/omega-6 fatty acids in preschool children at risk of ADHD: a randomized placebo-controlled trial. *J. Atten. Disord.* 2021;25(8):1096–106. DOI: 10.1177/1087054719883023
4. Borasio F., De Cosmi V., D'Orta V., Scaglioni S. et al. Associations between dietary intake, blood levels of omega-3 and omega-6 fatty acids and reading abilities in children. *Biomolecules*. 2023;13(2):368. DOI: 10.3390/biom13020368
5. Sinclair A.J., Wang Y., Li D. What is the evidence for dietary-induced DHA deficiency in human brains? *Nutrients*. 2022;15(1):161. DOI: 10.3390/nu15010161
6. San Mauro Martin I., Sanz Rojo S., González Cosano L., Conty de la Campa R. et al. Impulsiveness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder after an 8-week intervention with the Mediterranean diet and/or omega-3 fatty acids: a randomised clinical trial. *Neurologia (Engl. Ed.)*. 2022;37(7):513–23. DOI: 10.1016/j.nrleng.2019.09.009
7. Калинин С.Ю., Соловьёв Д.О., Аветисян Л.А., Белов Д.А. и др. Распространенность дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. *Вопросы диетологии*. 2018;8(1):11–16. Kalinchenko S.Yu., Solovyov D.O., Avetisyan L.A., Belov D.A. et al. Prevalence of Omega-3 fatty acid deficiency in different age groups. *Nutrition*. 2018;8(1):11–16. (in Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16
8. Singh J.E. Dietary sources of omega-3 fatty acids versus omega-3 fatty acid supplementation effects on cognition and inflammation. *Curr. Nutr. Rep.* 2020;9(3):264–77. DOI: 10.1007/s13668-020-00329-x
9. Feng J., Wang Q., Yang W., Liu J. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorated inflammatory response of mammary epithelial cells and mammary gland induced by lipopolysaccharide. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2021;53(9):1142–53. DOI: 10.1093/abbs/gmab100
10. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C. et al. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*. 2020;12(10):3198. DOI: 10.3390/nu12103198
11. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber et al. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. Washington, DC: National Academy Press; 2005.
12. Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С., Стоногин А.В. и др. Омега-3-индекс эритроцитов как показатель, отражающий содержание полиненасыщенных жирных кислот в миокарде больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(1):18–22. Gawva E.M., Tsaregorodtsev D.A., Mamedov I.S., Stonogin A.V. et al. Omega-3 red blood cell index reflecting content of polyunsaturated fatty acids in myocardium of patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;5(1):18–22. (in Russian)
13. Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В., Каминский И.В. «Когнитивный портрет» детей с задержкой психоречевого развития. *Лечащий врач*. 2022;4(25):19–26. Kaminskaya T.S., Khachatryan L.G., Kasanave E.V., Kaminsky I.V. Cognitive “portrait” of children with mental retardation. *Lechaschi Vrach*. 2022;4(25):19–26. (in Russian). DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.004
14. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А. Вклад Омега-3 в микронутриентную поддержку в период беременности. *Русский медицинский журнал*. 2017;15:1087–91. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A. The role of Omega-3 fatty acids and micro nutrient support in the pregnancy period. *Russian Medical Journal*. 2017;15:1087–91. (in Russian)
15. Gillies D., Leach M.J., Perez Algorta G. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023;4(4):CD007986. DOI: 10.1002/14651858.CD007986.pub3
16. Chang J.P., Su K.P. Nutritional neuroscience as mainstream of psychiatry: the evidence-based treatment guidelines for using omega-3 fatty acids as a new treatment for psychiatric disorders in children and adolescents. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020;18(4):469–83. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.4.469
17. Doaei S., Bourbour F., Teymoori Z., Jafari F. et al. The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2021;27(1):12–18. DOI: 10.5114/pedm.2020.101806

Поступила / Received: 12.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 25.03.24

Особенности качества жизни детей, проживающих в различных социальных условиях

И.Б. Ершова¹, А.А. Лебеденко², А.М. Левчин², А.Г. Роговцова¹✉

¹ ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; Россия, г. Луганск

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить и провести оценку качества жизни детей младшего школьного возраста, проживающих в разных социальных условиях, обусловленных семейным положением, в г. Луганске.

Дизайн. Проспективное когортное нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 222 детей в возрасте 7–10 лет. В зависимости от условий проживания исследуемых были выделены три группы: I группа — 74 ребенка (36 мальчиков и 38 девочек), проживающих в неблагополучных семьях; II группа — 62 ребенка (32 мальчика и 30 девочек), воспитывающихся в детском доме г. Луганска; III группа — 86 детей (40 мальчиков и 46 девочек) из полных, благополучных семей. Для исследования качества жизни детей применялся международный опросник Pediatric Quality of Life Inventory 4.0.

Результаты. Самые низкие показатели качества жизни в аспекте физического функционирования отмечены у детей из неблагополучных семей. Наиболее низкие показатели эмоционального функционирования выявлены у мальчиков, воспитывающихся в детском доме. У воспитанников детского дома баллы социального и школьного функционирования были выше, чем у детей из неблагополучных семей. Самые высокие показатели психосоциального здоровья имели дети, проживающие в благополучных семьях.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости динамического наблюдения детей из социальных групп риска врачами, психологами, социальными работниками. К воспитанию детей, наряду с родителями, должны привлекаться педагоги для создания оптимальных условий их школьной и социальной адаптации.

Ключевые слова: дети, качество жизни, социальные условия.

Для цитирования: Ершова И.Б., Лебеденко А.А., Левчин А.М., Роговцова А.Г. Особенности качества жизни детей, проживающих в различных социальных условиях. Доктор.Ру. 2024;23(3):18–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-18-23

Features of Quality of Life for Children Living in Different Social Conditions

I.B. Ershova¹, A.A. Lebedenko², A.M. Levchin², A.G. Rogovtsova¹✉

¹ "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1g Block of the 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk 291045

² Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 29 Nakhichevansky L., Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

ABSTRACT

Aim. To study and evaluate the quality of life of primary school-age children living in different social conditions due to marital status in Lugansk.

Design. A prospective cohort non-randomized study was conducted.

Materials and methods. A survey of 222 children aged 7–10 years was conducted. Depending on the living conditions of children, 3 groups were identified: group I - 74 children living in dysfunctional families (36 boys and 38 girls); group II - 62 children raised in an orphanage in Lugansk (32 boys and 30 girls) and group III - 86 children from full, prosperous families (40 boys and 46 girls). To study the quality of life of children living and being brought up in various social conditions, the international questionnaire Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 was used.

Results. The study showed that the lowest indicators of quality of life in terms of physical functioning were observed in children from disadvantaged families. In terms of emotional functioning, boys brought up in an orphanage had the lowest rates. The children of the orphanage had higher scores in terms of social functioning and school functioning, compared with children from disadvantaged families. The highest results of psychosocial health were observed in children from prosperous families.

Conclusion. The results of the study indicate the need for dynamic supervision of doctors, psychologists, social workers for children from social risk groups, as well as involving not only parents, but also teachers in the work of education in order to create optimal conditions for school and social adaptation.

Keywords: children, quality of life, social conditions.

For citation: Ershova I.B., Lebedenko A.A., Levchin A.M., Rogovtsova A.G. Features of quality of life for children living in different social conditions. Doctor.Ru. 2024;23(3):18–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-18-23

✉ Роговцова Алена Геннадиевна / Rogovtsova, A.G. — E-mail: alemi.stetsenko.2020@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все больше внимания уделяется вопросам здоровья и развития детей, проживающих в различных социальных условиях. Вследствие многогранности этой проблемы с ней сталкиваются педиатры, психологи, воспитатели, учителя, социальные работники.

Основная масса публикаций, касающихся детей из социальных групп риска, представлена работами психолого-педагогического направления, тогда как исследования медицинских аспектов, затрагивающие заболеваемость, органические и функциональные особенности организма детей из неблагополучных семей, остаются единичными. Крайне мало научных работ, посвященных изучению особенностей изменения показателей качества жизни (КЖ) в разрезе гендерных различий детей в критические возрастные периоды. Одним из критических периодов является младший школьный возраст, очень важный в определении дальнейшей успешности каждого ребенка во всех отношениях.

В многочисленных исследованиях показано, что КЖ входит в число ключевых критериев, отражающих состояние здоровья как населения в целом, так и детей в частности. КЖ ребенка — это интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования ребенка, основанная на его субъективном восприятии и/или субъективном восприятии родителей либо других лиц из его ближайшего окружения [1, 2]. Особый интерес и актуальность представляет изучение КЖ в период изменения образа жизни ребенка, в частности на этапе поступления в школу и адаптации к учебным нагрузкам в начальных классах [3, 4].

Оптимизация здоровья детей начиная с раннего возраста и сохранение его на протяжении всего периода детства являются важными задачами современной педиатрии. Но каким бы многогранным ни был труд педиатров, все их усилия по оптимизации КЖ не принесут желаемого результата без благополучной семейной среды, являющейся основой сохранения и преумножения здоровья ребенка. В настоящее время социальная ситуация характеризуется наличием большого количества неблагополучных, кризисных семей, в которых родители по той или иной причине не в состоянии должным образом выполнять свои обязанности по содержанию и воспитанию детей. Характеристики неблагополучных семей очень разнообразны — это могут быть семьи с плохими жилищно-бытовыми условиями, не отвечающими элементарным санитарно-гигиеническим требованиям, а также семьи, где родители не заботятся о детях, жестоко обращаются с ними, запугивают или бросают детей, оставляя их на попечение других родственников, знакомых, под опекой государства и т. д. Семейное неблагополучие порождает массу проблем в развитии детей, что в дальнейшем сказывается на их здоровье, а в некоторых случаях может представлять угрозу для жизни [5–7].

С учетом того что дети из неблагополучных семей нуждаются в комплексном медицинском, психологическом и социальном сопровождении, **целью исследования** стали изучение и оценка многокомпонентного показателя — качества жизни детей младшего школьного возраста, проживающих в разных социальных условиях, обусловленных семейным положением, в г. Луганске.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования КЖ детей, проживающих и воспитывающихся в различных социальных условиях, проведено анкетирование 222 детей в возрасте 7–10 лет. В зависимости

от условий проживания дети были разделены на три группы: *I группа* — 74 ребенка, проживающих в неблагополучных семьях (36 мальчиков и 38 девочек); *II группа* — 62 ребенка, воспитывающихся в детском доме г. Луганска (32 мальчика и 30 девочек); *III группа* — 86 детей из полных, благополучных семей (40 мальчиков и 46 девочек).

Перед проведением опроса родители (воспитатели) и дети подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Как родителям, так и детям предварительно подробно объяснялись детали проведения исследования, его цели и задачи. Обязательными условиями являлись соблюдение этических и деонтологических правил и конфиденциальность информации при работе с детьми и родителями.

При анкетировании применялся международный опросник Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 [8]. Выбор данного инструмента для обследования был обусловлен адаптированностью к соответствующему детскому возрасту, возможностью исследовать различные аспекты функционирования детей.

Опросник включает 23 вопроса, которые затрагивают отношения детей с окружающими людьми и сверстниками, повседневную деятельность, состояние эмоциональной сферы, успеваемость в школе. Вопросы сгруппированы по четырем шкалам: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ) и ролевое (школьное) функционирование (ШФ). Три последние шкалы формируют показатель психосоциального здоровья (ПСЗ), а на основании результатов всех шкал рассчитывается общий балл.

Для ответов была использована 5-балльная шкала Ликерта, количество баллов варьировало от 0 («никогда нет проблем») до 4 («почти всегда трудно»). Полученные ответы подвергались процедуре перекодирования по разработанному авторами алгоритму в 100-балльной системе. Уровень КЖ находится в прямой зависимости от набранных баллов.

Опросник прошел мультицентровые исследования в разных странах мира и доказал свою высокую информативность и чувствительность, что говорит о его надежности и достоверности для оценки КЖ детей. Комплексная оценка показателей КЖ по различным шкалам позволяет выявить проблемные сферы жизнедеятельности ребенка, которые могут привести к формированию низкого уровня КЖ.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика, представлена в виде абсолютного количества лиц в группе (n), среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). За критический уровень статистической значимости принимали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ разных аспектов КЖ исследуемых групп детей представлен в *таблице 1*.

Самый низкий уровень ФФ зарегистрирован у детей, проживающих в неблагополучных семьях (*рис. 1*).

На момент старта школьного обучения дети из исследуемых групп имели сопоставимые показатели ФФ, в дальнейшем динамика показателей различалась в зависимости от принадлежности детей к той или иной группе. Во втором классе был установлен рост значений ФФ у воспитанников детского дома, что обусловило статистически значимую разницу ($p < 0,05$) с результатами детей, проживающих в неблагополучных семьях. В третьем классе, наряду с продолжавшейся оптимизацией ФФ у воспитанников детского дома,

Таблица 1. Показатели качества жизни детей в возрасте 7–10 лет, проживающих в различных социальных условиях, баллы

Table 1. Quality of life of children aged 7 to 10 years old living in various social conditions, points

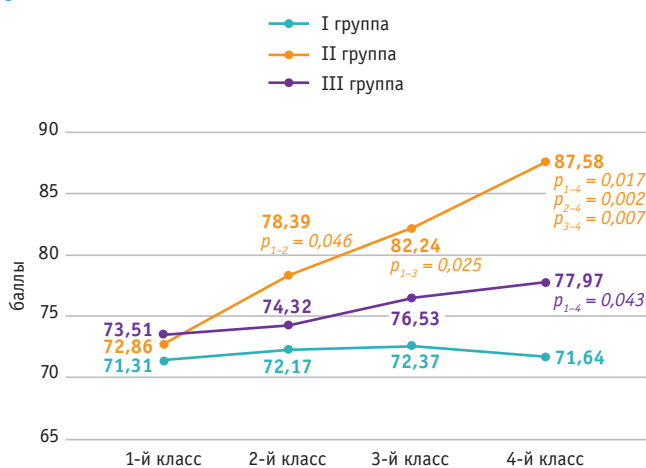
Аспекты качества жизни	I группа (n = 74)	II группа (n = 62)	III группа (n = 86)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Физическое функционирование	72,34 ± 22,16	80,27 ± 20,28	75,48 ± 14,80	< 0,05	ns	< 0,05
Эмоциональное функционирование	68,33 ± 37,7	65,93 ± 40,79	81,48 ± 48,05	ns	< 0,05	< 0,01
Социальное функционирование	73,28 ± 45,81	83,32 ± 15,59	89,26 ± 49,27	< 0,05	< 0,01	< 0,05
Школьное функционирование	71,14 ± 43,66	76,56 ± 25,73	86,37 ± 47,06	< 0,05	< 0,01	< 0,05
Психосоциальное здоровье	70,56 ± 43,29	75,36 ± 27,02	85,66 ± 46,66	ns	< 0,01	< 0,05
Общий балл	71,32 ± 33,91	75,60 ± 22,27	83,15 ± 36,55	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. В таблице 1 и далее ns — статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Note. In table 1 and further, ns means statistically non-significant differences.

Рис. 1. Физическое функционирование детей исследуемых групп, баллы

Fig. 1. Physical functioning of children from the study groups, points



1-й класс	2-й класс	3-й класс	4-й класс
p_{I-II} : ns	p_{I-II} : 0,035	p_{I-II} : 0,036	p_{I-II} : 0,036
p_{I-III} : ns	p_{I-III} : ns	p_{I-III} : 0,034	p_{I-III} : 0,035
p_{II-III} : ns	p_{II-III} : ns	p_{II-III} : 0,012	p_{II-III} : 0,016

наблюдалось повышение уровня ФФ и у детей, проживающих в благополучных семьях, что определило статистически значимую разницу ($p < 0,05$) с показателями детей из неблагополучных семей. В четвертом классе самые высокие результаты были установлены у воспитанников детского дома (см. рис. 1).

Нами установлено, что 43,2% ($n = 32$) детей из неблагополучных семей чаще других пропускали уроки физкультуры в связи с плохим самочувствием, предъявляли жалобы на трудности в спортивных играх, при выполнении физических упражнений, в реализации домашних обязанностей. Только 16,2% ($n = 12$) детей этой группы посещали спортивные секции.

Дети, проживающие в благополучных семьях, также имели низкие результаты в аспекте ФФ. Отвечая на вопрос о том, как они проводят свободное время, 51,2% ($n = 44$) детей отметили, что предпочитают игры в гаджетах. Установлено, что дети из благополучных семей мало времени пребывают

на свежем воздухе, «только когда идут в школу / со школы / на дополнительные занятия».

У детей, которые воспитываются в детском доме, в сравнении с детьми из благополучных семей, наблюдались более высокие показатели ФФ. Повышение ФФ у воспитанников детского дома связано с оптимизацией условий проживания, сбалансированным рационом питания, соблюдением распорядка дня, введением в режим дня утренней гимнастики и прогулок на свежем воздухе. Рационально подобранная по возрасту ребенка физическая активность имела место не только на уроках физкультуры в школе, но и на занятиях спортивных секций, которые посещали дети. Физическое развитие ребенка в младшем школьном возрасте расширяет адаптационный потенциал ребенка к новым условиям его жизни, а также является неотъемлемой частью образовательного процесса и главным фактором сохранения здоровья учеников.

Не менее важным аспектом КЖ детей является ЭФ. Самый высокий уровень ЭФ зарегистрирован нами у детей из благополучных семей. При этом у младших школьников из неблагополучных семей значения ЭФ были ниже на 13,15 балла ($p = 0,036$), а у институционализированных детей — на 15,55 балла ($p = 0,007$).

Воспитанники детского дома и дети, проживающие в неблагополучных семьях, выбирали варианты ответов «часто» и «почти всегда» при заполнении таких критериев, как «Я плохо спал(а)», «Я переживал(а) о том, что может со мной случиться». Более детальный опрос позволил выявить, что причины плохого настроения в этих группах различались. Так, если у детей, проживающих в детском доме, наблюдалась тоска по дому, родителям, любимым животным, то у ребят, находящихся в неблагополучных семьях, преобладали переживания из-за холодности родителей, отсутствие детских игр и игрушек в доме, нехватка еды, страх незаслуженного наказания. Среда, характеризующая неблагополучную семью, оказывает отрицательное и разрушительное влияние на формирование личности ребенка и его эмоционального состояния. Семейные конфликты часто провоцируют у ребенка внутриличностные проблемы: эмоциональную нестабильность, неуверенность в себе и тревожность. Проявляются такие черты, как чувство незащищенности, приводящее к патологическому страху, существует постоянное напряжение, беспокоят кошмарные сны. Зачастую дети из неблагополучных семей замкнуты в себе, что создает трудности в общении со сверстниками и обуславливает отстраненность в детском коллективе.

Самый низкий уровень СФ выявлен у детей из неблагополучных семей. В этой группе он был на 15,98 балла ниже, чем у младших школьников из благополучных семей ($p = 0,005$). Социализация ребенка из деструктивной семьи подвержена деформации, поскольку в таких семьях имеет место эмоциональная отверженность детей со стороны родителей (недостаточная забота, неправильный уход и питание, физическое насилие, игнорирование душевного мира и переживаний), в результате чего ребенок испытывает чувство неадекватности, стыд за себя и родителей перед окружающими, страх и боль за свое настоящее и будущее. Среди неблагополучных семей наиболее распространенными являются те, в которых один или несколько членов зависимы от употребления психоактивных веществ, прежде всего алкоголя и наркотиков. Все эти факторы влекут за собой резко сниженную социальную активность ребенка.

Более высокие показатели СФ отмечались у институализированных детей: разница их с детьми из неблагополучных семей составила 10,04 балла ($p = 0,036$). На наш взгляд, лучшие результаты у воспитанников детского дома обусловлены тем, что в школе такие дети держатся вместе и это придает им уверенности в себе.

В разрезе ШФ дети, проживающие в детском доме, также имели более высокие баллы, чем дети из неблагополучных семей: ШФ детей во II группе было на 5,42 балла выше, чем в I группе ($p = 0,048$). Данные результаты объясняются вовлеченностью педагогов, взаимодействующих с детьми в детском доме, в учебный процесс и помощью, которую воспитатели оказывают детям в преодолении трудностей при выполнении домашнего задания. Кроме того, в детском доме дети постоянно находятся в коллективе, где педагогические работники нацелены и готовы участвовать в социально ориентированном процессе, что непременно содействует социализации детей, оставшихся без попечения родителей. С учетом высокого профессионализма сотрудников детского дома создаются педагогические и социально-психологические условия для обеспечения психологического комфорта в детском коллективе, и это позволяет рационализировать навыки социализации ребенка младшего школьного возраста.

При исследовании ШФ детей из разных социальных групп установлено, что дети из неблагополучных семей часто бывают невнимательны на уроках, испытывают затруднения при выполнении школьных заданий и часто пропускают занятия в школе. В сравнении со сверстниками из благополучных семей дети, воспитывающиеся в неблагополучных семьях, имеют более низкую успеваемость. ШФ таких детей характеризуется замедленным темпом психического созревания, низким уровнем или пограничными формами интеллектуального развития, бедным мышлением и воображением, поздним формированием навыков саморегуляции и правильного поведения. Все это в сочетании с раздражительностью, вспышками гнева, агрессией, обидчивостью замедляет адаптацию детского организма к школьной среде, провоцирует и усугубляет конфликты со сверстниками. Кроме того, у большинства детей, проживающих в неблагополучных семьях, преобладают такие особенности личности, как нетерпимость, конфликтность, низкая самооценка, отсутствие стремления к достижениям, — эти факторы также негативно воздействуют на восприятие учебного материала и заинтересованность ребенка в учебе.

Дисгармоничность аспектов КЖ у детей из групп социального риска сопровождается снижением ПСЗ и обще-

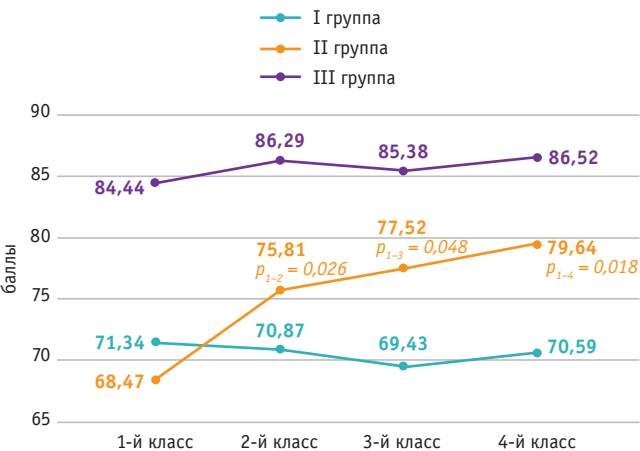
го балла КЖ у преобладающего числа таких школьников. Комплексный анализ ПСЗ показал, что самые высокие его значения имели дети, воспитывающиеся в благополучных семьях (85,66 балла). Показатели детей из неблагополучных семей были ниже, чем у детей из полных благополучных семей, на 15,10 балла ($p = 0,009$). Результаты детей, воспитывающихся в детском доме, также были статистически значимо ниже, чем у детей, проживающих в благополучных семьях, разница составила 10,30 балла ($p = 0,034$).

При более детальном анализе поступательного изменения ПСЗ установлено, что в первом классе низкие показатели имели дети из неблагополучных семей и дети, у которых начало школьного обучения совпало с поступлением в детский дом. Во втором классе был выявлен рост уровня ПСЗ у детей II группы с достижением статистически значимой разницы ($p < 0,05$) со значением I группы. К четвертому классу наблюдался постепенный рост показателя ПСЗ у детей, воспитывающихся в детском доме, и в четвертом классе результаты детей II группы были на 9,05 балла выше значения детей I группы ($p < 0,05$). Дети, проживающие в благополучных семьях, имели статистически значимо высокие результаты на протяжении всего исследуемого периода (рис. 2).

Разброс показателей КЖ детей, проживающих в различных социальных условиях, является отражением и подтверждением влияния гармоничного микроклимата семьи и рациональной поведенческой активности ребенка на здоровье детей в целом и уровни их физического и психического функционирования в частности.

Результаты проведенной работы согласуются с данными многочисленных исследований, которые свидетельствуют, что низкий уровень материального благосостояния семьи, социальное неравенство, нарушенный психологический климат семьи (межличностные конфликты, дефектные отношения) оказывают влияние на физическое, эмоциональное, социальное и школьное благополучие ребенка в младшем школьном возрасте [9–13].

Рис. 2. Психосоциальное здоровье детей исследуемых групп, баллы
Fig. 2. Psychological and social health of children from the study groups, points



1-й класс	2-й класс	3-й класс	4-й класс
p_{I-II} : ns	$p_{I-II} = 0,042$	$p_{I-II} = 0,036$	$p_{I-II} = 0,049$
$p_{I-III} = 0,036$	$p_{I-III} = 0,035$	$p_{I-III} = 0,023$	$p_{I-III} = 0,035$
$p_{II-III} = 0,021$	$p_{II-III} = 0,036$	$p_{II-III} = 0,026$	$p_{II-III} = 0,037$

Таблица 2. Показатели качества жизни детей в возрасте 7–10 лет в различных социальных группах с учетом половой принадлежности, баллы

Table 2. Quality of life of children aged 7 to 10 years old living in various social conditions, taking into account their sexual identity

Аспекты качества жизни	Пол	I группа (n = 74)	P _{м-д}	II группа (n = 62)	P _{м-д}	III группа (n = 86)	P _{м-д}	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Физическое функционирование	м	76,66 ± 6,16	< 0,05	84,38 ± 9,00	< 0,05	78,81 ± 6,64	< 0,05	< 0,05	ns	< 0,05
	д	68,42 ± 10,69		76,16 ± 4,75		72,15 ± 11,53		< 0,05	ns	ns
Эмоциональное функционирование	м	71,12 ± 26,32	< 0,05	63,35 ± 45,25	< 0,05	80,89 ± 28,37	ns	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	д	65,54 ± 45,67		68,51 ± 33,21		82,07 ± 49,22		ns	< 0,05	< 0,05
Социальное функционирование	м	69,26 ± 44,55	< 0,05	79,86 ± 16,13	< 0,05	86,30 ± 48,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	д	77,30 ± 45,49		86,78 ± 11,10		92,22 ± 49,04		< 0,05	< 0,05	< 0,05
Школьное функционирование	м	68,07 ± 45,24	< 0,05	72,54 ± 27,31	< 0,05	83,25 ± 48,76	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	д	74,21 ± 46,35		80,58 ± 23,37		89,49 ± 49,97		< 0,05	< 0,05	< 0,05
Психосоциальное здоровье	м	69,48 ± 41,02	ns	71,92 ± 30,33	< 0,05	83,48 ± 44,23	ns	ns	< 0,05	< 0,05
	д	72,35 ± 44,66		78,62 ± 25,97		87,93 ± 48,14		< 0,05	< 0,05	< 0,05
Общий балл	м	71,28 ± 31,62	ns	74,03 ± 25,00	ns	82,31 ± 34,08	ns	ns	< 0,05	< 0,05
	д	71,37 ± 36,15		77,17 ± 19,49		83,98 ± 38,96		< 0,05	< 0,05	< 0,05

Следующий этап исследования был направлен на изучение показателей КЖ у мальчиков и девочек, проживающих в различных социальных условиях (табл. 2).

Установлено, что во всех сравниваемых группах мальчики лучше справляются с физическими задачами: показатели ФФ у мальчиков превышали показатели девочек на 7–8 баллов ($p < 0,05$).

При анализе ЭФ у мальчиков из неблагополучных семей установлены более высокие результаты, чем у девочек ($p < 0,05$). Среди воспитанников детского дома значения ЭФ у девочек были на 5 баллов выше, чем у мальчиков ($p < 0,05$). Гендерных различий по показателю ЭФ у детей, которые проживают в благополучных семьях, не выявлено.

СФ во всех исследуемых группах оказалось статистически значимо выше ($p < 0,05$) у девочек. В I группе результаты мальчиков были ниже на 8 баллов. Девочки, воспитывающиеся в детском доме, имели показатель СФ на 7 баллов выше, чем у мальчиков, а у девочек, которые проживают в благополучных семьях, он превысил значение мальчиков на 6 баллов.

Мониторинг данных ШФ определил, что во всех сравниваемых группах значения девочек были на 6–8 баллов выше показателей мальчиков ($p < 0,05$).

Изучение ПСЗ показало, что статистически значимые различия между девочками и мальчиками имели место только во II группе. Результаты девочек были на 6,7 балла выше, чем у мальчиков.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Самые низкие показатели КЖ в аспекте ФФ имеют дети из неблагополучных семей. В ходе гендерного анализа более низкие баллы ФФ были установлены нами среди девочек этой группы.

2. Самые низкие показатели ЭФ имеют мальчики, воспитывающиеся в детском доме.

3. Воспитанники детского дома демонстрируют более высокие баллы СФ и ШФ в сравнении с детьми из неблагополучных семей.

4. Самые высокие результаты ПСЗ наблюдаются у детей из благополучных семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования подтвердили, что удовлетворительные семейные и социально-гигиенические условия, доброжелательное микроокружение оказывают положительное воздействие на детей раннего школьного возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости динамического наблюдения детей из социальных групп риска врачами, психологами, социальными работниками, а также о важности привлечения к воспитанию детей не только родителей, но и педагогов для создания оптимальных условий их школьной и социальной адаптации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ершова И.Б. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лебеденко А.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Левчин А.М. — отбор детей для исследования, обзор публикаций по теме статьи; Роговцова А.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ershova, I.B. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Lebedenko, A.A. — thematic publications reviewing, text of the article; Levchin, A.M. — children selection for study, thematic publications reviewing; Rogovtsova, A.G. — clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical processing, text of the article.

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 state that there was no external funding for the study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии детей и их законных представителей.
The study was conducted subject to voluntary informed consent of children and their legal representatives.

Об авторах / About the authors

Ершова Ирина Борисовна / Ershova, I.B. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций медицинского факультета по специальности «Педиатрия» ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России. 291045, Россия, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г. eLIBRARY.RU SPIN: 3764-3550. <https://orcid.org/0000-0002-6662-5500>. E-mail: irina-ershova@mail.ru
Лебеденко Александр Анатольевич / Lebedenko, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону. пер. Нахичеванский, д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 5493-6114. <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>. E-mail: Lebedenko_AA@rostgmu.ru
Левчин Артем Михайлович / Levchin, A.M. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону. пер. Нахичеванский, д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 9001-3886. <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>. E-mail: temalg@mail.ru
Роговцова Алёна Геннадиевна / Rogovtsova, A.G. — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций медицинского факультета по специальности «Педиатрия» ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России. 291045, Россия, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г. eLIBRARY.RU SPIN: 5831-3821. <https://orcid.org/0000-0003-3432-1171>. E-mail: alemi.stetsenko.2020@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бурханова С.В., Кром И.Л. Качество жизни как инструмент оценки здоровья детей. *Наука и современность*. 2010;6(10):223–7. *Burkhanova S.V., Krom I.L. Quality of life as a tool for children health assessment. Nauka i sovremennost'. 2010;6(10):223–7. (in Russian).*
- Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей. *Российский педиатрический журнал*. 2007;5:54–5. *Al'bitskii V.Yu., Vinyarskaya I.V. Possible use of quality-of-life criteria for assessment of children health. The Russian Pediatric Journal. 2007;5:54–5. (in Russian).*
- Красникова Т.В. Адаптация младших школьников к школе: факторы, уровни, показатели, этапы. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;68(2):434–7. *Krasnikova T.V. Adaptation of junior schoolchildren to school: factors, levels, indicators, stages. Problemy Sovremennogo Pedagogicheskogo Obrazovaniya. 2020;68(2):434–7. (in Russian).*
- Матвеева О.Н. О социализации младших школьников в современных условиях. *Известия Пензенского государственного педагогического университета имени В.Г. Белинского. Общественные науки*. 2010;16(20):151–7. *Matveeva O.N. Socialisation of younger schoolchild in the present context. Bulletin of V. G. Belinskiy Penza State Pedagogic University. 2010;16(20):151–7. (in Russian).*
- Сулейманова Р.В., Ермилова Н.Ш. Социализация детей из неблагополучных семей. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2021;10(3):264–6. *Suleymanova R.V., Ermilova N.S. Socialization of children from disadvantaged families. Azimuth of scientific research: pedagogy and psychology. 2021;10(3):264–6. (in Russian). DOI: 10.26140/anip-2021-1003-0066*
- Башкатова Е.В. Специфика социализации детей из неблагополучных семей. *Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения*. 2011;20:113–7. *Bashkatova E.V. Peculiarities of socialisation of children from troubled homes. Psihologiya i pedagogika: metodika i problemy prakticheskogo primeneniya. 2011;20:113–7. (in Russian).*
- Тагиров А.Х., Трофимова Е.В. Особенности социализации ребенка из неблагополучной семьи. *Discovery Science Research: Материалы III Международной научно-практической конференции*. 2020:60–56. *Tagirov A.H., Trofimova E.V. Features of socialization of a child from a dysfunctional family. Discovery Science Research: Materials of the III International Scientific and Practical Conference. 2020:60–56. (in Russian).*
- Varni J.W., Seid M., Knight T.S., Uzark K. et al. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J. Behav. Med.* 2002;25(2):175–93. DOI: 10.1023/a:1014836921812
- Кафарова К.З., Гетаева И.С., Косумхажиева М.А. Влияние неблагополучных семей на психологическое здоровье детей. *Вестник медицинского института*. 2022;2(22):83–90. *Kafarova K.Z., Getaeva I.S., Kosumkhazhieva M.A. Unfavourable families influence on the children psychological health. Bulletin of the Medical Institute. 2022;2(22):83–90. (in Russian). DOI: 10.36684/med-2022-22-2-83-90*
- Гулиева Н.Р., Мамедова Р.Ю., Мамедова Н.Ю., Караханова М.С. Оценка психического и соматического здоровья детей и подростков из неблагополучных семей. *National Journal of Neurology*. 2019;1(15):76–80. *Guliyeva N.R., Mammadova R.Yu., Mammadova N.Yu., Karakhanova M.S. Assessment of mental and somatic health of children and adolescents from disadvantaged families. National Journal of Neurology. 2019;1(15):76–80. (in Russian). DOI: 10.28942/nnj.v1i15.271*
- Тюлина И.И. Влияние семейного неблагополучия на психологическое и социальное здоровье детей. *Физическая культура, спорт и здоровье*. 2023;2:74–6. *Tyulina I.I. The impact of troubled family on mental and social well-being of children. Fizicheskaya kul'tura, sport i zdorov'e. 2023;2:74–6. (in Russian).*
- Базарова Е.Б. Семейное неблагополучие как социально-психологическая проблема. *Практическая психология: вызовы и риски современного общества*. 2020:39–41. *Bazarova E.B. A troubled family as a social and psychological problem. Prakticheskaya psihologiya: vyzovy i riski sovremennogo obshchestva. 2020:39–41. (in Russian).*
- Быстрова Н.В., Хижная А.В., Сундеева М.О. Семейное неблагополучие как психолого-педагогическая проблема. *Карельский научный журнал*. 2018;7(1):16–9. *Bystrova N.V., Khizhnaya A.V., Sundeeva M.O. Family improvement as psychological and pedagogical problem. Karelian scientific journal. 2018;7(1):16–9. (in Russian).* 

Поступила / Received: 01.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2023

Роль генетически детерминированного дефицита лектинового пути активации комплемента при хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей

С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова ✉, Н.Н. Горбачева

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 связи 6 полиморфных регионов гена маннозосвязывающего лектина (*MBL2*) (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), 2 регионов гена Л-фиколина (*FCN2*) (rs7851696, rs17549193) и 1 региона гена маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) (rs72550870) с *Helicobacter pylori*-инфицированностью и выраженностью нейтрофильного воспаления в слизистой желудка у детей с рецидивирующими болями в животе.

Дизайн. Генетическое ассоциативное исследование однонуклеотидных полиморфизмов типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Обследовано 96 подростков в возрасте 12–17 лет с рецидивирующей абдоминальной болью. Обследование включало сбор анамнеза, общеклинические методы и фиброгастроскопию с биопсией слизистой оболочки желудка. Биоптаты фиксировали и обрабатывали для оценки нейтрофильной инфильтрации и наличия *H. pylori*. Результаты интерпретировали согласно Сиднейской системе классификации хронического гастрита. Генотипирование аллельных вариантов генов осуществлено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (*MBL2*, *MASP2*), а также с помощью рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома (*MBL2*, *FCN2*).

Результаты. Высокая степень колонизации *H. pylori* ассоциировалась с высокой частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 гена *MBL2* и со снижением доли MBL-высокоэкспрессирующих генотипов. Носительство аллеля Q участка rs7095891 гена *MBL2* ассоциировалось с менее выраженной нейтрофильной инфильтрацией, а высокая частота аллеля T полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2* — с выраженным нейтрофильным воспалением слизистой оболочки желудка. В распределении генотипов *MASP2* различий не установлено.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что генетические дефекты продукции MBL и фиколина-2 могут способствовать формированию хронического хеликобактериоза у детей и более выраженному воспалению слизистой оболочки желудка. Дальнейшее изучение роли этих белков представляется перспективным для определения новых подходов к терапии и профилактике осложнений инфекции *H. pylori* у детей.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, маннозосвязывающий лектин, фиколин, MASP, полиморфизм генов.

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Роль генетически детерминированного дефицита лектинового пути активации комплемента при хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Доктор.Ру. 2024;23(3):24–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-24-31

The Role of Genetically Determined Deficiency of the Lectin Pathway of Complement Activation in Chronic *Helicobacter pylori* Among Children

S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova ✉, N.N. Gorbacheva

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

ABSTRACT

Aim. To study the association of six polymorphic regions of *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), two regions of *FCN2* (rs7851696, rs17549193) and one region of *MASP2* (rs72550870) with *Helicobacter pylori* infection and the severity of neutrophilic inflammation in gastric mucosa among children with recurrent abdominal pain.

Design. Genetic association study of single nucleotide polymorphisms, case — control type.

Materials and methods. 96 adolescents aged 12–17 years with recurrent abdominal pain were examined. Medical history, general clinical methods and fibrogastrosocopy with a biopsy of the gastric mucosa were included in the medical testing. Biopsy samples were recorded and processed to assess the neutrophil infiltration and the presence of *H. pylori*. The results were interpreted according to the Sydney System of Gastritis Classification. Genotyping of allelic gene variants was carried out using real-time polymerase chain reaction (*MBL2*, *MASP2*), as well as the restriction analysis of amplification products of specific genome regions (*MBL2*, *FCN2*).

Results. A high rate of *H. pylori* colonization was associated with a high frequency of the L allele of the rs11003125 gene polymorphism of the *MBL2* gene and with a decrease in the proportion of high MBL — expressing genotypes. Carriage of the Q allele of the rs7095891 gene polymorphism of the *MBL2* gene was associated with less pronounced neutrophilic infiltration, and a high frequency of the T allele of the rs7851696 gene polymorphism of the *FCN2* gene was associated with severe neutrophilic inflammation in gastric mucosa. No differences in the distribution of *MASP2* genotypes were found.

Conclusion. The results obtained suggest that genetic defects in the production of MBL and ficolin-2 may cause chronic helicobacteriosis in children and more severe inflammation of gastric mucosa. Further study of these proteins seems to be promising for new approaches to the treatment and prevention of *H. pylori* complications in children to be identified.

Keywords: *Helicobacter pylori*, mannose-binding lectin, ficolin, MASP, gene polymorphism.

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

For citation: Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. The role of genetically determined deficiency of the lectin pathway of complement activation in chronic *Helicobacter pylori* among children. Doctor.Ru. 2024;23(3):24–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-24-31

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций человека. Несмотря на то что заражение происходит обычно в детском возрасте, клинические проявления чаще развиваются у взрослых. Тем не менее *H. pylori*-ассоциированные заболевания, такие как хронический гастрит и язвенная болезнь, встречаются и у детей [1, 2]. Особенности течения инфекции *H. pylori* у детей изучены недостаточно. С одной стороны, высокая колонизационная активность *H. pylori* в детском возрасте может приводить к более тяжелым последствиям инфекции в будущем; с другой стороны, активный иммунный ответ и быстрая регенерация слизистой оболочки у детей могут ограничивать повреждение тканей желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Актуальными задачами являются изучение механизмов хронической персистенции *H. pylori* у детей, поиск новых диагностических подходов, а также оптимизация схем эрадикационной терапии с учетом врожденных и приобретенных особенностей иммунного реагирования [3].

Врожденный иммунитет является первой линией защиты от вторжения патогенов и играет важнейшую роль в иммунной системе. Он отвечает за распознавание и реакцию на патогены с помощью паттерн-распознающих рецепторов и активацию воспалительных путей, способствующих элиминации патогенов и поврежденных клеток хозяина. Коллектины (mannose-binding lectin (MBL), печеночный и почечный коллектины) и фиколины являются уникальными паттерн-распознающими рецепторами, которые способны образовывать комплексы с углеводными компонентами патогенов и поврежденных клеток хозяина [4–6]. Эти комплексы вместе со специфическими маннозосвязывающими лектин-ассоциированными сериновыми протеазами (mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP) активируют систему комплемента и вызывают воспалительную реакцию, что приводит к элиминации патогенов и поврежденных клеток путем фагоцитоза. Этот путь активации комплемента называется лектиновым, в отличие от двух других путей — классического и альтернативного.

MBL представляет собой наиболее изученный паттерн-распознающий рецептор С-типа, состоящий из нескольких субъединиц и склонный к олигомеризации в димеры, тримеры и тетрамеры. Свойства олигомеризации генетически детерминированы и критически повышают активность MBL в отношении связывания бактериальных полисахаридов и активации комплемента [7]. Известно, что доминантные мутации в экзоне 1 гена *MBL2*, расположенного на хромосоме 10 (10q21.1), приводят к нарушению способности MBL к олигомеризации и, соответственно, к снижению концентрации и функциональной активности в плазме крови. К аналогичным последствиям приводят мутации в кодонах 52 (rs5030737; A/D), 54 (rs1800450; A/B) и 57 (rs1800451; A/C). Аллели, содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57, обозначены как D, B и C соответственно, в отличие от аллеля дикого типа (A). Мутации D, B и C принято объединять под общим обозначением «O» в связи с однотипными физиологическими последствиями. Помимо кодирующих мутаций в экзоне 1, на иммунологическую функцию MBL влияют и промоторные мутации гена: диморфизмы в локусах rs11003125 (H/L)

и rs7096206 (Y/X) модулируют транскрипционную активность, тем самым существенно влияя на концентрацию MBL в плазме крови ($H > L$ и $Y > X$) [7]. Установлено, что гаплотип HY ассоциирован с самой высокой концентрацией MBL в плазме крови, гаплотип LY — со средней, а LX — с низкой. Кроме того, обнаружен диморфизм в некодирующей области экзона 1 (rs7095891; P/Q).

У человека описаны три вида фиколинов: ficolin-1 (М-фиколин), ficolin-2 (L-фиколин) и ficolin-3 (Н-фиколин). Фиколин-1 вырабатывается только в определенных тканях, таких как легкие, моноциты и селезенка, и имеет очень низкую концентрацию в крови. Фиколин-2 производится в печени и циркулирует в крови, а фиколин-3 экспрессируется в печени и легких и имеет наибольшую концентрацию в крови. Описаны различные полиморфизмы генов фиколинов [6], но они не оказывают такого сильного влияния на концентрацию фиколинов в крови, как полиморфизмы гена *MBL2*.

Одним из важных участников процесса активации комплемента через лектиновый путь является семейство MASPs, в котором выделены 3 протеазы (MASP-1, MASP-2, MASP-3) и 2 родственных неферментативных белка (МАр19 и МАр44). Специфический фермент, способный активировать как MBL, так и фиколины, — это протеаза 2-го типа, известная как MASP-2. Ген *MASP2* расположен на хромосоме 1p36 и кодирует 2 белка: MASP-2 и МАр19. Одной из наиболее значимых мутаций *MASP2* является замена аспарагиновой кислоты на глицин (rs72550870), которая приводит к потере способности белка активировать комплемент из-за невозможности формирования комплексов с лектинами, включая MBL. Если мутация rs72550870 находится в гомозиготном состоянии (GG), то это может привести к врожденному дефициту MASP-2, который характеризуется полным отсутствием активности протеазы в крови [8, 9].

Роль различных факторов врожденного иммунитета при *H. pylori*-инфекции широко обсуждается [10]. Основные исследования связи хронической *H. pylori*-инфекции с лектиновым путем активации комплемента ранее были сконцентрированы на изучении роли MBL. Получены довольно противоречивые результаты [11–15], что, вероятно, связано с узким спектром исследованных полиморфизмов и невозможностью рассчитать частоты высоко- и низкопродуцирующих *MBL2*-гаплотипов. К тому же, насколько нам известно, связь полиморфизмов других важных генов лектинового пути активации комплемента — *FCN2* и *MASP2* — с гистологическими особенностями *H. pylori*-инфекции изучена не была.

Целью исследования было изучение связи 6 полиморфных регионов гена *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), 2 регионов гена *FCN2* (rs7851696, rs17549193) и 1 региона гена *MASP2* (rs72550870) с *H. pylori*-инфицированностью и выраженностью нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке желудка у детей с рецидивирующими болями в животе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гастроэнтерологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН было обследовано 96 подростков-европеоидов в возрасте 12–17 лет, которые предъявляли жалобы на рецидивирующую абдоминальную боль. В рамках

обследования были проведены сбор анамнеза, фиброгастро-скопия, использованы общеклинические методы обследования. Биопсии слизистой оболочки желудка были получены во время фиброгастродуоденоскопии из антрума и тела желудка. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном буферизованном формалине и затем обрабатывали стандартным методом, включая дегидратацию, формировали парафиновые блоки, делали срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки нейтрофильной инфильтрации и по методу Гимза для детекции *H. pylori*. Подсчитывали число микроорганизмов в поле зрения при увеличении 400. Результаты интерпретировали согласно Сиднейской системе [16]: I степень обсеменения — единичные бактерии; II степень — умеренное количество; III степень — обильная бактериальная колонизация. Для оценки выраженности нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки подсчитывали число нейтрофилов в поле зрения при увеличении 400. Результаты также интерпретировали согласно Сиднейской системе: I степень — нейтрофилы встречаются единично; II степень — умеренная инфильтрация; III степень — выраженная инфильтрация.

Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из цельной крови с использованием набора «DIAtom DNAPrep100» (ООО «Изоген»). Генотипирование двух полиморфизмов rs1800450 и rs1800451 гена *MBL2* и полиморфизмов rs7851696 и rs17549193 гена *FCN2* произведено с помощью рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома. Фрагмент из 349 bp гена *MBL2* был амплифицирован с использованием пары праймеров: forward 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC-3' и reverse 5'-CAGGCAGTTTCTCTGGAAGG-3' (температура отжига 60°C). Эндонуклеазы рестрикции *AccB1 I* (rs1800450) и *Mbo II* (rs1800451) применяли для гидролиза амплификатов и далее фрагменты разделяли в 2% агарозном геле с этидиумом бромидом для визуализации результатов. В случае полиморфизма rs1800450 использовали рестриктазу *AccB1 I*: фрагмент 349 bp соответствовал аллелю В, а фрагменты 260 и 89 bp — аллелю А. В случае rs1800451 использовали *Mbo II* эндонуклеазу: фрагмент 349 bp соответствовал аллелю А, а фрагменты 270 и 79 bp — аллелю С. Фрагмент из 237 bp гена *FCN2* был амплифицирован с использованием пары праймеров: 5'-CTGCCTGTAACGATGCTCAC-3' и 5'-ATCCTTTCCCGACTTCCAG-3' (температура отжига 60°C). Эндонуклеазы рестрикции *Mro XI* (rs7851696) и *HpySE526 I* (rs17549193) применяли для гидролиза амплификатов и далее фрагменты разделяли в 2% агарозном геле с этидиумом бромидом для визуализации результатов. В случае полиморфизма rs7851696 использовали рестриктазу *Mro XI*: фрагмент 237 bp соответствовал аллелю G, а фрагменты 110 и 127 bp — аллелю Т. В случае rs17549193 использовали *HpySE526 I* эндонуклеазу: фрагмент 237 bp соответствовал аллелю Т, а фрагменты 189 и 48 bp — аллелю С.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов *MBL2* rs11003125, rs7096206, rs7095891 и rs5030737, а также *MASP2* rs72550870 осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченных зондов (TagMan, ООО «ДНК-синтез»).

Связи между *H. pylori*-статусом/нейтрофильной инфильтрацией и генотипом проверяли по критерию χ^2 . Сравнивали распределение генотипов и аллелей каждого полиморфизма между группами пациентов. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и табл. 2 представлены данные о распределении генотипов генов *MBL2*, *FCN2* и *MASP2* в зависимости от статуса инфицированности бактерией *H. pylori*, верифицированного на основании микроскопии биоптатов слизистой оболочки желудка у обследованных детей. Установлено, что *H. pylori*-инфицированность была ассоциирована с большей частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 (0,63 vs 0,47; $p = 0,04$; ОШ = 1,86; 95% ДИ: 1,03–3,37) и тенденцией к большей частоте встречаемости аллеля В региона rs1800450 (0,18 vs 0,08; $p = 0,06$) гена *MBL2*. Различий в распределении генотипов генов *FCN2* и *MASP2* не выявлено.

Дополнительно, в соответствии с ранее предложенным подходом [17–19], для оценки клинических последствий

Таблица 1. Распределение *MBL2* генотипов в зависимости от статуса инфицированности *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Table 1. Distribution of *MBL2* genotypes depending on contamination status of *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Генотип		HP- (n = 36)	HP+ (n = 60)	p
<i>MBL2</i> rs11003125 promoter	LL	8 (0,22)	22 (0,37)	$\chi^2 = 4,81$ $p = 0,09$
	HL	18 (0,50)	31 (0,52)	
	HH	10 (0,28)	7 (0,11)	
	L*	0,47	0,63	$\chi^2 = 4,28$ $p = 0,04$
<i>MBL2</i> rs7096206 promoter	XX	2 (0,06)	5 (0,08)	$\chi^2 = 2,42$ $p = 0,30$
	XY	9 (0,25)	23 (0,38)	
	YY	25 (0,69)	32 (0,54)	
	Y*	0,82	0,73	$\chi^2 = 2,20$ $p = 0,14$
<i>MBL2</i> rs7095891 5'UTR	PP	25 (0,69)	43 (0,72)	$\chi^2 = 0,28$ $p = 0,87$
	PQ	9 (0,25)	15 (0,25)	
	QQ	2 (0,06)	2 (0,03)	
	Q*	0,18	0,16	$\chi^2 = 0,16$ $p = 0,69$
<i>MBL2</i> rs1800450 exon 1	AA	30 (0,83)	39 (0,65)	$\chi^2 = 3,96$ $p = 0,14$
	AB	6 (0,17)	20 (0,33)	
	BB	0 (0,0)	1 (0,02)	
	B*	0,08	0,18	$\chi^2 = 3,61$ $p = 0,06$
<i>MBL2</i> rs1800451 exon 1	AA	36 (1,00)	58 (0,97)	$\chi^2 = 1,23$ $p = 0,54$
	AC	0 (0,0)	2 (0,03)	
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)	
	C*	0,0	0,02	$\chi^2 = 1,21$ $p = 0,27$
<i>MBL2</i> rs5030737 exon 1	AA	34 (0,94)	55 (0,92)	$\chi^2 = 0,26$ $p = 0,88$
	AD	2 (0,06)	5 (0,08)	
	DD	0 (0,00)	0 (0,00)	
	D*	0,03	0,04	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$

Примечание. *В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.

Note. *The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

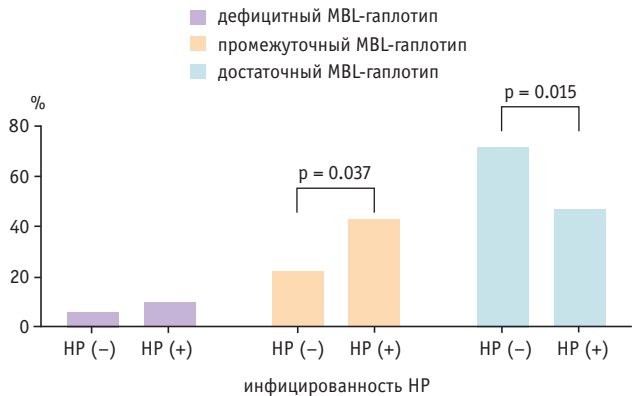
Таблица 2. Распределение *FCN2* и *MASP2* генотипов в зависимости от статуса инфицированности *Helicobacter pylori* (HP), n (%)
Table 2. Distribution of *FCN2* and *MASP2* genotypes depending on contamination status of *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Генотип		HP ⁻ (n = 36)	HP ⁺ (n = 60)	p
<i>FCN2</i> rs7851696	GG	32 (0,89)	48 (0,80)	$\chi^2 = 1,89$ p = 0,39
	GT	3 (0,08)	11 (0,18)	
	TT	1 (0,03)	1 (0,02)	
	T*	0,07	0,11	$\chi^2 = 0,80$ p = 0,37
<i>FCN2</i> rs17549193	CC	14 (0,39)	33 (0,55)	$\chi^2 = 2,86$ p = 0,24
	CT	18 (0,50)	24 (0,40)	
	TT	4 (0,11)	3 (0,05)	
	T*	0,36	0,25	$\chi^2 = 2,69$ p = 0,10
<i>MASP2</i> rs72550870	AA	33 (0,91)	56 (0,93)	$\chi^2 = 3,99$ p = 0,14
	AG	1 (0,03)	4 (0,07)	
	GG	2 (0,06)	0 (0,00)	
	G*	0,07	0,03	$\chi^2 = 1,31$ p = 0,25

Примечание. *В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.
Note. *The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

генетически обусловленных различий в экспрессии MBL нами выделены MBL-дефицитный (Y0/Y0 или XA/Y0), MBL-промежуточный (YA/Y0 или XA/XA) и MBL-высокоэкспрессирующий (YA/YA или XA/YA) гаплотипы. Результаты распределения выделенных генетических вариантов в зависимости от статуса *H. pylori*-инфицированности представлены на рис. 1. Из представленных данных следует, что у детей, инфицированных *H. pylori*, реже встречались генотипы, характеризующиеся высокой экспрессией MBL (47% vs 75%; p = 0,015),

Рис. 1. Распределение гаплотипов MBL в зависимости от статуса *H. pylori*-инфицированности
Fig. 1. Distribution of MBL haplotypes depending on *H. pylori* infection status



что происходило за счет увеличения долей промежуточного и дефицитного гаплотипов. Таким образом, хроническая инфицированность бактерией *H. pylori* была ассоциирована с генетически-детерминированной низкой продукцией MBL.

В табл. 3 и табл. 4 представлены данные о распределении генотипов генов *MBL2*, *FCN2* и *MASP2* в зависимости от степени инфильтрации слизистой оболочки желудка нейтрофилами, свидетельствующей о степени активности воспалительного процесса. Как следует из представленных

Таблица 3. Распределение генотипов *MBL2* в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка, n (%)
Table 3. Distribution of *MBL2* genotypes depending on the degree of neutrophil infiltration of gastric mucosa, n (%)

Генотип		I–II степень инфильтрации нейтрофилами (n = 79)	III степень инфильтрации нейтрофилами (n = 17)	p
<i>MBL2</i> rs11003125 promoter	HH	24 (0,30)	6 (0,35)	$\chi^2 = 0,17$ p = 0,92
	HL	41 (0,52)	8 (0,47)	
	LL	14 (0,18)	3 (0,18)	
	L*	0,44	0,41	$\chi^2 = 0,07$ p = 0,79
<i>MBL2</i> rs7096206 promoter	XX	5 (0,06)	2 (0,12)	$\chi^2 = 1,48$ p = 0,48
	XY	25 (0,32)	7 (0,41)	
	YY	49 (0,62)	8 (0,47)	
	Y*	0,78	0,68	$\chi^2 = 1,60$ p = 0,21
<i>MBL2</i> rs7095891 5'UTR	PP	52 (0,66)	16 (0,94)	$\chi^2 = 6,89$ p = 0,03
	PQ	24 (0,30)	0 (0,00)	
	QQ	3 (0,04)	1 (0,06)	
	Q*	0,19	0,06	$\chi^2 = 3,46$ p = 0,06
<i>MBL2</i> rs1800450 exon 1	AA	58 (0,74)	11 (0,65)	$\chi^2 = 0,88$ p = 0,64
	AB	20 (0,25)	6 (0,35)	
	BB	1 (0,01)	0 (0,00)	
	B*	0,14	0,18	$\chi^2 = 0,31$ p = 0,58
<i>MBL2</i> rs1800451 exon 1	AA	77 (0,97)	17 (1,00)	$\chi^2 = 0,44$ p = 0,80
	AC	2 (0,03)	0 (0,00)	
	CC	0 (0,00)	0 (0,00)	
	C*	0,01	0,00	$\chi^2 = 0,43$ p = 0,51
<i>MBL2</i> rs5030737 exon 1	AA	73 (0,92)	16 (0,94)	$\chi^2 = 0,06$ p = 0,97
	AD	6 (0,08)	1 (0,06)	
	DD	0 (0,00)	0 (0,00)	
	D*	0,04	0,03	$\chi^2 = 0,06$ p = 0,81

Примечание. *В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.
Note. *The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

Таблица 4. Распределение генотипов *FCN2* и *MASP2* в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка, n (%)

Table 4. Distribution of *FCN2* and *MASP2* genotypes depending on the degree of neutrophil infiltration of gastric mucosa, n (%)

Генотип		I–II степень инфильтрации нейтрофилами (n = 79)	III степень инфильтрации нейтрофилами (n = 17)	p
<i>FCN2</i> rs7851696	GG	69 (0,87)	11 (0,65)	$\chi^2 = 5,41$ p = 0,07
	GT	9 (0,12)	5 (0,29)	
	TT	1 (0,01)	1 (0,06)	
	T*	0,07	0,21	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,01
<i>FCN2</i> rs17549193	CC	38 (0,48)	9 (0,53)	$\chi^2 = 0,97$ p = 0,62
	CT	36 (0,46)	6 (0,35)	
	TT	5 (0,06)	2 (0,12)	
	T*	0,29	0,29	$\chi^2 = 0,00$ p = 0,97
<i>MASP2</i> rs72550870	AA	74 (0,93)	15 (0,88)	$\chi^2 = 2,18$ p = 0,34
	AG	3 (0,04)	2 (0,12)	
	GG	2 (0,03)	0 (0,00)	
	G*	0,04	0,06	$\chi^2 = 0,13$ p = 0,72

Примечание. *В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.

Note. *The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

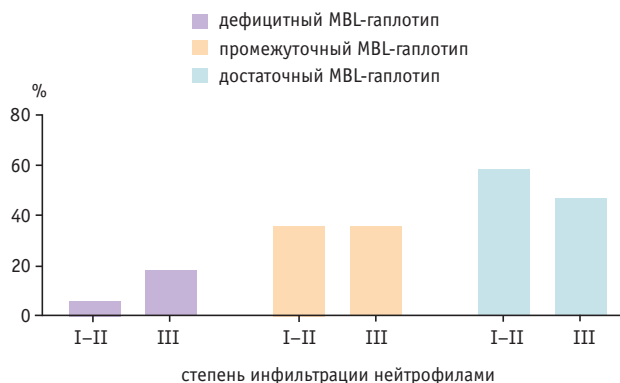
данных, не было выявлено различий в распределении *MBL2*-генотипов, за исключением полиморфного участка rs7095891. Дополнительные расчеты показали, что при использовании рецессивной модели наследования носительство аллеля Q обладает протективным эффектом в отношении выраженности нейтрофильного воспаления: частота суммарного генотипа PQ+QQ составила 0,06% при наличии нейтрофильной инфильтрации III степени и 0,34% при инфильтрации I–II степени (ОШ = 0,12; 95% ДИ: 0,02–0,96; p = 0,02).

Результаты распределения гаплотипов *MBL2* с разной экспрессией протеина в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка представлены на рис. 2. Статистически значимых различий в распределении генотипов не выявлено, однако обращает на себя внимание тенденция к большей частоте встречаемости дефицитных гаплотипов при высокой степени нейтрофильного воспаления: 18% при наличии нейтрофильной инфильтрации III степени и 6% при инфильтрации I–II степени; p = 0,1.

Кроме того, нами было установлено, что высокая степень нейтрофильной инфильтрации ассоциирована с большей частотой встречаемости минорного аллеля Т полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2*, ассоциированного с низкой продукцией фиколина-2 (0,21 vs 0,07; ОШ = 3,46; 95% ДИ: 1,23–9,73; p = 0,01).

Рис. 2. Распределение гаплотипов *MBL2*- с разной экспрессией протеина в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка

Fig. 2. Distribution of *MBL2* haplotypes with different protein expression depending on the degree of neutrophil infiltration of the gastric mucosa



ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии ассоциаций полиморфных вариантов генов *MBL2* и *FCN2* с особенностями течения *H. pylori*-инфекции у детей.

В частности, было показано, что хроническая инфицированность *H. pylori* ассоциирована с высокой частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 гена *MBL2* и со снижением доли MBL-высокоэкспрессирующих генотипов. Это согласуется с данными о том, что дефицит MBL, обусловленный полиморфизмом гена *MBL2*, сопряжен с повышенным риском инфицирования внеклеточными патогенами [20–23].

Известно, что носительство аллеля L участка rs11003125 гена *MBL2* нарушает синтез протеина и проявляется его более низкими концентрациями в плазме крови [24, 25]. В ряде исследований было показано, что полиморфизм *MBL2* rs11003125, а именно носительство аллеля L, ассоциировано с риском формирования кариеса [26–29]. Авторы связывают эти находки с более высоким риском оральных бактериальных инфекций в результате снижения тканевых концентраций MBL, обусловленным носительством аллеля L. Кроме того, было показано, что носительство аллеля L ассоциировано с ранним инфицированием *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [30]. Указанные данные корреспондируют с выявленной нами провокативной ролью носительства аллеля L в отношении инфицирования бактерией *H. pylori*. Обращает на себя внимание и тенденция к большей частоте встречаемости вариантного аллеля В региона rs1800450, ассоциация которого с низкой активностью MBL и большей подверженностью инфекциям, включая COVID-19, показана некоторыми исследователями [31, 32]. Наконец, снижение доли MBL-высокоэкспрессирующих гаплотипов у детей, инфицированных *H. pylori*, также может свидетельствовать о защитной роли MBL при *H. pylori*-инфекции (рис. 1).

Нами выявлена ассоциация носительства аллеля Q участка rs7095891 гена *MBL2* с менее выраженной нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки желудка. В исследовании A. Rantala и соавт. продемонстрировано, что у носителей аллеля Q наблюдаются более высокие концентрации MBL в плазме крови в сравнении с носителями аллеля Р [24]. Хотя статистически значимых различий в распределении

MBL2-гаплотипов в зависимости от выраженности воспаления не обнаружено, отмечалась тенденция к увеличению доли *MBL*-дефицитных генотипов при высокой степени нейтрофильной инфильтрации (рис. 2). Эти данные могут косвенно указывать на протективную роль высокой экспрессии *MBL* в отношении выраженности воспалительных изменений слизистой при хеликобактериозе.

Кроме того, продемонстрировано, что выраженная нейтрофильная инфильтрация ассоциирована с более высокой частотой аллеля Т полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2*. Ранее было показано, что носительство вариантного аллеля Т приводит к более низким концентрациям фиколина-2 в плазме крови у детей, чем носительство дикого аллеля G [33, 34], и сопряжено с большей частотой инфекций у недоношенных новорожденных [35]. Было показано, что подобно полиморфизму *MBL2* rs11003125, носительство минорного аллеля Т участка rs7851696 *FCN2* сопряжено с ранней колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [36]. Наши данные показывают, что генетически детерминированная низкая способность к продукции фиколина-2 сопряжена с более агрессивным течением *H. pylori*-инфекции у детей.

Таким образом, все выявленные нами значимые генетические вариации образуют однонаправленную тенденцию — генотипы и гаплотипы, ассоциированные с дефицитной активностью лектинового пути активации комплемента, предрасполагают как к хроническому инфицированию *H. pylori*, так и к более выраженному воспалительному ответу в виде высокого уровня нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка. В то же время полученные результаты предполагают, что высокопродукцирующие генетические варианты могут обладать протективным действием.

Лектиновый путь активации комплемента может быть вовлечен в патогенез *H. pylori*-ассоциированного гастрита различными путями. Протеины лектинового пути активации комплемента (*MBL* и фиколины) связываются с гликопротеинами патогенов, включая бактерии, которые могут инфицировать желудок, такие как *H. pylori*, что приводит к активации системы комплемента и воспалению, способствуя ее эрадикации. Показано, что *H. pylori* может связывать и прямо активировать *MBL* [15]. Кроме того, протеины лектинового пути активации комплемента могут связываться с гликопротеинами и гликолипидами на эпителиальных клетках желудка, когда они повреждены или находятся в апоптозе, что может влиять на выраженность и характер воспаления. Так, L. Bąk-Romaniszyn и соавт. обнаружили повышенную продукцию *MBL2*-специфичной мРНК при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у детей, что показывает его вовлеченность в механизмы инфицированности и воспаления [15].

Наши данные согласуются с некоторыми ранее проведенными исследованиями. Так, у детей с гастритом выявлено снижение плазменного уровня *MBL* (независимо от статуса *H. pylori*-инфицированности), что может иметь первичную, генетически-опосредованную природу [11]. O. Scudiero и соавт. обнаружили, что носители аллеля A rs7851696 гена *MBL2*, ассоциированного с низкой концентрацией *MBL* в плазме крови, имели более высокий риск развития рака желудка, чем носители аллеля G; этот риск был особенно высоким у пациентов, инфицированных *H. pylori* [12]. A. Baccarelli и соавт. показали, что *MBL*-дефицитные гаплотипы ассоциированы с риском рака желудка, что, по их мнению, связано с большей предрасположенностью к агрессивному течению *H. pylori*-инфекции [37]. F.Y. Wang и соавт. обнаружили, что вариант В кодона 54 *MBL2* в большей степени встречается

у молодых японских пациентов с диагнозом рака желудка, что также может быть связано с большим риском инфицирования агрессивными штаммами *H. pylori* [13]. Интересны в этой связи данные E. Mortazavi и соавт. о том, что среди пациентов с диабетом 2-го типа носители низкопродукцирующего генотипа *MBL2* rs1800450 BB в 4 раза чаще заражаются штаммом *H. pylori*, продуцирующим *CagA*, чем лица, не имеющие такой генетической особенности [38].

Имеются и исследования с негативными результатами. Исследование японских ученых показало, что полиморфизм rs1800450 гена *MBL2* связан с выраженной атрофией слизистой оболочки, вызванной наличием бактерии *H. pylori* [14]. Однако не обнаружено связи между этим полиморфизмом и самим фактом инфицирования *H. pylori*, а также с развитием эрозий и язв. В исследованиях A. Baccarelli и соавт., D.L. Worthley и соавт., Y.W. Chang и соавт. не установлено ассоциации *H. pylori*-инфицированности с *MBL2*-генотипами у пациентов с раком желудка [37, 39, 40]. В уже упомянутых работах L. Bąk-Romaniszyn и соавт. также не было выявлено подобных связей у детей с хроническим гастритом [11, 15]. T. Tahara и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмами в 54-м кодоне гена *MBL2* и функциональной диспепсией или инфицированием *H. pylori* в японской популяции [41]. Отличия от полученных нами результатов могут быть связаны с относительно узким спектром исследованных полиморфизмов в этих исследованиях. В нашей работе впервые были одновременно протестированы 6 *MBL2*-полиморфизмов, что позволило рассчитать частоты дефицитных и высокопродукцирующих гаплотипов. Кроме того, мы впервые в связи с *H. pylori*-инфекцией и степенью нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке желудка проанализировали генотипы *FCN2* и *MASP2*.

Возможные механизмы включения выявленных врожденных нарушений лектинового пути активации комплемента в сложный механизм развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей:

1. Нарушение процессов опсонизации и фагоцитоза бактерии *H. pylori*, которые способствуют переходу от первичной инфекции к хронической персистенции. Вероятно, такое нарушение более характерно для случаев инфицирования высокопатогенным штаммом бактерии *CagA* [37].

2. Имеются доказательства возможности внутриклеточной персистенции *H. pylori* в клетках слизистой оболочки желудка, что позволяет предположить участие лектин-ассоциированного фагоцитоза в механизмах клининга инфицированных клеток [42, 43]. Нарушение этого процесса может приводить к распространению бактерии внутри слизистой и усилению воспалительного процесса.

3. Снижение функциональной активности лектинового пути активации комплемента может изменить про- и противовоспалительные механизмы, которые опосредованы другими иммунными и неиммунными механизмами.

4. Неэффективный/неполный лектин-ассоциированный фагоцитоз экстрацеллюлярных бактерий и инфицированных клеток может привести к избыточному притоку нейтрофилов в очаг воспаления, более выраженному воспалительному процессу, образованию эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и ее атрофии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности основных белков лектинового пути активации комплемента — *MBL* и фиколина-2, в модуляцию воспалительного ответа и течение хеликобактериоза у детей. Дальнейшее

изучение роли этих белков при данной патологии представляется перспективным для выявления новых подходов

к терапии и профилактике осложнений хеликобактерной инфекции у детей.

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 исследования, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Смольникова М.В. — разработка дизайна исследования, генетические исследования, анализа и интерпретация данных, написание статьи, оформление статьи к публикации; Горбачева Н.Н. — обследование пациентов, сбор клинического материала и анамнеза, составление базы данных, 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: Tereshchenko, S.Yu. — development of study design, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the article, approval of the manuscript for publication; Smolnikova, M.V. — development of research design, genetic research, analysis and interpretation of data, writing an article, preparing an article for publication; Gorbacheva, N.N. — examination of patients, collection of clinical material and anamnesis, compilation of a database, 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

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 было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 6 от 06.11.2012). Участники исследования или их законные представители были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The study was approved by the biomed ethics committee of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (protocol No. 6 of November 6, 2012). 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

Терещенко Сергей Юрьевич / Tereshchenko, S.Yu. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера 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: legise@mail.ru
Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — к. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетических исследований НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 6503-5093. <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>. E-mail: smarinov@yandex.ru
Горбачева Нина Николаевна / Gorbacheva, N.N. — старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7613-7371. <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>. E-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zabala Torres B., Lucero Y., Lagomarcino A.J. et al. Review: prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5). DOI: 10.1111/hel.12399
- Aguilera Matos I., Diaz Oliva S.E., Escobedo A.A. et al. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatrics Open*. 2020;4(1):e000679. DOI: 10.1136/bmjpo-2020-000679
- Nguyen J., Kotilea K., Bontems P., Miendje Deyi V.Y. *Helicobacter pylori* Infections in Children. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(9):1440. DOI: 10.3390/antibiotics12091440
- Garred P., Genster N., Pilely K. et al. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol. Rev*. 2016;274(1):74–97. DOI: 10.1111/imr.12468
- Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(2):229–238. Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):229–238. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
- Смольникова 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):209–221. 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):209–221. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-POT-1777
- Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim. Biophys. Acta*. 2002;1572(2–3):401–413. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00321-5
- Stengaard-Pedersen K., Thiel S., Gadjeva M. et al. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N. Engl. J. Med*. 2003;349(6):554–560. DOI: 10.1056/NEJMoa022836
- Thiel S., Kolev M., Degn S. et al. Polymorphisms in mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease 2 affect stability, binding to MBL, and enzymatic activity. *J. Immunol*. 2009;182(5):2939–2947. DOI: 10.4049/jimmunol.0802053
- Cedzyński M., Świerżko A.S. Components of the lectin pathway of complement in solid tumour cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1543. DOI: 10.3390/cancers14061543
- Bak-Romaniszyn L., Świerżko A., Szemraj J. et al. Mannan-binding lectin (MBL) in duodenal ulcer and gastritis. *Polski Merkuriusz Lekarski Polish Medical Journal*. 2009;26(155):412–415.
- Scudiero O., Nardone G., Omodei D. et al. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin. Chem*. 2006;52(8):1625–1627. DOI: 10.1373/clinchem.2006.071696
- Wang F.Y., Tahara T., Arisawa T. et al. Mannan-binding lectin (MBL) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population. *Dig. Dis. Sci*. 2008;53(11):2904–2908. DOI: 10.1007/s10620-008-0249-3

14. Tahara T., Shibata T., Wang F.Y. et al. Mannan-binding lectin B allele is associated with a risk of developing more severe gastric mucosal atrophy in *Helicobacter pylori*-infected Japanese patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;21(7):781–786. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328309c76b
15. Kuipers S., Aerts P.C., van Dijk H. Differential microorganism-induced mannose-binding lectin activation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;36(1):33–39. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00032-4
16. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20(10):1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
17. Wallis R., Lynch N.J. Biochemistry and genetics of the collectins. In: Kilpatrick D. (ed.) *Collagen-related lectins in innate immunity. Research Signpost*; 2007:33–56.
18. Garred P., Honoré C., Ma Y.J. et al. MBL2, FCN1, FCN2 and FCN3 — the genes behind the initiation of the lectin pathway of complement. *Mol. Immunol.* 2009;46(14):2737–2744. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.05.005
19. Monsey L., Best L.G., Zhu J. et al. The association of mannose binding lectin genotype and immune response to *Chlamydia pneumoniae*: The Strong Heart Study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210640. DOI: 10.1371/journal.pone.0210640
20. Eisen D.P., Minchinton R.M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37(11):1496–1505. DOI: 10.1086/379324
21. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010;2(2):114–122. DOI: 10.1159/000228159
22. Kalia N., Singh J., Kaur M. The ambiguous role of mannose-binding lectin (MBL) in human immunity. *Open Med.* 2021;16(1):299–310. DOI: 10.1515/med-2021-0239
23. Brodzski N., Frazer-Abel A., Grumach A.S. et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(4):576–591. DOI: 10.1007/s10875-020-00754-1
24. Rantala A., Lajunen T., Juvonen R. et al. Mannose-binding lectin concentrations, MBL2 polymorphisms, and susceptibility to respiratory tract infections in young men. *J. Infect. Dis.* 2008;198(8):1247–1253. DOI: 10.1086/591912
25. Zhang N., Zhuang M., Ma A. et al. Association of levels of mannose-binding lectin and the MBL2 gene with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(12):e83059. DOI: 10.1371/journal.pone.0083059
26. Olszowski T., Adler G., Janiszewska-Olszowska J. et al. MBL2, MASP2, AMELX, and ENAM gene polymorphisms and dental caries in Polish children. *Oral Dis.* 2012;18(4):389–395. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01887.x
27. Yang Y., Wang W., Qin M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to severe early childhood caries. *Hum. Immunol.* 2013;74(1):110–113. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.012
28. Alyousef Y.M., Borgio J.F., Abdulazez S. et al. Association of MBL2 Gene Polymorphism with Dental Caries in Saudi Children. *Car. Res.* 2017;51(1):12–16. DOI: 10.1159/000450963
29. Mokhtari M.J., Koohpeima F., Hashemi-Gorji F. Association of the risk of dental caries and polymorphism of MBL2 rs11003125 gene in Iranian adults. *Car. Res.* 2019;53(1):60–64. DOI: 10.1159/000489572
30. Yokoyama E., Chávez-Saldaña M., Orozco L. et al. Influence of SNPs in genes that modulate lung disease severity in a group of Mexican patients with cystic fibrosis. *Arch. Med. Res.* 2018;49(1):18–26. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.010
31. El-Beheidy E.M., Akeel N., El-Maghraby H.M., Shawky A. Serum level and genetic polymorphism of mannose-binding lectin in infants with neonatal sepsis at Zagazig University Hospitals. *Egypt. J. Immunol.* 2019;26(1):91–99.
32. Speletas M., Dadouli K., Syrakouli A. et al. MBL deficiency-causing B allele (rs1800450) as a risk factor for severe COVID-19. *Immunobiology.* 2021;226(6):152136. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152136
33. Cedzynski M., Nuytinck L., Atkinson A.P. et al. Extremes of l-ficolin concentration in children with recurrent infections are associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. *Clin. Exp. Immunol.* 2007;150(1):99–104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03471.x
34. Kilpatrick D.C., St Swierczko A., Matsushita M. et al. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. *Human Immunol.* 2013;74(7):867–871. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.011
35. Swierczko A.S., Jarych D., Gajek G. 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
36. Haerynck F., Van Steen K., Cattaert T. et al. Polymorphisms in the lectin pathway genes as a possible cause of early chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Hum. Immun.* 2012;73(11):1175–1183. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.010
37. Baccarelli A., Hou L., Chen J. et al. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2006;119(8):1970–1975. DOI: 10.1002/ijc.22075
38. Mortazavi E., Eslami B., Aghahosseini P. et al. Association of mannose-binding lectin rs1800450 and tumor necrotic factor- α rs1800620 polymorphism with *Helicobacter pylori* in type II diabetes mellitus. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* 2017;36(5):236–241. DOI: 10.1089/mab.2017.0039
39. Worthley D.L., Bardy P.G., Gordon D.L., Mullighan C.G. Mannose-binding lectin and gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 2007;120(12):2751–2752. DOI: 10.1002/ijc.22662
40. Chang Y.W., Oh C.H., Kim J-W. et al. Combination of *Helicobacter pylori* infection and the interleukin 8–251T>A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54G>A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):388. DOI: 10.1186/s12885-017-3378-2
41. Tahara T., Shibata T., Wang F. et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with innate immune responses, TLR2 and MBL2 genes in Japanese subjects with functional dyspepsia. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010;47(3):217–223. DOI: 10.3164/jcbrn.10-40
42. Ko G.H., Kang S.M., Kim Y.K. et al. Invasiveness of *Helicobacter pylori* into human gastric mucosa. *Helicobacter.* 1999;4(2):77–81. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.98690.x
43. Bak-Romaniszyn L., Cedzyński M., Szemraj J. et al. Mannan-binding lectin in children with chronic gastritis. *Scand. J. Immunol.* 2006;63(2):131–135. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2005.01719.x

Поступила / Received: 30.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2024

Результаты таргетной терапии муковисцидоза у детей в Оренбургской области в 2022 году

М.Г. Рыбалкина ✉, М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко, Н.А. Жаркова, А.В. Абубакирова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить переносимость, безопасность и эффективность таргетных препаратов, применяемых в терапии муковисцидоза (МВ) у детей.

Дизайн. Ретро- и проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 12 больных от 3 до 18 лет с полным генетическим диагнозом МВ, подходящего для таргетной терапии (ТТ), и наличием хронического бронхолегочного процесса. Семь детей получали двухкомпонентный, пять — трехкомпонентный препарат. В качестве контрольной группы выбраны также 12 пациентов с МВ, но не получающие ТТ, — они сопоставимы с участниками основной группы по возрасту и полу, имеют мутации соответствующих классов. Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование всех участников. Контроль состояния осуществлялся на старте лечения, через 2 недели, 1, 3, 6 месяцев.

Результаты. На старте у большинства больных отмечались незначительные жалобы, купировавшиеся самостоятельно. Нежелательные побочные эффекты, приведшие к отмене препарата, зафиксированы у 1 пациента на фоне двухкомпонентной терапии. У пациентов, получающих трехкомпонентный препарат, выявлены более значимые улучшения показателей нутритивного статуса, выраженное и стабильное снижение значений потовой пробы.

Заключение. Современная ТТ МВ хорошо переносится, быстро улучшает состояние пациентов, особенно при назначении трехкомпонентного препарата. Субъективные ощущения пациентов по улучшению дыхания не получили подтверждения по результатам изучения функции внешнего дыхания, что требует дальнейшего наблюдения на большей выборке.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, дети.

Для цитирования: Рыбалкина М.Г., Скачкова М.А., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф., Жаркова Н.А., Абубакирова А.В. Результаты таргетной терапии муковисцидоза у детей в Оренбургской области в 2022 году. Доктор.Ру. 2024;23(3):32–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-32-37

Results of Targeted Therapy of Cystic Fibrosis in Children in the Orenburg Region in 2022

M.G. Rybalkina ✉, M.A. Skachkova, E.G. Karpova, N.F. Tarasenko, N.A. Zharkova, A.V. Abubakirova

Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460014

ABSTRACT

Aim. To evaluate tolerability, safety and efficacy of target products used in the treatment of cystic fibrosis (CF) in children.

Design. Retrospective and prospective comparative study.

Materials and methods. The study included 12 patients aged 3 to 18 years old with complete genetic analysis of CF, which can be treated with target therapy (TT), and a chronic bronchopulmonary process. Seven children were treated with a two-component drug and five children — with a three-component drug. A control group included 12 patients with CF, but not treated with TT; the groups were similar in age and sex and had mutations of respective classes. All subjects underwent clinical, laboratory and instrumental tests and assessments. Condition was monitored at baseline, in 2 weeks, 1, 3, 6 months.

Results. At baseline, the majority of patients had minor complaints which resolved without any intervention. Adverse effects, which required drug discontinuation, were recorded in one patient treated with the two-component drug. Patients, who received the three-component therapy, had significant improvement in nutritional status, marked and stable reduction in sweat test values.

Conclusion. Modern TT for CF is well-tolerated, quickly improves patients' state, especially when a three-component drug is used. Subjective perception of improved breathing function, reported by patients, was not confirmed with pulmonary function test results and requires monitoring in a larger population.

Keywords: cystic fibrosis, target therapy, children.

For citation: Rybalkina M.G., Skachkova M.A., Karpova E.G., Tarasenko N.F., Zharkova N.A., Abubakirova A.V. Results of targeted therapy of cystic fibrosis in children in the Orenburg region in 2022. Doctor.Ru. 2024;23(3):32–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-32-37

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — одно из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний, резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения. МВ распространен среди населения всей Земли, но чаще встречается среди европеоидов [1].

Продолжительность жизни больных с МВ значительно увеличилась в последние годы благодаря достижениям

в области новых технологий терапии хронической болезни легких микробно-воспалительного характера, цирроза и других осложнений и проявлений МВ [2]. Из фатальных болезней МВ перешел в разряд хронических, при этом медиана продолжительности жизни пациентов в развитых странах колеблется от 20 до 40 лет и более [3].

Причина этого аутосомно-рецессивного заболевания идентифицирована в 1989 г., когда был обнаружен ген *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance

✉ Рыбалкина Марина Георгиевна / Rybalkina, M.G. — E-mail: rybalkina_marina80@mail.ru

regulator) — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (MBTP). К настоящему времени известны более 2000 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*: в CFTR1 — 2090, в ClinVar — 2156, а в Genome aggregation database (GnomAD) — 19123 [1]. Из них на 28.01.2023 г. (на веб-сайте международного проекта CFTR2) представлен 401 клинически значимый патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена *MBTP*, по степени функциональных последствий на формирование белка данные варианты разделены на 7 классов [4, 5].

Схема базисной терапии, общедоступная для всех пациентов, независимо от их типа нуклеотидной последовательности гена *MBTP*, направлена на замедление прогрессирования патологического процесса, минимизацию последствий хронического воспаления, но она не позволяет восстановить функцию нарушенного белка-транспортера.

Последние десятилетия ознаменовались интенсивными исследованиями гена *CFTR* и разработкой персонализированной терапии больных с МВ [2, 4–7]. Однако следует учитывать, что из-за большого разнообразия выявленных патогенных вариантов гена *CFTR* отсутствует универсальный патогенный механизм, определяющий функцию хлорного канала, что диктует разные подходы к таргетной терапии [5] с несколькими вариантами используемых препаратов.

С 2022 г. благодаря фонду «Круг добра» появилась возможность оказания медицинской помощи пациентам с МВ с включением в схему стандартной терапии таргетных препаратов, разработанных для коррекции функции белка, изначально приводящего к формированию клинических проявлений этого тяжелого хронического заболевания. Результаты проведенных за рубежом исследований по оценке эффективности применения таких препаратов свидетельствуют о возможности повысить качество и продолжительность жизни пациентов с МВ еще на 20 лет при раннем начале таргетной терапии [8].

Учет пациентов с МВ в Оренбургской области ведется с 1990 г. За это время отмечено существенное увеличение количества больных — с 6 до 74 человек — за счет улучшения диагностики заболевания и повышения качества оказываемой помощи, что позволило увеличить возраст пациентов с 18 до 43 лет.

В 2022 г. в пределах Оренбургской области таргетную терапию получали 14 пациентов — 19% от всех больных МВ. Среди них есть как дети, так и взрослые (12 против 2). Их возраст — от 3 до 43 лет (рис. 1). Преимущественно это жители областного центра.

Все пациенты в возрасте до 18 лет обеспечивались таргетными препаратами за счет средств благотворительного фонда «Круг добра», старше 18 лет — за счет средств регионального бюджета. Назначение препаратов проведено в соответствии с видом последовательности нуклеотидов в гене *CFTR*, перечень которых приведен на рисунке 2.

Больные с гомозиготой по DelF508, без комплексного аллеля L467F получали двойную терапию препаратом ивакафтор/лумакафтор (потенциатор/корректор: Оркамби). Пациенты, получающие тройную терапию комбинацией ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор (потенциатор/корректор/корректор: Трикафта), являются носителями двух мутаций, по которым возможно назначение этого препарата. Препарат ивакафтор/тезакафтор (потенциатор/корректор: Симдеко) был назначен больному старше 18 лет с F508Del/3849+10kbC>T (рис. 3).

Рис. 1. Распределение пациентов с муковисцидозом по возрастам

Fig. 1. Age-related distribution of patients with cystic fibrosis

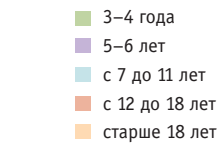


Рис. 2. Генотипы пациентов, получающих таргетную терапию

Fig. 2. Genotypes of patients undergoing target therapy

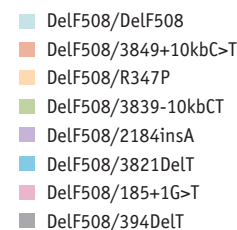
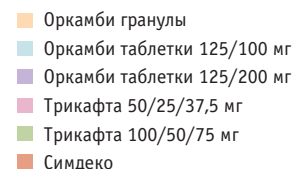


Рис. 3. Количество пациентов, получающих различные таргетные препараты

Fig. 3. Number of patients receiving various target drugs



Цель исследования: оценить переносимость, безопасность и эффективность таргетных препаратов, применяемых для терапии детей с МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России под руководством д. м. н., профессора М.А. Скачковой с апреля 2022 г. по май 2023 г. В исследование включили 12 больных (6 мальчиков и 6 девочек) от 3 до 18 лет с полным генетическим диагнозом МВ, подходящего для таргетной терапии, и наличием хронического бронхолегочного процесса. Семь детей получали двухкомпонентный препарат Оркамби, пять — трехкомпонентный препарат Трикафта.

В качестве контрольной группы выбраны также 12 пациентов с МВ, но не получающие таргетную терапию, — они сопоставимы с участниками основной группы по возрасту и полу, имеют мутации соответствующих классов. Однако следует учитывать, что у больных с одинаковым генотипом клиническая картина часто существенно различается, она определяется генами-модификаторами и факторами окружающей среды. Поэтому контрольная группа носит условный характер. Более достоверные показатели можно получить по отдельно взятым пациентам, а именно при оценке динамики их состояния до таргетной терапии и на ее фоне.

Нами проведены клинические наблюдения и специальные исследования с применением общеклинических, клинико-лабораторных, биохимических, генетических, инструментальных и бактериологических методов.

Для изучения анамнестических данных использовались как данные медицинской документации (амбулаторных карт формы № 112 и историй болезни формы № 003/у), так и опрос детей и их родителей перед стартом терапии, а также в динамике — в первые 2 недели ежедневно, затем через 1, 3 и 6 месяцев.

Проведен клинический осмотр всех детей, включавший оценку общего состояния, показателей физического развития, признаков хронической гипоксии, костных деформаций, изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Физическое развитие оценивали с применением непараметрического метода по центильным таблицам, а также программ Anthro и Anthro+ для детей старше 5 лет, разработанных Всемирной организацией здравоохранения.

Генетическое обследование пациентов, получающих таргетную терапию двойным препаратом, включало исследование, доказавшее гомозиготность носительства последовательности нуклеотидов DelF508 и исключавшее наличие комплексного аллеля L467F. У детей, получающих таргетную терапию тройным препаратом, производили секвенирование по Сэнгеру.

В комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациентов входили общие анализы крови и мочи, потовая проба (проводимость на аппарате Macroduct фирмы Wescor, США), биохимический анализ крови (определение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, холестерина, билирубина). Ферментативную активность поджелудочной железы определяли по уровню панкреатической эластазы кала. Микрофлора дыхательных путей оценивалась по результатам бактериологического исследования с идентификацией видовой принадлежности выделенных штаммов бактерий и их чувствительности к антибиотикам.

Оценка состояния дыхательной системы больных проводилась с учетом таких критериев, как жалобы пациента, результаты осмотра, данные инструментального исследования методом флоуметрии (компьютерной пневмотахометрии на приборе «Спиротест-РС»).

Всем пациентам, помимо таргетных препаратов, назначено общепринятое комплексное базисное лечение МВ: муколитическая, ферментозаместительная, холеретическая и холекинетическая терапия, витамины.

Математическая обработка данных проведена на компьютере Pentium с использованием методов вариационной статистики. Статистическая обработка включала вычисление отдельных и средних величин, их ошибок и отклонений. Статистическую значимость результатов определяли по критерию Т (парному критерию Вилкоксона) и U-критерию Вилкоксона — Манна — Уитни и с использованием точного метода Фишера. При анализе данных применялся пакет программ Stadia и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На старте терапии у большинства пациентов отмечались незначимые побочные эффекты, купировавшиеся самостоятельно. В основном они были связаны с активным действием препарата: увеличение объема мокроты, усиление и учащение кашля, периодические боли в области грудной клетки и живота, головные боли, эмоциональная лабильность (рис. 4).

За время лечения у всех детей, принимающих таргетные препараты, отмечена положительная динамика нутритивного статуса: у некоторых — прибавка только массы тела, у других — и роста, и массы (табл. 1, 2).

В контрольной группе (табл. 3, 4) у абсолютного большинства детей динамика массы и роста крайне незначительна, иногда отмечалась отрицательная тенденция из-за обострений.

У всех детей, принимающих таргетные препараты, существенно улучшились показатели нутритивного статуса за счет массы тела по сравнению с таковыми у участников контрольной группы ($0,01 < p_u < 0,05$ для Оркамби; $p_u < 0,01$ для препарата Трикафта). Динамика роста не соответствовала критериям статистической значимости и свидетельствовала о естественном росте детей.

Рис. 4. Побочные эффекты при старте таргетной терапии, число детей

Fig. 4. Adverse effects at the beginning of target therapy, number of children

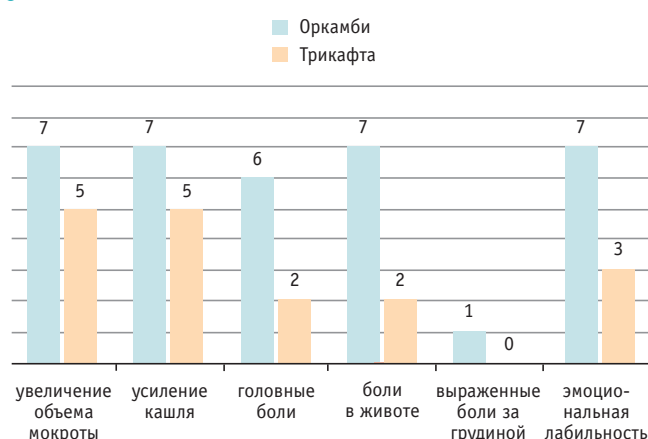


Таблица 1. Показатели нутритивного статуса детей, получающих препарат Оркамби
Table 1. Nutritional status of children receiving Orkambi

Время оценки	1		2		3		4		5		6		7	
	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост
Старт терапии	28	138	38	135	22	117	24	122	26	138	39,5	154	17	116
Через 3 мес	29	139	37	136	23,4	119	25,2	122	27	139	43,1	156	17,3	116
Через 6 мес	30	140	37,5	136	24	121	25,7	123	28	142	45,7	159	—	—

Примечание: Здесь и далее в таблицах единица измерения массы тела — кг, роста — см.
Note. Here and in other tables: body weight unit is kg, height is presented in cm.

Таблица 2. Динамика нутритивного статуса детей, получающих препарат Трикафта
Table 2. Changes in nutritional status of children receiving Trikafta

Время оценки	1		2		3		4		5	
	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост
Старт терапии	66	172	19	117	27,9	129	15,5	109	41,8	157
Через 3 мес	67	172	20,5	118	31,3	129	16,5	110	43,2	158
Через 6 мес	68	172	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 3. Динамика показателей нутритивного статуса детей контрольной группы, соответствующих получающим препарат Оркамби
Table 3. Changes in nutritional status of children in the control group, corresponding to those receiving Orkambi

Время оценки	1		2		3		4		5		6		7	
	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост
Старт терапии	40	152	24,2	137	21	122	22	121	24	133	54	152	16	115
Через 3 мес	39,5	152	24,4	137	20	122	22,5	121	24	134	54	152	16	115
Через 6 мес	40	153	23,5	138	20,6	122	23	122	24,8	134	54,6	154	16,2	115

Таблица 4. Динамика показателей нутритивного статуса детей контрольной группы, соответствующих получающим препарат Трикафта
Table 4. Changes in nutritional status of children in the control group, corresponding to those receiving Trikafta

Время оценки	1		2		3		4		5	
	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост	масса	рост
Старт терапии	36,5	152	26	120	24	127	17,5	111	36	145
Через 3 мес	36,9	154	25,8	120	24	127	17,6	111	36,7	146
Через 6 мес	37,3	155	26,2	121	24,3	127	18,2	112	37	147

Динамика потовой пробы как показателя восстановления функции поврежденного белка-транспортера представлена на рисунке 5.

Потовая проба у детей, получающих трехкомпонентную таргетную терапию, показывала более значимое и стойкое снижение содержания хлоридов в потовой жидкости ($p_t < 0,05$), а следовательно, более полное восстановление функции поврежденного белка-транспортера, ответственного за развитие МВ.

Восстановление функции поврежденного белка приводит на первых этапах к увеличению объема мокроты, усилению кашля, что в равной степени наблюдалось на фоне лечения обоими препаратами. Данный симптом сохранялся в среднем 3–7 (± 3) дней. Примерно через неделю пациенты субъективно отмечали уменьшение одышки, количества мокроты и кашлевых толчков, более быстрое откашливание. Улучшение отхождения мокроты при условии умеренно выраженного пневмосклероза должно приводить к улучшению показателей функ-

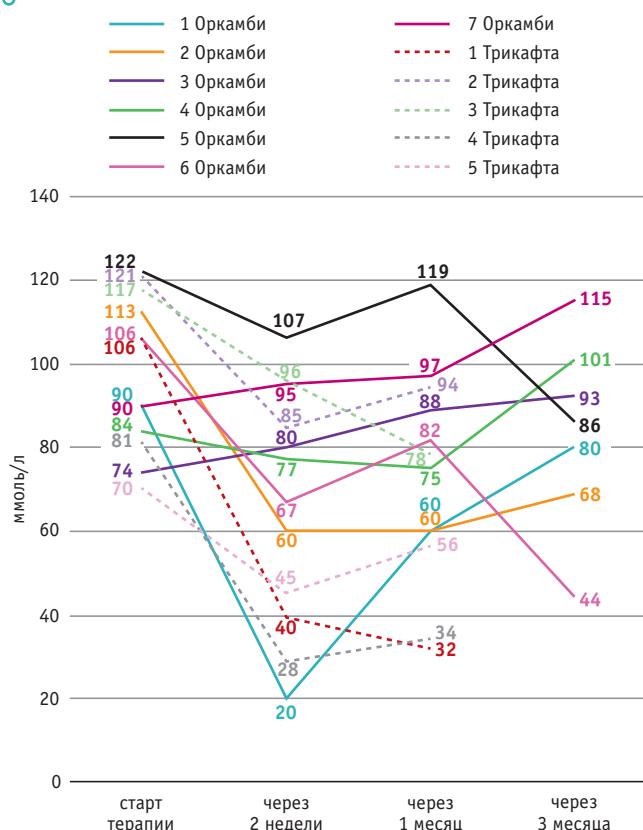
ции внешнего дыхания (ФВД). Результаты этого исследования у детей старше 6 лет приведены в таблицах 5 и 6.

Следует отметить, что у некоторых пациентов отмечалось снижение показателя ФВД в динамике, однако при сравнении с контрольной группой различия были статистически не значимыми ($p_t > 0,05$). У детей на фоне таргетной терапии исследования проводились в строго ограниченные сроки, в том числе во время интеркуррентных заболеваний, с чем связано снижение показателей. У участников контрольной группы показатели ФВД уменьшались более постепенно, что связано с прогрессированием заболевания, и лишь в одном случае зафиксирована обратная тенденция — нужно отметить, что исследования проведены на разных аппаратах, с разной степенью комплаентности пациентов к нему. Кроме того, выборка больных, как и длительность наблюдения, крайне малы.

Различная длительность наблюдения за пациентами, принимающими разные таргетные препараты (в группе

Рис. 5. Потовая проба пациентов, получающих таргетную терапию

Fig. 5. Sweat test of patients undergoing target therapy



препарат Трикафта длительность наблюдения у большинства — 3 месяца, в группе Оркамби — 6 месяцев), не позволяет оценивать эффективность таргетной терапии по частоте

респираторных инфекций, нередко являющихся пусковым механизмом в развитии обострения при МВ. Следует также отметить, что условия жизни пациентов в 2021 г. существенно отличались от условий в 2022 г.: массовое соблюдение режима самоизоляции во время пандемии COVID-19 и существенный рост количества контактов в 2022 г.

Изучен бактериологический пейзаж бронхов наших пациентов. Среди получающих трехкомпонентную таргетную терапию на старте исследования у четырех зафиксирована хроническая синегнойная инфекция, у двух — *Acinetobacter*. В динамике у двух больных из четырех были отрицательные посеы на синегнойную палочку (через 3 и 6 месяцев). Среди получающих двухкомпонентную таргетную терапию у трех детей отмечалась на старте хроническая синегнойная инфекция, у двух — золотистый стафилококк, у одного — *Aspergillus fumigatus*. Существенная динамика состояния флоры пациентов, получающих двухкомпонентный препарат, отсутствовала.

Среди всех наблюдаемых нами больных с МВ, получающих таргетные препараты, у одного дважды регистрировались симптомы, требующие отмены препарата (Оркамби): подъем артериального давления и носовые кровотечения, гепатомегалия и нарастание активности АЛТ и АСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне проводимой таргетной терапии у детей с МВ в Оренбургской области только у одного пациента возникли симптомы, потребовавшие отмены препарата, однако данный факт требует дополнительного анализа.

Благодаря включению в терапию препаратов, изменяющих функцию поврежденного белка MBTP, даже за короткий период лечения улучшаются показатели нутритивного статуса (за счет массы тела).

Субъективные ощущения пациентов по улучшению дыхания не получили подтверждения по результатам ФВД, что требует дальнейшего наблюдения на большей выборке.

Таблица 5. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и функции жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у пациентов, получающих таргетную терапию, в динамике, %

Table 5. Forced expiratory volume during first second and vital respiratory capacity in patients receiving target therapy, changes, %

Время оценки	1 Оркамби		2 Оркамби		3 Оркамби		4 Оркамби		5 Оркамби		1 Трикафта		2 Трикафта		3 Трикафта	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Старт терапии	87	92	98	96	110	93	82	92	56	64	71	80	93	88	93	87
Через 3 мес	79	82	97	95	111	99	67	86	82	86	100	86	—	—	—	—
Через 6 мес	76	80	104	100	85	85	57	68	77	72	98	106	87	84	93	88

Таблица 6. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и функции жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у детей контрольной группы, соответствующих получающим таргетную терапию, в динамике, %

Table 6. Forced expiratory volume during first second and vital respiratory capacity in children from the control group, corresponding to those receiving target therapy, changes, %

Время оценки	1 Оркамби		2 Оркамби		3 Оркамби		4 Оркамби		1 Трикафта		2 Трикафта		3 Трикафта	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Старт терапии	41	38	109	114	104	92	80	71	113	119	58	69	56	57
Через 3 мес	39	37	100	101	106	95	79	69	113	115	58	67	56	55

Более значимые изменения (прибавка массы, субъективное улучшение состояния, тенденция к нормализации пока-

зателей потовой пробы) отмечены в группе пациентов, получающих трехкомпонентную таргетную терапию.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Рыбалкина М.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи; Скачкова М.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Карпова Е.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания; Тарасенко Н.Ф. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Жаркова Н.А. — обследование пациентов, обзор публикаций по статье; Абубакирова А.В. — обзор публикаций по статье, участие в обработке материала, 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: Rybalkina, M.G. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript; Skachkova, M.A. — selection, examination and treatment of patients, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Karpova, E.G. — selection, examination and treatment of patients, verification of critical contents; Tarasenko, N.F. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Zharkova, N.A. — examination of patients, review of publications on the article; Abubakirova, A.V. — review of publications on the article, participation in the processing of the material, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Informed consent

Законные представители всех пациентов подписали информированное добровольное согласие на их участие в исследовании.

Legal representatives of children over signed the informed consent form.

Об авторах / About the authors

Рыбалкина Марина Георгиевна / Rybalkina, M.G. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4320-5460. <https://orcid.org/0009-0002-3336-2369>. E-mail: rybalkina_marina80@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна / Skachkova, M.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4895-7191. <https://orcid.org/0009-0005-0993-2888>. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Карпова Елена Георгиевна / Karpova, E.G. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2118-3750. <https://orcid.org/0009-0001-7180-8969>. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Тарасенко Наталья Фёдоровна / Tarasenko, N.F. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2490-8126. <https://orcid.org/0009-0002-0793-751X>. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Жаркова Наталья Алексеевна / Zharkova, N.A. — клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. <https://orcid.org/0009-0004-9155-8751>. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Абубакирова Анастасия Викторовна / Abubakirova, A.V. — ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8680-3189. <https://orcid.org/0009-0008-7581-6043>. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. М.; 2021. 680 с. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. Cystic fibrosis. M.; 2021. 680 p. (in Russian)
2. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология. 2021;31(2):226–36. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. Pulmonologiya. 2021;31(2):226–36. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236
3. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(4):503–8. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Sherman V.D. et al. Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013. Current Pediatrics. 2015;14(4):503–8. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390
4. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмудова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. Медицинский совет. 2022; 16(4):98–106. Chermenskiy A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Makhmutova V.R. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. Medical Council. 2022;16(4):98–106. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106
5. Красовский С.А., Кагазеев Р.У., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф. и др. Эффективность применения лумакафтора/ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения. Медицинский совет. 2023;17(4):102–8. Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U., Zonenko O.G., Sergienko D.F. et al. Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients. Medical Council. 2023;17(4):102–8. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-069
6. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. BMC Med. 2012;10:88. DOI: 10.1186/1741-7015-10-88
7. Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. Eur. J. Pediatr. 2008;167(8):839–49. DOI: 10.1007/s00431-008-0693-2
8. Rubin J.L., O'Callaghan L., Pelligra C., Konstan M.W. et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. Ther. Adv. Respir. Dis. 2019; 13:1753466618820186. DOI: 10.1177/1753466618820186

Поступила / Received: 11.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.01.2024

Коррекция дисэлементоза у детей первого года жизни, внутриутробное развитие которых проходило в условиях военного конфликта

М.В. Васендина

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Луганск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить особенности и оптимизировать микро- и макроэлементный статус у детей первого года жизни, внутриутробное развитие которых проходило в условиях военного конфликта.

Дизайн. Первый этап — ретроспективный анализ медицинской документации (индивидуальная карта беременной, история родов и история развития ребенка), второй этап — сравнительное изучение элементного состава волос исследуемых детей.

Материалы и методы. В исследование входили 154 ребенка в возрасте до одного года: у 81 ребенка внутриутробное развитие проходило в условиях военного конфликта (основная группа), у 73 детей — в мирных условиях (группа сравнения). Дети обеих групп находились на искусственном вскармливании ввиду развития у матерей агалактии на фоне стресса, связанного с активными боевыми действиями.

У детей определяли элементный состав волос с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра AAC 2280 Perkin Elmer (США) и выполняли коррекцию выявленного дисэлементоза введением в рацион адаптированной и витаминизированной смеси с проведением повторного анализа через 6 месяцев.

Результаты. При первом исследовании отмечен дисбаланс в микро- и макроэлементном составе волос у детей основной группы: снижение уровней железа, меди, селена, магния, цинка, марганца и калия и накопление токсических микроэлементов — свинца, кадмия, хрома. Повторный анализ выявил значительную оптимизацию уровней эссенциальных микро- и макроэлементов, а также снижение содержания токсических микроэлементов в волосах исследуемых детей.

Заключение. Пренатальное развитие в условиях активного военного конфликта приводит к дисэлементозам, которые обуславливают соматические патологии детей как в неонатальном периоде, так и в раннем детском возрасте. Оптимальное искусственное вскармливание дает возможность корректировать нарушения элементного баланса у детей первого года жизни.

Ключевые слова: дисэлементоз, эссенциальные и токсические элементы, коррекция.

Для цитирования: Васендина М.В. Коррекция дисэлементоза у детей первого года жизни, внутриутробное развитие которых проходило в условиях военного конфликта. Доктор.Ру. 2024;23(3):38–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-38-41

Correction of Dyselementosis in Infants Whose Intrauterine Development Occurred During a Military Conflict

M.V. Vasendina

"Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1g Block of the 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk 291045

ABSTRACT

Aim. To study peculiarities and to optimise the micro- and macroelemental status of children during the first year of life, the prenatal development of which fell at a military conflict.

Design. Phase one was a retrospective analysis of medical documents (medical history of a pregnant woman, labour and delivery medical record, infant's record); phase two was comparison of the elemental composition of children's hair.

Materials and methods. The study included 154 children less than a year of age: prenatal development of 81 children fell at a military conflict (study group) and 73 children — during the time of peace (controls). Children in both groups were formula-fed as their mothers had agalactia because of stress caused by military actions.

Elemental composition of children's hair was determined using an AAC 2280 Perkin Elmer atomic absorption spectrophotometer (USA); identified dyselementosis was corrected with introduction of an adapted and enriched formula, and the analysis was repeated in 6 months.

Results. The first analysis revealed imbalance in micro- and macroelemental composition of children's hair in the study group: lower levels of iron, copper, selenium, magnesium, zinc, manganese and potassium, as well as accumulation of toxic elements — lead, cadmium, chrome. A repeated analysis showed significant optimisation of essential micro- and macroelements, as well as reduction in the level of toxic microelements in children's hair.

Conclusion. Prenatal development during an active military conflict causes dyselementosis, which leads to somatic pathologies in children of both neonates and infants. An optimal formula makes it possible to correct elemental imbalances during the first year of child's life.

Keywords: dyselementosis, essential and toxic elements, correction.

For citation: Vasendina M.V. Correction of dyselementosis in infants whose intrauterine development occurred during a military conflict. Doctor.Ru. 2024;23(3):38–41. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-38-41

✉ Васендина Марина Валерьевна / Vasendina, M.V. — E-mail: marina.vasendina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема дисэлементозов у детей первого года жизни не утрачивает своей актуальности до настоящего времени. Именно микронутриенты обеспечивают большинство физиологических функций, сопряженных с деятельностью иммунной, нервной, эндокринной систем. Роль микро- и макроэлементов в формировании когнитивных функций, а также иммунитета у детей в настоящее время может считаться признанной с позиции доказательной медицины [1].

Среди ключевых факторов, способствующих развитию нарушения элементного гомеостаза, можно выделить соматическую и инфекционную патологию, стрессы, несбалансированное питание, неблагоприятную экологическую обстановку. Проживание в условиях постоянного военного конфликта запускает сразу несколько триггерных факторов: воздействие стресса, неблагоприятной экологической обстановки, несбалансированного питания, — что создает фундамент для более частой заболеваемости детей и оказывает большое негативное влияние на метаболическую функцию организма [2, 3].

Исследования, посвященные нарушению элементного баланса у детей грудного возраста, с каждым годом набирают обороты. Так, в работе Н.А. Коровиной и соавт. отмечено, что дефицит таких микроэлементов, как железо и йод, приводит к ухудшению психического здоровья детей. По данным ученых, у 16–47% детей выявляется анемия, а у 24–63% — латентный дефицит железа [4].

K.G. Dewey и соавт. в своих исследованиях показали влияние приема добавок железа на снижение заболеваемости детей, находящихся на грудном вскармливании [5].

Нужно учитывать также, что стресс от пребывания на территории активных боевых действий негативно влияет на течение беременности и плод у будущих матерей, а в последующем на лактационный период [3]. Согласно ряду работ, негативный психоэмоциональный фон может способствовать снижению и даже прекращению лактации, что требует перевода ребенка на искусственное питание [6]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать современные адаптированные смеси, содержащие весь необходимый спектр витаминов, микро- и макроэлементов.

Целью исследования стали изучение особенностей и оптимизация микро- и макроэлементного статуса детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, внутриутробное развитие которых проходило в условиях военного конфликта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Луганской городской многопрофильной больницы № 3.

Под наблюдением находились 154 ребенка первого года жизни (средний возраст — $7,20 \pm 2,05$ месяца). Детей разделили на две группы: в *основную группу* входили дети, внутриутробное развитие которых проходило в условиях активных боевых действий ($n = 81$; 52,6%); в *группу сравнения* — дети, пренатальное развитие которых проходило в мирных условиях ($n = 73$; 47,4%). Дети обеих групп находились на искусственном вскармливании ввиду развития у матерей агалактии на фоне стресса, связанного с активными боевыми действиями. У всех детей определяли микро- и макроэле-

ментный состав волос, исследование проводилось дважды: на первой неделе жизни и спустя 6 месяцев.

Элементный статус волос у детей изучали на базе Луганской диагностической лаборатории на атомно-абсорбционном спектрофотометре AAC 2280 Perkin Elmer (США), количественно определялись эссенциальные элементы (железо, медь, цинк, марганец, селен, магний, натрий, кальций, калий) и токсические микроэлементы (свинец, кадмий, хром). Данный метод исследования считается неинвазивным и оптимальным для выявления дефицита минерального обмена и накопления экотоксикантов.

Чрезвычайно важным является обеспечение оптимального искусственного вскармливания детей с нарушением микроэлементного статуса¹. Коррекционная терапия у обследованных детей, находившихся на искусственном вскармливании, заключалась во введении в рацион адаптированной и витаминизированной смеси «Малютка Nutricia». В состав этой смеси включен комплекс эссенциальных микро- и макроэлементов и витаминов, включающий кальций, калий, медь, цинк, селен, железо и др. Смесь «Малютка Nutricia» также обогащена аминокислотой таурином, таурин обеспечивает нормальное развитие головного мозга и зрительного анализатора, стимулирует иммунную систему [7, 8].

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку среднего (m). Различия в альтернативных выборках с распределением показателей, отличным от нормального, оценивали с использованием U -критерия Манна — Уитни. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у новорожденных основной группы выявлено статистически значимое снижение уровней эссенциальных элементов (железо, медь, цинк, магний, селен, марганец и калий) относительно данных, полученных в группе сравнения, а также накопление токсических микроэлементов (свинец, кадмий, хром) (*табл.*).

Так, уровень железа в волосах новорожденных детей основной группы был снижен в 1,22 раза относительно показателя группы сравнения. Клинически дефицит железа проявлялся гипохромной анемией, мышечной слабостью [9].

Установлено, что содержание меди в волосах новорожденных детей основной группы было в 2,22 раза ниже, чем в группе сравнения. Учитывая, что недостаток меди проявляется синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и дезадаптации сердечно-сосудистой системы, наличие клинических проявлений этих синдромов у детей расценено нами как косвенное указание на данный дефицит. В частности, тремор подбородка и конечностей в основной группе наблюдался у 12 (14,81%) детей, беспокойство и гиперестезия — у 16 (19,75%), частые срыгивания — у 18 (22,22%) детей. Среди симптомов дезадаптации сердечно-сосудистой системы в основной группе преобладали мраморность кожи (29,63%; $n = 24$) и цианоз носогубного треугольника (32,10%; $n = 26$).

В этой же группе детей наблюдалось снижение концентрации цинка в 1,34 раза и селена в 1,73 раза. При дефиците этих микроэлементов на первый план выступают признаки

¹ Союз педиатров России. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). М.: ПедиатрЪ; 2017. 58 с.

Таблица. Элементный состав волос детей первого года жизни до и после введения коррекционных смесей ($M \pm m$), мкг/г

Table. Elemental composition of hair of children during the first year of life before and after introduction of a corrective formula ($M \pm m$), $\mu\text{g/g}$

Элементы	Основная группа (n = 81)		Группа сравнения (n = 73)		P _{I-II}	P _{I-III}
	исследование 1 (I)	исследование 2 (II)	исследование 1 (III)	исследование 2		
Fe	49,83 ± 3,71	56,12 ± 3,13	60,81 ± 6,22	61,97 ± 7,45	< 0,05	< 0,01
Cu	8,09 ± 0,31	14,07 ± 0,71	17,99 ± 0,21	18,02 ± 0,34	ns	< 0,01
Zn	209,85 ± 14,13	260,62 ± 8,17	281,32 ± 10,21	285,47 ± 9,45	ns	< 0,05
Mn	1,38 ± 0,86	1,71 ± 0,71	1,88 ± 0,17	1,89 ± 0,87	< 0,01	< 0,05
Pb	8,01 ± 1,71	4,28 ± 0,31	2,01 ± 0,71	1,99 ± 0,85	< 0,05	< 0,01
Cd	0,96 ± 0,23	0,27 ± 0,11	0,06 ± 0,01	0,057 ± 0,02	< 0,05	< 0,01
Cr	4,01 ± 0,98	2,97 ± 0,25	2,83 ± 1,43	2,49 ± 1,11	< 0,05	< 0,05
Se	0,49 ± 0,08	0,80 ± 0,48	0,85 ± 0,01	0,86 ± 0,02	< 0,05	< 0,01
Mg	14,99 ± 1,43	21,71 ± 0,48	24,95 ± 1,31	24,98 ± 1,65	ns	< 0,01
Na	417,30 ± 49,02	652,80 ± 41,32	795,80 ± 23,00	789,90 ± 59,00	ns	ns
Ca	446,80 ± 2,00	451,90 ± 0,64	451,60 ± 0,98	462,80 ± 0,63	ns	ns
K	143,20 ± 41,30	160,70 ± 20,80	170,40 ± 30,20	172,80 ± 31,40	< 0,001	< 0,05

Примечание: ns — статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Note. ns means statistically non-significant differences.

снижения иммунитета, возможно развитие энцефалопатий, имеются данные о повышенной встречаемости онкологических заболеваний [10]. Селен значим для функционирования иммунной системы: в условиях его дефицита нарушаются процессы пролиферации лимфоцитов, снижаются уровни IgM, IgG, IgA. Важнейшая роль селена заключается также в антагонизме с тяжелыми металлами: доказано его протективное действие при накоплении в организме кадмия, ванадия, ртути и свинца [9]. По данным нашего исследования, заболеваемость ОРВИ превалировала в основной группе. Острые бронхиты у детей основной группы регистрировались в 1,52 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

Показатель магния у новорожденных детей основной группы был снижен в 1,67 раза. Дефицит магния наблюдается в биосубстратах при хроническом стрессе и способствует развитию различных неврологических патологий, таких как гиперестезия, гиперкинезы и спастичность мышц [10].

Снижение в 1,36 раза уровня марганца у детей основной группы проявлялось частыми срыгиваниями, развитием атопических дерматитов.

Обращает на себя внимание повышенное содержание в волосах детей основной группы токсических микроэлементов: свинца — в 3,99 раза, кадмия — в 16 раз, хрома — в 1,42 раза.

В ходе исследования выявлены также корреляции между микроэлементной недостаточностью и развитием клинических симптомов у детей основной группы. Установлены сильные корреляционные связи между снижением уровня меди и наличием гиперестезии у детей ($r = 0,86$; $p < 0,01$), между снижением уровня магния и развитием спастичности мышц ($r = 0,79$; $p < 0,01$).

Исследование, проведенное через 6 месяцев, показало, что на фоне использования молочной смеси «Малютка Nutricia» средняя концентрация железа в волосах детей основной группы повысилась в 1,13 раза по сравнению с первоначальными данными. У детей нивелировалась гипохромная анемия, повысился мышечный тонус.

Уровень меди в волосах детей основной группы через 6 месяцев после введения коррекционной смеси увеличился

в 1,74 раза. У детей регрессировали симптомы нарушения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы.

При анализе показателей цинка и селена в основной группе детей до и после введения коррекционной смеси выявлено повышение уровня цинка в 1,24 раза, селена — в 1,63 раза. При этом у детей основной группы в динамике симптомы ОРВИ наблюдались значительно реже.

Содержание магния в волосах детей основной группы после перевода на адаптированную смесь «Малютка Nutricia» увеличилось в 1,45 раза. При динамическом наблюдении за детьми основной группы отмечены значительное снижение проявления гиперестезии, а также нормализация тонуса мышц.

В ходе изучения концентрации марганца в волосах детей основной группы после введения коррекционной смеси обнаружено повышение показателя в 1,24 раза. При этом у детей нивелировались симптом срыгивания и кожные проявления.

Обращает на себя внимание также изменение показателя калия в основной группе: содержание этого элемента в волосах детей после введения коррекционного питания увеличилось в 1,12 раза по сравнению с данными до коррекции.

В то же время концентрации токсических микроэлементов в волосах детей основной группы после введения адаптированной смеси статистически значимо уменьшились ($p < 0,05$): уровень свинца снизился в 1,87 раза, кадмия — в 3,56 раза, хрома — в 1,35 раза.

По средним значениям натрия и кальция в волосах детей основной группы статистически значимых изменений и различий с группой сравнения не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы

1. Протекание пренатального периода в стрессогенных условиях активных боевых действий приводит к биоэлементному дисбалансу: снижению уровней эссенциальных элементов (железо, медь, цинк, магний, марганец, селен, калий) и накоплению токсических микроэлементов (свинец, хром, кадмий).

2. Низкие показатели микро- и макроэлементов в волосах детей первого года жизни могут являться ранними диагнос-

тическими маркерами заболеваний иммунной и центральной нервной системы.

3. После введения коррекционного питания у детей основной группы значительно оптимизировались уровни эссенциальных элементов: железа, меди, цинка, магния, селена, калия и марганца.

4. Концентрации токсических микроэлементов в волосах детей основной группы после введения в питание молочной смеси «Малютка Nutricia» статистически значимо снизились.

5. Купирование дефицита микро- и макроэлементов у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании,

должно осуществляться путем адекватной нутрициальной поддержки — кормления детей адаптированными, богатыми витаминами, микро- и макроэлементами смесями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У новорожденных детей, пренатальное развитие которых происходило в условиях активного военного конфликта, выявляются дисэлементозы, которые могут быть причиной соматических патологий в неонатальном и раннем детском возрасте. Введение коррекционного питания позволяет оптимизировать элементный баланс у детей.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России (протокол № 16 от 11.09.2023).

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for medical research involving human subjects" and was approved by the Local Ethics Committee at the St. Luka Lugansk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 16 dated 11 September 2023).

Об авторе / About the author

Васендина Марина Валерьевна / Vasendina, M.V. — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций медицинского факультета по специальности «Педиатрия» ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России. 291045, Россия, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. <https://orcid.org/0000-0003-1369-9845>. E-mail: marina.vasendina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Файзуллина Р.А., Закирова А.М. Значение витаминно-минеральных комплексов в педиатрии. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(2):97–103. Faizullina R.A., Zakirova A.M. Vitamin and mineral complexes in pediatrics. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(2):97–103. (in Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).97-103
2. Лещинский П.Т., Валиев О.А., Победенный А.А., Борисенко М.Д. Влияние военных действий на Донбассе на течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного. Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. 2020;10(3):45–53. Leshchinsky P.T., Valiev O.A., Pobedenny A.A., Borisenko M.D. The impact of military operations in the Donbass on the course of pregnancy, childbirth and the condition of the fetus and newborn. Journal of Experimental, Clinical and Preventive Medicine. 2020;10(3):45–53. (in Russian). URL: <https://vrach-aspirant.ru/articles/obstetrics/20005/> (дата обращения — 22.02.2024).
3. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Блинов Д.В. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(3):26–32. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A., Blinov D.V. et al. Maternal stress and child health in the short and long term. breast cancer. Russian Medical Inquiry. 2019;3(3):26–32. (in Russian). URL: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/11d/26-32.pdf> (дата обращения — 22.02.2024).
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра. Русский медицинский журнал. 2004;1:48. Korovina N.A., Zakharova I.N., Platnikov A.L., Obynchnaya E.G. Vitamins and trace elements in the practice of a pediatrician. Russian Medical Journal. 2004;1:48. (in Russian). URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Vitaminy_i_mikroelementy_v_praktike_vracha-pediatra/ (дата обращения — 22.02.2024).
5. Dewey K.G., Domellöf M., Cohen R.J., Rivera L.L. et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. J. Nutr. 2002;132(11):3249–55. DOI: 10.1093/jn/132.11.3249
6. Рюмина И.И., Нароган М.В., Орловская И.В., Шарипова К.Р. и др. Поддержание эффективной лактации и организация сцеживания грудного молока. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;7(4):85–92. Ryumina I.I., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Sharipova K.R. et al. Maintenance of effective lactation and organization of breast milk pumping. Neonatology: news, opinions, training. 2019;7(4):85–92. (in Russian). DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14007
7. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В., Георгиева О.В. и др. Новая отечественная адаптированная молочная смесь «Малютка», Nutricia (Россия): результаты клинического исследования детей. Русский медицинский журнал. 2004;13:808. Kon I.Ya., Sorvacheva T.N., Pashkevich V.V., Georgieva O.V. et al. New domestic adapted milk formula "Baby", Nutricia (Russia): results of a clinical study of children. Russian Medical Journal. 2004;13:808. (in Russian).
8. Коденцова В.М., Русник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. Consilium Medicum. 2017;19(12):76–83. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Nikitiuk D.B., Tutelyan V.A. Multivitamin-mineral supplementation in medical nutrition. Consilium Medicum. 2017;19(12):76–83. (in Russian). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Серия: «Обучающие программы ЮНЕСКО». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 303 с. Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace elements in neurology. Series: "UNESCO Training programs". Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 303 p. (in Russian).
10. Шашель В.А., Маталаева С.Ю. Микроэлементный состав волос как маркер коморбидных состояний у детей с желчнокаменной болезнью, проживающих в экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1):76–83. Shashel V.A., Matalaeva S.Yu. Microelement composition of hair as a marker of comorbid conditions in children with gallstone disease living in ecologically unfavorable territories of the Krasnodar Territory. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;173(1):76–83. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-76-83

Поступила / Received: 02.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.09.2023

Состояние микробиома десневой борозды детей с бронхиальной астмой

Т.В. Вивтаненко¹✉, Л.Ю. Попова¹, Ю.А. Хлопко², Р.Р. Демина¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Оренбург

²ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить микробиом здоровой десневой борозды детей с бронхиальной астмой (БА) при различном состоянии зубов.

Дизайн: открытое сравнительное клинично-лабораторное исследование.

Материалы и методы. Десневой субстрат получен у 19 детей 3–6 лет с обострением БА, проанализированы результаты секвенирования генов 16 субъединиц рибосомной рибонуклеиновой кислоты (16S rRNA) на платформе «MiSeq» («Illumina»).

Результаты. Определены 5 основных филумов в десневой борозде: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* и *Bacteroidetes* и доминирующий род — *Streptococcus*. Установлена достоверно высокая относительная распространенность видов *Neisseria oralis* ($p = 0,0073$), *Hemophilic massiliensis* ($p = 0,046$), *Hemophilic paraphrohaemolyticus* ($p = 0,05$) и *Lautropia mirabilis* ($p = 0,05$) у детей с БА без кариеса. Уровень иммуноглобулина Е (IgE) достоверно выше у детей с астмой и кариесом в сравнении с детьми без кариеса ($461,79 \pm 60,58$ и $276,97 \pm 81,15$ МЕ/мл).

Заключение. Преобладание условно-патогенных и «здоровых» бактериальных видов филума *Proteobacteria* в здоровой десневой борозде детей с БА может являться показателем дисбиоза ротовой полости при БА. Гиперпродукция IgE у детей с кариесом, возможно, обусловлена кариесогенной флорой, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: секвенирование, микробиом десневой борозды, дети, бронхиальная астма, кариес.

Для цитирования: Вивтаненко Т.В., Попова Л.Ю., Хлопко Ю.А., Демина Р.Р. Состояние микробиома десневой борозды детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2024;23(3):42–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-42-48

State of the Gingival Sulcus Microbiome in Children with Bronchial Asthma

T.V. Vivtanenko¹✉, L.Yu. Popova¹, Yu.A. Khlopko², R.R. Demina¹

¹Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

²Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11 Pionerskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

ABSTRACT

Aim. To compare the microbiome of the healthy gingival sulcus of children with bronchial asthma (BA) and different dental conditions.

Design. Open comparative clinical and laboratory study.

Materials and methods. Gingival substrate was obtained from 19 children aged 3–6 years with exacerbation of BA; the results of sequencing the genes of 16 subunits of ribosomal ribonucleic acid (16S rRNA) on the MiSeq platform (Illumina) were analyzed.

Results. Five major phyla have been identified in the gingival sulcus: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* and *Bacteroidetes* and the dominant genus, *Streptococcus*. A significantly high relative prevalence of the species *Neisseria oralis* ($p = 0.0073$), *Hemophilic massiliensis* ($p = 0.046$), *Hemophilic paraphrohaemolyticus* ($p = 0.05$) and *Lautropia mirabilis* ($p = 0.05$) in children with asthma without caries was established. The level of immunoglobulin E (IgE) is significantly higher in children with asthma and caries compared to children without caries (461.79 ± 60.58 and 276.97 ± 81.15 IU/ml).

Conclusion. The predominance of opportunistic and “healthy” bacterial species of the phylum *Proteobacteria* in the healthy gingival sulcus of children with BA may be an indicator of oral dysbiosis in BA. Overproduction of IgE in children with caries may be due to cariogenic flora, which requires further study.

Keywords: sequencing, gingival crevicular microbiome, children, bronchial asthma, caries.

For citation: Vivtanenko T.V., Popova L.Yu., Khlopko Yu.A., Demina R.R. State of the gingival crevicular microbiome in children with bronchial asthma. Doctor.Ru. 2024;23(3):42–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-42-48

ВВЕДЕНИЕ

Ротовая полость — это уникальная экосистема с множеством различных биотопов микроорганизмов [1]. Микробиом полости рта чрезвычайно разнообразен и включает вирусы, простейшие, грибы, археи и бактерии [2]. Идентифицировано более 1000 бактериальных филотипов, большая их часть являются комменсальными [3]. Многочисленные исследования показали связь между колонизацией патогенами

и астмой, особенно в раннем детстве [4–10]. Нормальный микробиом ротовой полости выполняет защитную роль, препятствуя колонизации патогенами, что существенно для поддержания здоровья человека [11]. Для изучения роли бактерий при различных заболеваниях необходимо определить весь спектр микроорганизмов. С этих позиций метод секвенирования является самым точным, поскольку обнаруживает почти все сигнатуры ДНК микроорганизмов [12].

✉ Вивтаненко Татьяна Владимировна / Vivtanenko, T.V. — E-mail: tatwiwt@mail.ru

Десневая борозда — это пространство между эмалью коронки зуба и эпителием видимой десны, которое складывается, образуя выстланную эпителием складку вокруг зуба. Борозда открывается в полость рта, а основание желоба ограничено тонким соединительным эпителием, который заканчивается в месте прикрепления к цементной поверхности корня [13]. В микробиоме здоровой десневой борозды (глубиной до 4 мм) преобладают филоциты *Proteobacteria*, рода: *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Moraxella* и филоциты *Firmicutes*, рода *Streptococcus*, *Granulicatella* и *Gemella*, которые являются симбионтами и в большинстве случаев возвращаются в пародонтальные карманы после лечения пародонтоза [14].

Ранее установлено обогащение бронхиального микробиома взрослых с астмой родами *Haemophilus*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и *Sphingomonadaceae* [15]. Выделенные микроорганизмы *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* из нижних дыхательных путей детей с астмой (вне обострения и с обострением), были связаны с воспалительными цитокинами [16]. Колонизация ротоглотки новорожденных от матерей с астмой видами *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* приводила к увеличению количества эозинофилов в крови и уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) у детей в возрасте 4 лет в сравнении с детьми от матерей без астмы, при этом общая распространенность астмы в возрасте 5 лет в этой группе детей составила 33% [17]. Ранее нами был исследован микробиом зубной поверхности детей с астмой, кариесом и без него и установлено, что род *Veillonella* (*Veillonellaceae*, *Selenomonadales*, *Negativicutes*) преобладал у детей с кариесом, а относительно обилие *Neisseria* было значительно выше у детей без кариеса с бронхиальной астмой ($p < 0,05$) [18]. Исследования фактического состояния микробиома при различных заболеваниях важны, т. к. именно устойчивые комбинации микроорганизмов, а не отдельные виды бактерий могут являться триггерами заболеваний [12].

Таким образом, многочисленные исследования констатируют связь между астмой и кариесом как результат персистенции патогенов ротовой полости. Астма и кариес в большинстве случаев манифестируют в детском возрасте, когда патогены колонизируют биотопы и формируется микробиом. Информация об исследованиях микробиома десневой борозды у детей с астмой нами не обнаружена. Изучение состава микробиома на всех таксономических уровнях в данной группе детей приоритетно для понимания взаимосвязи между микробными сообществами и биотопами с установлением роли микробиома в поддержании экологического баланса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы материала десневой борозды были получены от 19 детей с обострением астмы в возрасте 3–6 лет, при наличии информированного согласия родителей или законных представителей ребенка.

Все дети проходили обследование и лечение на базе ГАУЗ «ООКБ № 2» г. Оренбурга, Россия). Распределение по группам (табл. 1) выполнено по состоянию полости рта: в группу «А — asthma» вошли дети с астмой без кариеса зубов ($n = 9$; 6 мальчиков и 3 девочки; возраст 36–71 мес), группа «С — caries» — состояла из детей с астмой и кариесом ($n = 10$; 6 мальчиков и 4 девочки; возраст 37–68 мес). Диагноз астмы и оценка ее тяжести были основаны на критериях

GINA, 2022 г.¹ Все дети имели обострение средней степени тяжести, 1 ребенок — тяжелое. Только у 1 ребенка из группы с кариесом и 2 пациентов из группы без кариеса стаж астмы был более 1 года, остальные дети были с впервые установленной астмой.

Обследование детей включало осмотр специалистами: педиатром, аллергологом-иммунологом, стоматологом и пульмонологом, стандартные лабораторные показатели, в том числе IgE. На момент забора материала пациенты не принимали антибиотики. Лечение детей обеих групп с бронхиальной астмой в период обострения включало будесонид, ипратропия бромид/фенотерол и цетиризин. Пациент с тяжелым обострением получал преднизолон и аминофиллин.

Диагностика кариеса зубов была основана на критериях ВОЗ. Состояние здоровья полости рта и наличие кариеса пациентов было оценено при стоматологическом осмотре. Индекс интенсивности кариеса зубов измеряли путем вычисления количества кариозных, отсутствующих и запломбированных зубов. Оценка индекса интенсивности кариеса зубов включала все кариозные поражения на окклюзионных, межпроксимальных, щечных и язычных гладких поверхностях. Критерием начального кариеса было наличие белого (матового) пятна на поверхности эмали. Случаи кариеса зубов были закодированы, как 1 = присутствие, 0 = отсутствие кариеса. Индекс гигиены (ИГ) = K_i/n , где K_i — сумма индексов очистки всех исследуемых зубов; n — количество зубов, участвующих в тестировании ($n = 6$). ИГ: 1,1–1,5 балла — хороший; 1,6–2,0 балла — удовлетворительный; 2,1–2,5 балла — неудовлетворительный; 2,6–3,4 балла — плохой; 3,5–5,0 балла — очень плохой.

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Пациент	Пол	Возраст, мес
A05	М	36
A15	М	52
A17	М	36
A23	Ж	71
A33	Ж	64
A35	М	55
A37	М	60
A39	М	59
A47	Ж	69
$M \pm m$		$55,78 \pm 4,25$
C04	М	57
C09	М	38
C11	М	68
C13	Ж	60
C21	М	37
C25	Ж	63
C41	Ж	47
C45	М	57
C58	Ж	61
C60	М	61
$M \pm m$		$54,90 \pm 3,36$

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. URL: <https://ginasthma.org>

Вычислены достоверные различия концентрации IgE у детей с астмой (табл. 2) в зависимости от наличия кариеса. Уровень IgE был достоверно выше в группе детей с кариесом в сравнении с показателем у детей без кариеса.

Забор образцов десневого субстрата проводили с использованием индивидуальных стерильных кюреток утром, после пробуждения, через 12 ч после вечерней чистки зубов и последнего приема пищи у детей без кариеса — из мезобуккальных участков левого моляра (7.5), у детей с кариесом — из мезобуккальных участков наиболее пораженного молочного зуба. Материал помещали в стерильные пробирки Эппендорфа с 0,2 мл буферного раствора ДНК-Экспресс («Литех»), до выделения ДНК хранили при -20°C . Обработку и последующий анализ образцов проводили в Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Процедура включала извлечение ДНК, подготовку библиотеки ДНК, высокопроизводительное секвенирование и биоинформационный анализ. Библиотеки были секвенированы на платформе MiSeq (Illumina). Таксономическую

классификацию последовательностей проводили с использованием эталонных баз данных RDP и NCBI.

Методы математической обработки

Сообщества микробиома десневой борозды проанализированы на уровне операционно-таксономических единиц (ОТЕ), микробное богатство десневой борозды оценивали по показателям глубины охвата (Good's coverage) и индекса разнообразия Chao1. Сравнение индексов разнообразия между группами проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Суммарное богатство бактериальных сообществ оценивали с помощью анализа кривых разрежения, график построен с использованием ресурса QIIME2. Бактериальные сообщества сравнивали с помощью метода главных компонент (PCoA) на основе расстояний Брея — Кертиса, двумерный график на уровне ОТЕ построен с помощью MicrobiomeAnalyst [19, 20]. Различия бактериальных сообществ оценивали на основании построения филогенетического дерева (UniFrac). Различия между таксонами проводили с помощью статистических методов Манна — Уитни и Краскала — Уоллиса.

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулина E (IgE) в зависимости от состояния ротовой полости обследованных детей

Table 2. Concentration of immunoglobulin E (IgE) depending on the condition of the oral cavity of the examined children

Пациент	Кариес	Индекс интенсивности кариеса зубов	IgE, МЕ/мл	Индекс гигиены
A05	0	0	622,6	1,2
A15	0	0	100	0,7
A17	0	0	613	0,5
A23	0	0	92,2	1,2
A33	0	0	169,5	1,4
A35	0	0	70,4	0,5
A37	0	0	559	1,4
A39	0	0	110	1,7
A47	0	0	156	0,7
M ± m		0	276,97 ± 81,15	1,03 ± 0,15
C04	1	1	623,1	0,7
C09	1	1	610,2	0,6
C11	1	4	626,5	1,1
C13	1	2	358,3	2,5
C21	1	3	39	1,2
C25	1	4	416	1,5
C41	1	3	350	2,3
C45	1	6	376,8	2,8
C58	1	1	625	1,7
C60	1	8	593	2,3
M ± m		3,30 ± 0,73	461,79 ± 60,58*	1,67 ± 0,25

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с детьми без кариеса.

Note. * $p < 0.05$ vs children with caries.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные ОТЕ сгруппированы на уровне сходства 97%; микробное богатство десневой борозды (Good's coverage) и индекс разнообразия Chao1 были высокими, что указывает на достаточное разнообразие видов в группах. Сравнение индексов разнообразия не выявило статистически значимых различий между группами.

Проведенная оценка суммарного богатства бактериальных сообществ для групп А и С показала, что глубина секвенирования была достаточной (рис. 1), учтено практически все разнообразие в исследуемых образцах (выход на плато).

Метод главных компонент показал значительное перекрытие между образцами групп А и С (все образцы расположились в проекции малого круга, что свидетельствует об их сходности по составу ОТЕ, но при этом объединения образцов по кариесу не обнаружено (рис. 2). Два образца — C_11 и A_15 — расположились отдельно от других (эти образцы имели небольшое количество ОТЕ, но клинические данные детей существенно не различались).

Согласно полученным данным, на трехмерном графике микробных сообществ десневой борозды четких различий между сравниваемыми группами по составу и общему разнообразию бактериальных ОТЕ также не установлено (рис. 3).

Анализ альфа-разнообразия не выявил существенных различий между образцами групп (рис. 4). При этом практически одинаковое количество образцов расположено в центре, что свидетельствует о том, что большая часть образцов имеет сходный состав, несмотря на отсутствие или наличие кариеса.

Филогенетическое дерево показало разделение бактериального сообщества на три основные ветви, в которые вошли образцы обеих групп (рис. 5).

Оценка таксономии образцов десны установила 7 бактериальных типов, 12 классов бактерий, 18 порядков бактерий, 26 семейств бактерий. Большинство последовательностей в группах были отнесены к 5 бактериальным филумам (первые четыре выявлены у всех детей). В группе С выявлены *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* (частота встречаемости филумов в образце более 1%, записано по убыванию). В группе А последовательность бактериальных филумов иная: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, достоверных различий на уровне филума между группами А

Таблица 3. Характеристика образцов
Table 3. Characteristics of samples

Образец	Количество ридов	Количество объединенных ридов	Количество отфильтрованных ридов	Общее количество операционно-таксономических единиц (ОТЕ)	Синглтоны и даблтоны	Анализируемое количество ридов	Количество ОТЕ	Good's coverage	Chao 1
A05	11452	10714	6813	175	80	5443	55	0,9932	191
A15	9950	9087	4153	91	36	6560	31	0,9968	106
A17	11606	10995	6174	90	25	9099	52	0,9984	101
A23	11521	10986	6808	159	55	7247	68	0,9946	207
A33	10828	10302	5426	67	28	7475	34	0,9968	139
A35	12300	11743	6712	127	48	8475	67	0,9962	159
A37	8093	7686	4528	94	44	6336	37	0,9957	115
A39	11469	10812	6050	113	37	8986	61	0,9976	129
A47	11786	10748	5513	94	39	9037	43	0,9972	116
M	11000	10341	5797	112	43	7629	50	1	140
± m	449,89	432,27	345,26	12,50	5,84	475,38	5,00	0,0006	13,31
C04	10294	9902	6289	184	90	5475	59	0,9896	233
C09	12042	11474	6611	147	64	7151	60	0,9954	165
C11	11664	10961	6098	55	22	7859	16	0,9981	71
C13	53319	49826	24873	121	56	32712	42	0,9988	166
C21	10746	10082	5570	155	66	5984	69	0,9923	208
C25	9821	9135	5375	35	14	7716	14	0,9984	71
C41	9377	8961	4840	97	38	7658	47	0,9982	101
C45	10388	9882	5275	58	25	8374	28	0,9979	81
C58	16570	15703	8771	123	35	11718	65	0,9979	154
C60	15236	14552	8683	171	55	11690	68	0,9970	202
M	15946	15048	8238	115	46	10634	47	1	145
± m	4218,68	3929,24	1896,99	16,40	7,50	2539,20	6,66	0,0010	19,09

Примечание. М — среднее; m — стандартная ошибка выборочного среднего; U-критерий Манна — Уитни показал отсутствие достоверных различий между группами по всем показателям.

Note. M: mean value; m: sample mean mean-square error; Mann-Whitney U-test demonstrated the lack of reliable differences in these parameters between groups.

Рис. 1. Кривые разрежения: а — для группы А (астма без кариеса); б — для группы С (кариес с астмой). По осям абсцисс — количество ридов, по осям ординат — количество операционных таксономических единиц

Fig. 1. Rarefaction curves: a — for group A (asthma with caries); b — for group C (caries with asthma). X-axes — No. of reads, Y-axes — No. of operational taxonomic units

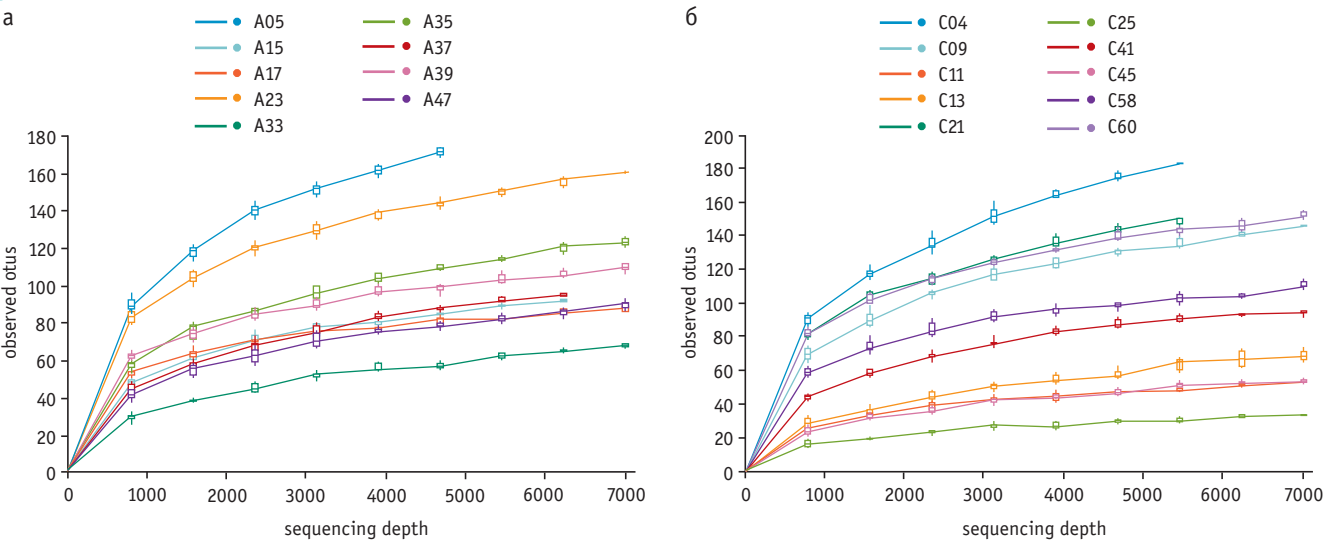


Рис. 2. Двумерный график десневых сообществ. Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С. Подпись включает идентификационный номер образца

Fig. 2. 2D graph of gum associations. Red: group A samples, blue: group C samples. Signature includes sample ID No.

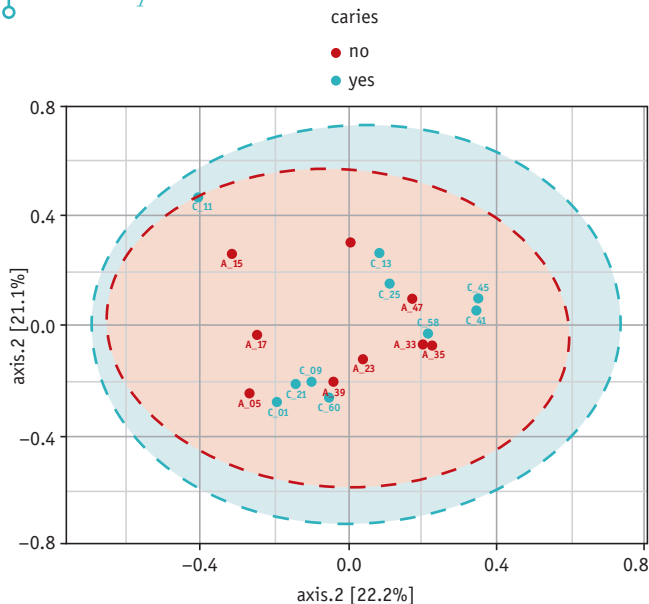
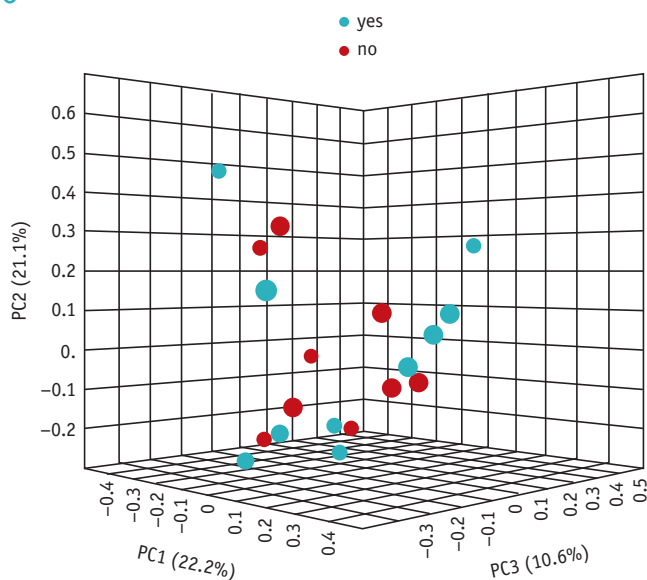


Рис. 3. Трехмерный график микробных сообществ десневой борозды.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С

Fig. 3. 3D graph of microbial communities in gingival transverse

Red: group A samples, blue: group C samples



и С не установлено. Филумы *Candidatus Saccharibacteria* и *SR1* встречались менее чем в 1% проанализированных ридов в образцах (рис. 6).

Достоверные различия выявлены на уровне порядка — *Burkholderiales*, семейства — *Burkholderiaceae* (достоверно преобладает у детей с астмой; $p = 0,053$), на уровне

Рис. 4. Альфа-разнообразие микробных сообществ десневой борозды.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С

Fig. 4. Alpha diversity of microbial communities in gingival transverse.

Red: group A samples, blue: group C samples

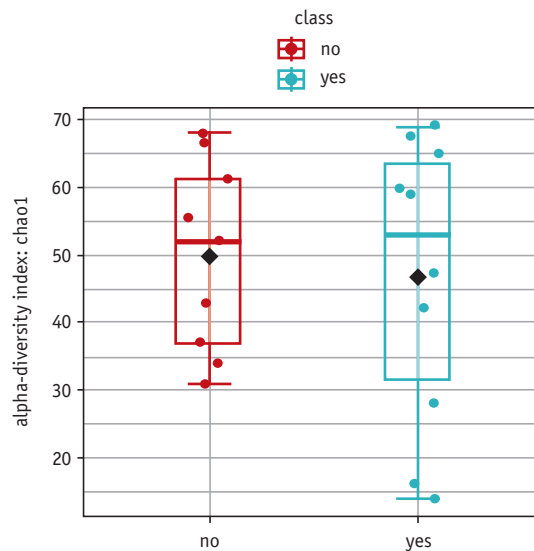


Рис. 5. Распределение бактериальных сообществ по составу.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С

Fig. 5. Distribution of bacterial communities in terms of composition.

Red: group A samples, blue: group C samples

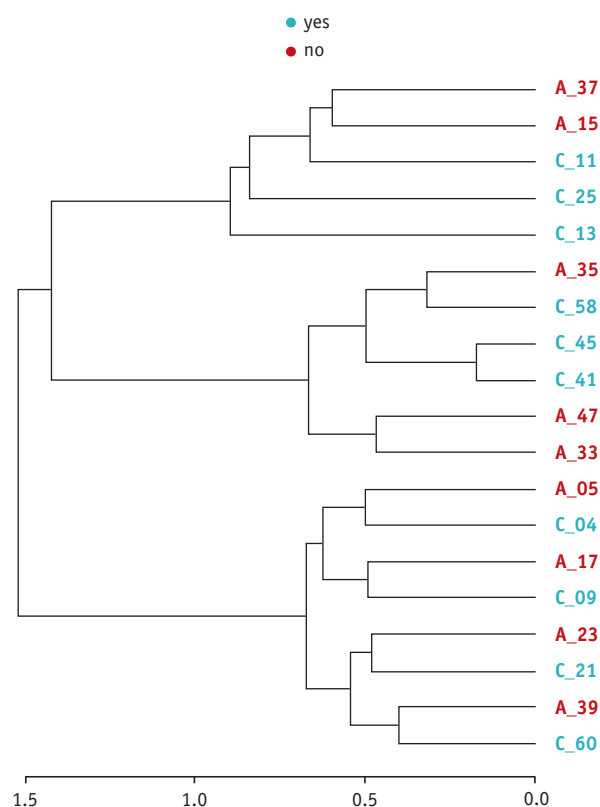
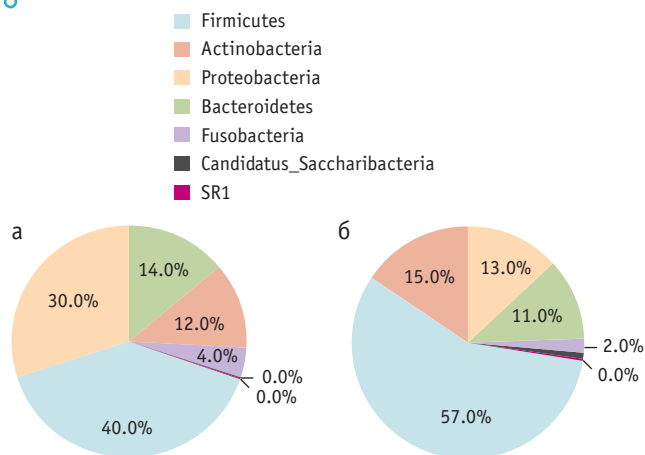


Рис. 6. Распределение бактериальных филумов.

а — группа А; б — группа С

Fig. 6. Distribution of bacterial phyla.

a: group A; b: group C



рода — *Lautropia* ($p = 0,05$), различия на уровне вида представлены на рис. 7.

На уровне вида также в группе детей с астмой достоверно более значимо было превышение OUT для *Neisseria oralis* ($p = 0,0073$), *Haemophilus massiliensis* ($p = 0,046$), *Haemophilus paraphrohaemolyticus* ($p = 0,05$) и *Lautropia mirabilis* ($p = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что у детей с бронхиальной астмой микробиом десневой борозды состоит из 5 основных филумов: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* и *Bacteroidetes*. Доминирующим родом микробиома десневой борозды у детей с астмой является *Streptococcus*, что согласуется с предыдущими исследованием.

Определено, что представленность «основных» родов десневой борозды отличалась в зависимости от наличия кариеса. В топ-10 родов вошли 7 общих для 2 групп: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*. Состав «основного микробиома» детей со здоровой ротовой полостью отличался присутствием в нем родов *Lautropia*, *Gemella*, *Corynebacterium*, в то время как у пациентов с кариесом — *Porphyromonas*, *Granulicatella* и *Prevotella*.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Вивтаненко Т.В. — отбор, обследование пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи для публикации; Попова Л.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Хлопко Ю.А. — статистическая обработка данных, анализ интерпретации данных; Демина Р.Р. — стоматологическое обследование пациента, разработка дизайна исследования.

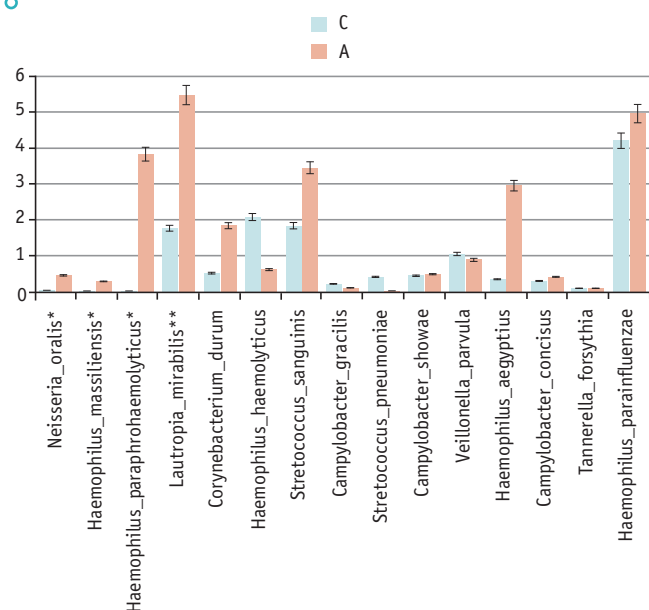
All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vivtanenko, T.V. — selection, examination of patients, collection of clinical material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript for publication; Popova, L.Yu. — development of research design, verification of critical content approval of the manuscript for publication; Khlopko, Yu.A. — statistical data processing, data interpretation analysis; Demina, R.R. — dental examination of the patient, development of study design.

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.

Рис. 7. Численность видов бактерий в группах.Голубые — группа С; красные — группа А. * $p < 0,05$ между таксонами**Fig. 7.** No. of bacterial types in groups.Blue: group C; red: group A. * $p < 0.05$ between taxons

Установлены достоверные различия между относительной распространенностью отдельных видов микробиома десневой борозды детей с астмой. Достоверное превышение относительной численности видов «здоровой» микробиоты десневой борозды детей с астмой и здоровой полостью рта, относящихся к филуму *Proteobacteria* (*N. oralis*, *L. mirabilis*), подтверждает ее защитные свойства, а достоверное преобладание условно-патогенной микробиоты (*H. paraphrohaemolyticus*, *H. massiliensis*) может являться признаком дисбиоза ротовой полости при астме.

Проведенное исследование показало, что полученная комбинация микробов может рассматриваться в качестве биомаркера (предиктора) астмы, что косвенно подтверждается достоверным увеличением уровня IgE в группе детей с астмой в сочетании с кариесом. Гиперпродукция IgE у детей, страдающих астмой и кариесом, возможно, связана с кариесогенной флорой, что требует дальнейшего изучения.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (протокол № 11-2016, 17.06.2016).

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 Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 11-2016, 06/17/2016).

Об авторах / About the authors

Вивтаненко Татьяна Владимировна / Vivanenko, T.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4302-8724. <https://orcid.org/0009-0005-0943-0896>. E-mail: tatwiwt@mail.ru

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: dospopova@yandex.ru

Хлопко Юрий Александрович / Khlorko, Yu.A. — д. т. н., доцент, ведущий научный сотрудник ЦКП ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 3420-2169. <https://orcid.org/0000-0002-2880-3214>. E-mail: 140374@mail.ru

Демина Римма Раильевна / Demina, R.R. — к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-0697-6165>. E-mail: deminarrr@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xie G., Chain P.S., Lo C.C. et al. Community and gene composition of a human dental plaque microbiota obtained by metagenomic sequencing. *Mol. Oral Microbiol.* 2010;25(6):391–405. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2010.00587.x
- Huang Y.J., Boushey H.A. The microbiome in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
- Wang J., Qi J., Zhao H. et al. Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease. *Sci. Rep.* 2013;3:1843. DOI: 10.1038/srep01843
- Abusleme L., Dupuy A.K., Dutzan N. et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J.* 2013;7(5):1016–1025. DOI: 10.1038/ismej.2012.174
- Botelho M.P., Maciel S.M., Cerci Neto A. et al. Cariogenic microorganisms and oral conditions in asthmatic children. *Caries Res.* 2011;45(4):386–392. DOI: 10.1159/000330233
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418):1318–1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
- Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
- Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(4):874–884. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.044
- McCauley K., Durack J., Valladares R. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored Inner-City Asthma Consortium. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(5):1187–1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.035
- Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008
- Marsh P. Contemporary perspective on plaque control. *Br. Dent. J.* 2012;212:601–606. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.524
- Chen T., Shi Y., Wang X. et al. High-throughput sequencing analyses of oral microbial diversity in healthy people and patients with dental caries and periodontal disease. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(1):127–132. DOI: 10.3892/mmr.2017.6593
- Bosshardt D.D., Lang N. P. The junctional epithelium: from health to disease. *J. Dent. Res.* 2005;84(1):9–20. DOI: 10.1177/154405910508400102
- Yamanaka W., Takeshita T., Shibata Y. et al. Compositional stability of a salivary bacterial population against supragingival microbiota shift following periodontal therapy. *PLoS One.* 2012;7(8):e42806. DOI: 10.1371/journal.pone.0042806
- Di Cicco M., Pistello M., Jacinto T. et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatric Pulmonol.* 2018;53(10):1340–1345. DOI: 10.1002/ppul.24086
- Kim Y.H., Jang H., Kim S.Y. et al. Gram-negative microbiota is related to acute exacerbation in children with asthma. *Clin. Transl. Allergy.* 2021;11(8):e12069. DOI: 10.1002/clt2.12069
- Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Transl. Med.* 2015;7(307):307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271
- Cherkasov S.V., Popova L.Y., Vivanenko T.V. et al. Oral microbiomes in children with asthma and dental caries. *Oral Diseases.* 2019;25(3):898–910. DOI: 10.1111/odi.13020
- Chong J., Liu P., Zhou G. et al. Using Microbiome Analyst for comprehensive statistical, functional, and meta-analysis of microbiome data. *Nat. Protoc.* 2020;15:799–821. DOI: 10.1038/s41596-019-0264-1
- Dhariwal A., Chong J., Habib S. et al. Microbiome Analyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(W1):W180–W188. DOI: 10.1093/nar/gkx295 

Поступила / Received: 30.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2023

Стратегия перинатальной нейропротекции у детей: современное состояние проблемы и перспективы

Е.Б. Павлинова ✉, А.А. Губич, О.А. Савченко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Определить существующие возможности защиты головного мозга у детей при неблагоприятном течении перинатального периода.

Основные положения. Поражения центральной нервной системы являются одними из наиболее распространенных патологических состояний в периоде новорожденности. В статье представлены современные данные по патогенезу перинатальной травмы головного мозга. Дана характеристика различных терапевтических и профилактических стратегий перинатальной нейропротекции, описаны современные методики, препараты-кандидаты для ее обеспечения. Особое внимание уделено их механизмам действия, а также преимуществам и недостаткам.

Заключение. Дополнительные стратегии для предупреждения и терапии поражений головного мозга крайне необходимы для улучшения исхода и прогноза у недоношенных и доношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, перинатальная нейропротекция, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Губич А.А., Савченко О.А. Стратегия перинатальной нейропротекции у детей: современное состояние проблемы и перспективы. Доктор.Ру. 2024;23(3):49–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-49-54

Perinatal Neuroprotection Strategy in Children: Current State of the Problem and Prospects

E.B. Pavlinova ✉, A.A. Gubich, O.A. Savchenko

Omsk State Medical University; 77 Kuybyshev Str., Omsk, Russian Federation 644001

ABSTRACT

Aim. To determine the existing possibilities for protecting the brain in children during an unfavorable course of the perinatal period.

Key points. Injury of the central nervous system are one of the most common pathological conditions in the neonatal period. The article presents modern data on the pathogenesis of perinatal brain injury. Characteristics of various therapeutic and preventive strategies for perinatal neuroprotection are given, modern methods and candidate drugs for providing it are described. Particular attention is paid to their mechanisms of action, as well as advantages and disadvantages.

Conclusion. Additional strategies for the prevention and treatment of brain injury are urgently needed for improve the outcome and prognosis of preterm and full-term neonates.

Keywords: newborns, perinatal neuroprotection, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia.

For citation: Pavlinova E.B., Gubich A.A., Savchenko O.A. Perinatal neuroprotection strategy in children: current state of the problem and prospects. Doctor.Ru. 2024;23(3):49–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-49-54

Слаженная работа команды врачей неонатологов-реаниматологов, наличие четких инструкций и порядков проведения реанимационных и стабилизационных мероприятий в родильном зале способствуют выживанию детей различного гестационного возраста. Несмотря на достижения в области интенсивной терапии, головной мозг новорожденных по-прежнему в ряде случаев остается уязвимым для возникновения перинатальной травмы [1].

Поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из наиболее распространенных патологических состояний в периоде новорожденности. Чаще всего встречаются гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), которая в большей степени характерна для доношенных новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) чаще наблюдаются у детей, рожденных преждевременно [2].

В течение многих десятков лет проводится анализ механизмов, лежащих в основе повреждения головного мозга при рождении, ведется поиск надежных нейромаркеров этого состояния, а также его предикторов [3]. В настоящее время неонатологи, педиатры, нейробиологи пытаются разработать стратегии, обеспечивающие нейропротекцию, чтобы свести к минимуму неврологические последствия перенесенной перинатальной травмы головного мозга.

Защита головного мозга у новорожденных по-прежнему ограничивается общими профилактическими и поддерживающими мерами. Продолжаются различные клинические исследования по изучению новых адъювантных стратегий нейропротекции у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Несмотря на многообещающие успехи, достигнутые при изучении различных препаратов-кандидатов, методик, все еще необходимы исследования для дальнейшего

✉ Павлинова Елена Борисовна / Pavlinova, E.B. — E-mail: 123elena@mail.ru

установления детальных механизмов их действия, клинические испытания с более крупными выборками для выяснения оптимального времени, дозировки, способов введения препаратов, определения подходящей когорты пациентов [4].

Цель обзора — определить существующие возможности защиты головного мозга у детей при неблагоприятном течении перинатального периода.

ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Известно, что ГИЭ развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, появившихся в результате асфиксии при рождении¹. При этом выделяют несколько последовательных этапов повреждения головного мозга. В острую, или первичную, фазу происходит в основном необратимая гибель клеток головного мозга, в латентную фазу — частичное восстановление окислительного метаболизма. Вторичная фаза возникает после травмы головного мозга средней и тяжелой степени; начинается через несколько часов, в среднем в течение 6–15 часов [5].

При исследовании на микроскопическом и молекулярном уровнях зафиксированы цитотоксический отек, эксайтотоксичность, массивный приток ионов кальция в клетки, окислительный стресс, воспаление и, в большинстве случаев, гибель клеток вследствие некроза или апоптоза.

Третичная фаза характеризуется персистенцией поражения головного мозга в течение недель, месяцев или даже лет после первичного гипоксически-ишемического повреждения [4–6]. Важно оказывать лечебное воздействие до вторичной фазы, во время терапевтического окна, когда нейроны, находящиеся в состоянии апоптоза, еще способны восстанавливаться.

ВЖК — это группа внутричерепных кровоизлияний различной этиологии, возникающих в субэпендимарной таламо-каудальной зоне с возможным распространением в желудочки и паренхиму головного мозга [7]. Этиология перинатальных и интравентрикулярных кровоизлияний (ПВК) является многофакторной, сложной и гетерогенной. Присущая сосудам зародышевого матрикса хрупкость предрасполагает к кровотечениям, а колебания мозгового кровотока могут приводить к разрыву сосудов [1, 8, 9]. Незрелая венозная система головного мозга у детей, рожденных преждевременно, очень восприимчива к венозному застою и стазам, что также имеет значение в прогрессировании ПВК и его последствий [10].

Между вентрикулофугальными (от сосудистого сплетения к периферии) и вентрикулопетальными (начинающимися на поверхности мозга и спускающимися вглубь него) артериями имеется зона, которая особо чувствительна к падению перфузионного давления и снижению мозгового кровотока [11]. Именно в этой зоне происходит повреждение мозгового вещества при ПВЛ — некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдаленных от этих очагов участков белого вещества [12].

Гипоксия-ишемия, инфекция и воспаление представляют собой наиболее хорошо изученные механизмы, которые нару-

шают развитие клеток белого вещества головного мозга — клеток-предшественников олигодендроцитов. Воспаление может вызвать деструктивные процессы в результате прямого воздействия на олигодендроциты и нейроны или вторично в результате активации клеток микроглии, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [13, 14].

В ответ на повреждающий фактор в периоды критического развития головного мозга глиальные предшественники не созревают до нормально функционирующих олигодендроцитов, способных к миелинизации, а нейроны генерируют упрощенную дендритную сеть с уменьшением образования синапсов, что приводит к снижению скорости роста коры и подкорки и нарушению межнейронных связей [1].

Микроглия бурно реагирует на гипоксически-ишемические атаки и активируется за счет увеличения образования оксида азота, глутамата и активных форм кислорода (АФК), продуцируя массу воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β или фактор некроза опухоли (ФНО) α . Происходит также активация астроцитов, генерирующих воспалительные цитокины, например ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и интерферон γ , которые вызывают апоптоз нейронов, ингибируют нейрогенез и способствуют прямому повреждению иммунных клеток. Взаимодействие цитокинов, лимфоцитов и нейтрофилов усугубляет повреждение мозговой ткани [15].

Во время внутриутробного развития многие факторы, в частности гипоксия, воспаление, инфекции, способны вызывать перепроизводство АФК [16, 17]. Реакции свободно-радикального окисления приводят к окислению липидов, белков и полисахаридов, а также к фрагментации ДНК, модификации оснований и разрывам цепей. Это становится причиной множества биологически деструктивных эффектов [18].

Различные состояния материнского организма во время беременности могут вызвать гипоксию плода (сосудистые, метаболические нарушения у матери — преэклампсия, ожирение, диабет и другие), что повышает риск окислительного и нитрозативного стресса [18, 19]. Высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот в головном мозге у плода предрасполагают к окислительному стрессу.

Нарушения в системе гемостаза, наличие тромбогенных полиморфизмов, которые могут приводить к тромботическим и ишемическим событиям, участие витамина К в процессах коагуляции — все эти факторы могут являться одними из ключевых звеньев в патогенезе ВЖК и ПВЛ [20–22].

Перинатальные поражения головного мозга ассоциированы с неблагоприятными долгосрочными последствиями различной степени тяжести. Существует вероятность формирования нейросенсорных нарушений слуха и зрения, эпилепсии. В настоящее время чаще наблюдается сложное сочетание когнитивных, двигательных, поведенческих и психосоциальных нарушений, чем изолированных двигательных [1, 23–25].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Клинические исследования в области нейропротекции развивающегося мозга показали существование каскада биохимических процессов, которые начинаются еще в утробе матери при наличии предрасполагающих факторов и которые

¹ Проект клинических рекомендаций «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». Год утверждения 202_. 65 с. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.raspm.ru/files/encefalopatiya.pdf> (дата обращения — 15.02.2024).

можно частично нарушить, что в итоге приведет к уменьшению повреждения головного мозга. При создании терапевтических и профилактических стратегий по защите головного мозга необходимо учитывать множество механизмов, лежащих в основе патогенеза перинатального поражения ЦНС, а также время воздействия предполагаемых методик и препаратов (анте-, интра- или постнатально). Следует обеспечить стабилизацию дыхания, гемодинамики, препятствовать развитию окислительного стресса, эксайтотоксичности, апоптоза клеток и воспаления. Преимуществом будут обладать те препараты-кандидаты и методики, действие которых направлено сразу на несколько мишеней.

Аntenатальное введение глюкокортикостероидов остается одним из наиболее доступных методов профилактики структурных изменений головного мозга. Введение стероидов способствует созреванию легких, что снижает вероятность респираторного дистресс-синдрома новорожденных или его тяжелого течения. Отмечается лучшая постнатальная регуляция дыхания и гемодинамики (артериального давления). Прямой церебральный защитный эффект связан со стабилизацией сосудистой сети зародышевого матрикса.

Стероиды вызывают вазоконстрикцию сосудов головного мозга, тем самым обеспечивая защиту от ВЖК и вазодилатации, обусловленной гиперкапнией [1, 26].

Беременным женщинам на сроке гестации 23–34 недели при угрозе преждевременных родов следует назначать курс глюкокортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома недоношенных и снижения риска возможных неблагоприятных осложнений, таких как ВЖК и некротизирующий энтероколит (уровень доказательности рекомендаций А) [27]. В ряде исследований, Кокрейновских систематических обзорах сообщается о возможных стратегиях профилактики церебрального паралича у новорожденных детей, в том числе и об эффективности введения стероидов [9, 26, 28, 29].

Использование сульфата магния ($MgSO_4$) в антенатальном периоде может быть важной частью нейропротекции у новорожденных детей. В ЦНС магний является неконкурентным блокатором рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA-рецепторов) и модулирует приток кальция. Существует несколько гипотез о его протективном действии. Одна из них — предотвращение эксайтотоксичности за счет антагонистического действия на NMDA-рецепторы и снижения уровня внеклеточного глутамата. Магний также предотвращает эксайтотоксическое повреждение, вызванное кальцием, оказывает противовоспалительный эффект за счет уменьшения окислительного стресса и уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) [1, 30].

Отмечено, что при моделировании состояния гипоксии, гипоксии-ишемии, воспаления и эксайтотоксичности у различных видов животных (мышей, крыс, свиней) предварительное введение сульфата магния уменьшало размеры индуцированных поражений и уровни воспалительных цитокинов, предотвращало гибель клеток и улучшало долгосрочное поведение. Данные подтверждаются рядом научных работ [2, 28, 31].

Аллопуринол обладает антиоксидантными свойствами, их обеспечивает хелатирование несвязанного железа и прямое удаление свободных гидроксильных радикалов. Он оказывает ингибирующее действие на ксантиноксидазу — фермент, участвующий в окислительном стрессе. Аллопуринол уменьшал повреждение головного мозга при моделировании неврологических нарушений у грызунов. Сообщается

о нескольких клинических исследованиях с разными результатами по эффективности препарата. Они различаются временем, кратностью введения препарата, когортами пациентов [4]. В ряде случаев есть указания на применение препарата антенатально [4].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой нейрогормон, синтезируемый эпифизом, секреция которого обеспечивает регуляцию циркадного ритма. Помимо этого, мелатонин обладает мощной антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Отмечена легкость его прохождения через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры [4]. На животных моделях с индуцированным поражением головного мозга продемонстрировано, что мелатонин обеспечивает нейропротекцию сам по себе и в качестве адъюванта при терапевтической гипотермии (ТГ) [32, 33].

N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine, NAC) — предшественник синтеза глутатиона и эффективный сульфгидрил-содержащий антиоксидант. Он является поглотителем свободных радикалов кислорода, повышает уровень глутатиона, снижает окислительно-восстановительный потенциал, число погибших клеток и уровни воспалительных цитокинов, ингибирует синтазу оксида азота. NAC может ослаблять демиелинизацию в мозолистом теле, в белом веществе головного мозга [15].

Данные, полученные на животных моделях, показали более выраженное уменьшение объема инфаркта головного мозга у животных, получавших комбинацию NAC и ТГ, чем у животных, у которых эти методики применяли изолированно. Введение NAC во время беременности не оказывает тератогенного действия, препарат может проникать через плаценту [4].

Использование ТГ в качестве стандарта лечения умеренной и тяжелой ГИЭ стало важным методом сведения к минимуму перинатального поражения ЦНС. Однако это вмешательство в настоящее время ограничено гестационным возрастом ребенка (более 35 недель) и массой тела при рождении (более 1800 г), а наиболее уязвима когорта пациентов не попадает под эти критерии, что обусловлено фундаментальным принципом неонатальной помощи — предотвращением гипотермии у недоношенных детей [34]. Протективные эффекты данного метода связаны со снижением притока внутриклеточного кальция, уровней провоспалительных цитокинов и возбуждающих аминокислот, таких как аспартат и глутамат. В экспериментальных моделях пролонгированная гипотермия (72 часа) индуцировала уменьшение некроза и апоптоза нейронов [1, 5, 6].

Эффективность ТГ во многом зависит от тяжести ГИЭ. Нейропротекторный эффект менее выражен при тяжелой ГИЭ, поскольку латентный период при такой степени поражения головного мозга короче и отмечаются более высокая энергетическая недостаточность, ускоренный некроз нейронов коры, базальных ганглиев, таламуса, тяжелое повреждение белого вещества головного мозга [5, 6]. Лучшие результаты при использовании метода отмечены при умеренном повреждении головного мозга.

Методика ТГ в настоящее время включена в национальные рекомендации многих стран мира при условии соблюдения критериев отбора и протоколов проведения гипотермии у доношенных и поздних недоношенных новорожденных в умеренной или тяжелой асфиксии, основанных на данных опубликованных рандомизированных клинических исследований (у этого метода уровень доказательности 2А) [35].

Сообщается о снижении вероятности церебрального паралича при профилактическом применении метилксантина (кофеина) [29]. Кофеина цитрат (триметилксантин) стимулирует дыхательный центр, повышая его чувствительность к гиперкапнии, что приводит к увеличению средней частоты дыхания и дыхательного объема, улучшению легочного кровотока и функции дыхания [36]. Для успешной экстабуации маловесных пациентов рекомендуется использовать кофеин с целью стимуляции регулярного дыхания и предотвращения апноэ (уровень доказательности рекомендаций А) [27].

Терапия с применением кофеина уменьшает частоту, продолжительность и тяжесть эпизодов гипоксемии, которая связана с неблагоприятными последствиями для развития нервной системы. Кофеин — специфический ингибитор по крайней мере двух аденозиновых рецепторов (подтипов A1 и A2a), присутствующих в различных органах и тканях, в том числе в ЦНС, увеличение их количества и активация ассоциированы с развитием и интенсификацией воспалительных процессов.

Кофеин также является ингибитором фосфодиэстеразы и предотвращает распад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышенный уровень цАМФ приводит к стимуляции ЦНС. Сообщается, что кофеина цитрат может связываться с кальциевыми каналами и высвобождать кальций из внутриклеточного пространства. Таким образом, высказано предположение, что терапия кофеином может оказывать нейротропное действие [36].

Эритропоэтин представляет собой гликопротеиновый цитокин, являющийся фактором роста, с молекулярной массой 30,4 кДа, синтезируемый печенью в период внутриутробного развития и почками после рождения. Основная его роль — стимулирование эритропоэза в костном мозге. В неонатологии он чаще используется в качестве препарата для лечения анемии.

Рецепторы для эритропоэтина (ЕпоR) были обнаружены на олигодендроцитах, астроцитах, микроглии, нейронах и эндотелиальных клетках по всей ЦНС, таким образом, можно предположить его существенное значение в нормальном развитии мозга [37, 38].

Уровень ЕпоR после эпизода гипоксии увеличивается, но уровень эритропоэтина одновременно пропорционально не возрастает. Если ЕпоR остаются в несвязанном состоянии, то запускается апоптотическая гибель клеток [38].

В моделях на животных показана роль эритропоэтина в уменьшении воспаления, ограничении окислительного стресса, стимулировании ангиогенеза, нейрогенеза, олигодендрогенеза [4, 38].

Дарбэпоэтин представляет собой стимулятор эритропоэза, но биологически модифицированный для более длительного действия. Клинические испытания нацелены на изучение эритропоэтина в качестве адъюванта к ТГ при перинатальном поражении ЦНС. Предлагаются различные дозировки (высокие и низкие) и схемы введения препаратов (время введения, кратность, длительность терапии) [2].

Супероксиддисмутазы (СОД) — это группа металлоферментов, которые образуют первую линию защиты от повреждений, опосредованных АФК. СОД катализируют дисмутацию свободного радикала супероксидного аниона в молекулярный кислород и перекись водорода и таким образом уменьшают уровень супероксидного аниона, оказывающего повреждающее действие на клетки при высокой концентрации. Ограничениями для применения СОД в качестве терапевтических агентов являются их нестабильность, высокая

иммуногенность, низкое поглощение клетками и меньший период полувыведения из циркуляции *in vivo*.

Синтезировано много миметиков СОД, которые можно использовать в качестве препаратов при большом количестве заболеваний, при которых нативная СОД неэффективна. Использование СОД в эксперименте приводило к уменьшению воспаления, ишемии и гипоксии, что также актуально при поражении головного мозга у новорожденных детей [39, 40].

Ксенон относится к ингаляционным анестетикам. Отмечено его ингибирующее влияние на NMDA-рецепторы, при этом он активирует антиапоптотические белки и факторы роста, модулирует действие воспалительных цитокинов. Сложности при применении данного препарата заключаются в его способе введения, необходимости использования специальных систем, не определены сроки введения и дозировки [26].

Эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor 1, IGF-1) обладают нейротропными свойствами, а также способствуют регенерации нервных клеток. На моделях мышей J. Scafidi и соавт. показали, что либо селективная избыточная экспрессия человеческого рецептора EGF в клетках линии олигодендроцитов, либо интраназальное введение EGF сразу после повреждения приводит к уменьшению гибели этих клеток и усилению образования новых из клеток-предшественников [41]. Применение IGF-1 на животных моделях также давало защитный эффект против повреждения белого вещества головного мозга (при гипоксии-ишемии, липополисахарид-индуцированном воспалении). Отмечались предотвращение гибели клеток-предшественников олигодендроцитов и стимуляция миелинизации. Факторы, ограничивающие его использование, — необходимость введения агента внутрь желудочков и его дозозависимый эффект: низкие дозы эффективны, высокие дозы токсичны [42].

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) становится новой многообещающей терапевтической стратегией для лечения тяжелых деструктивных заболеваний неонатального периода со сложной многофакторной этиологией, в т. ч. бронхолегочной дисплазии, ПИВК, ГИЭ. Первоначальная гипотеза о том, что МСК оказывают положительный эффект путем дифференцировки в нейрональные клетки в целом была отвергнута. МСК секретируют различные паракринные факторы, которые имеют противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антифибротическое свойства, усиливают регенерацию поврежденных клеток и тканей [42].

Они способствуют выделению IGF-1, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor), нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor), увеличивающих пролиферацию и выживаемость нейронов и глиальных клеток [26].

Помимо цитокинов и факторов роста, МСК секретируют внеклеточные везикулы (extracellular vesicles) — гетерогенные наборы мембраносвязанных носителей со сложными грузами, включающие белки, липиды и нуклеиновые кислоты, которые передают сигналы другим клеткам и изменяют их функции.

МСК, происходящие из пуповинной крови, Вартонова студня и плаценты, демонстрируют повышенную секрецию хемокинов, провоспалительных белков и факторов роста, а также более высокую скорость пролиферации клеток, чем МСК, полученные из других тканей.

Возможные пути введения стволовых клеток — внутривенный, внутрибрюшинный, интратрахеальный, интраназальный и внутрижелудочковый. Близость МСК к месту

повреждения может влиять на оказываемые ими терапевтические эффекты. Таким образом, локальная, а не системная инъекция может являться предпочтительным путем трансплантации МСК при заболеваниях новорожденных. Считается, что трансплантация МСК сразу после повреждения может быть необходима для большей терапевтической эффективности [1, 43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бремя последствий перинатального поражения ЦНС значительно во всем мире. Очевидно, что дополнительные стратегии для предупреждения и терапии поражений головного мозга крайне необходимы для улучшения исхода и прогноза у недоношенных и доношенных новорожденных детей.

Улучшение неврологических исходов — сложная задача, поскольку повреждение возникает в незрелом и раз-

вивающемся головном мозге, в его основе лежат сложные и многофакторные патофизиологические механизмы. Следовательно, необходимо обеспечивать нейропротекцию не одним агентом, который модифицирует или контролирует только один путь, а сразу несколькими, влияющими на несколько путей, или выбирать препараты/методики с множественными механизмами действия.

Для внедрения указанных методов в рутинную клиническую практику и составления рекомендаций для их применения необходимы большие рандомизированные контролируемые исследования, а их нередко сложно осуществить в неонатальной практике. Доклинические разработки содержат значительное количество данных по многообещающим защитным агентам, что, несомненно, приближает врачей к обеспечению адекватной нейропротекции в перинатальном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Павлинова Е.Б. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Губич А.А., Савченко О.А. — 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: Pavlinova, E.B. — review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Gubich, A.A., Savchenko, O.A. — 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

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90067.
The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90067.

Об авторах / About the authors

Павлинова Елена Борисовна / Pavlinova, E.B. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 3129-9420. <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>. E-mail: 123elena@mail.ru

Губич Анастасия Андреевна / Gubich, A.A. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 2311-9908. <https://orcid.org/0000-0002-5446-2126>. E-mail: nasty930108@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна / Savchenko, O.A. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 4596-7138. <https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>. E-mail: olgasav1978@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Leijser L.M., de Vries L.S. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:173–99. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4
- McNally M.A., Soul J.S. Pharmacologic prevention and treatment of neonatal brain injury. *Clin. Perinatol.* 2019;46(2):311–25. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.006
- Bersani I., Pluchinotta F., Dotta A., Savarese I. et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(4):471–86. DOI: 10.1515/cclm-2019-0725
- Canovas-Ahedo M., Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal [Combined therapy in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2019;91(1):59.e1–7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.04.007
- Silveira R.C., Procianny R.S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015; 91(6 suppl.1):S78–83. DOI: 10.1016/j.jped.2015.07.004
- Carreras N., Alsina M., Alarcon A., Arca-Diaz G. et al. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2018;94(3):251–7. DOI: 10.1016/j.jped.2017.05.009
- Иова А.С., ред. Внутривentricular кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: учебное пособие. СПб.: СпецЛит; 2020. 64 с.
- Iova A.S., ed. Intraventricular hemorrhages in premature newborns. *Fundamentals of personalized medical care: a textbook*. SPb.: SpetsLit; 2020. 64 p. (in Russian)
- Lim J., Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors. *Neoreviews*. 2019;20(8):e452–63. DOI: 10.1542/neo.20-8-e452
- Handley S.C., Passarella M., Lee H.C., Lorch S.A. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort. *J. Pediatr.* 2018;200:24–9.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020
- Romantsik O., Bruschetini M., Moreira A., Thebaud B. et al. Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;9(9):CD013201. DOI: 10.1002/14651858.CD013201.pub2
- Софронова Л.Н., Фёдорова Л.А. Недоношенный ребенок. Справочник. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2020. 312 с.
- Sofronova L.N., Fedorova L.A. Premature baby. *Directory*. M.: Editorial board of the StatusPraesens; 2020. 312 p. (in Russian)
- Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Пальчик А.Б. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего

- возраста. СПб.: СпецЛит; 2017. 215 с. Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Palchik A.B. et al. Emergency neurology of newborns and young children. SPb.: SpetsLit; 2017. 215 p. (in Russian)
13. Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J. Preterm birth: inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119:62–6. DOI: 10.1016/j.jri.2016.11.008
14. Leviton A., Allred E.N., Dammann O., Engelke S. et al. Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury. *J. Child. Neurol.* 2013;28(12):1637–45. DOI: 10.1177/0883073812463068
15. Qin X., Cheng J., Zhong Y., Mahgoub O.K. et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:88. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00088
16. van Westering-Kroon E., Huizing M.J., Villamor-Martinez E., Villamor E. Male disadvantage in oxidative stress-associated complications of prematurity: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1490. DOI: 10.3390/antiox10091490
17. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
18. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Arrigo T. et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014;2014:358375. DOI: 10.1155/2014/358375
19. Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sanchez-Illana A., Nunez-Ramiro A. et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox. Biol.* 2017;12:674–81. DOI: 10.1016/j.redox.2017.03.011
20. Glover Williams A., Odd D., Bates S., Russell G. et al. Elevated international normalized ratio (INR) is associated with an increased risk of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019;41(5):355–60. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001509
21. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., Bauters A. et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital. J. Pediatr.* 2019;45(1):113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8
22. Poralla C., Traut C., Hertfelder H.J., Oldenburg J. et al. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. *J. Perinatol.* 2012;32(11):869–73. DOI: 10.1038/jp.2011.182
23. Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К., Джуккаева М.М. и др. Риски формирования неврологической патологии у глубоко недоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. Медицинский совет. 2021;1:20–9. Milovanova O.A., Amirkhanova D.Yu., Mironova A.K., Dzhukkayeva M.M. et al. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Medical Council.* 2021;1:20–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29
24. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Понятишин А.Е. Внутривенно-дочковые кровоизлияния у новорожденных детей. Методические рекомендации. СПб.; 2019. 50 с. Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Intraventricular hemorrhages in newborns. Guidelines. SPb.; 2019. 50 p. (in Russian)
25. Bauer C.M., Papadelis C. Alterations in the structural and functional connectivity of the visuomotor network of children with periventricular leukomalacia. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2019;31:48–56. DOI: 10.1016/j.spen.2019.05.009
26. Singhi S., Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res.* 2019;8:F1000. DOI: 10.12688/f1000research.20722.1
27. Володин Н.Н., ред. Клинические рекомендации: ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. 2016. 48 с. Volodin N.N., ed. *Clinical guidelines: management of newborns with respiratory distress syndrome.* 2016. 48 p. (in Russian)
28. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Makrides M. et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;8(8):CD012077. DOI: 10.1002/14651858.CD012077.pub2
29. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Han S. et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6(6):CD012409. DOI: 10.1002/14651858.CD012409.pub2
30. Chollat C., Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural. Regen. Res.* 2018;13(12):2044–9. DOI: 10.4103/1673-5374.241441
31. Lingam I., Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev. Neurosci.* 2018;40(1):1–12. DOI: 10.1159/000484891
32. Pluta R., Furmaga-Jablonska W., Januszewski S., Tarkowska A. Melatonin: a potential candidate for the treatment of experimental and clinical perinatal asphyxia. *Molecules.* 2023;28(3):1105. DOI: 10.3390/molecules28031105
33. Solevag A.L., Schmolzer G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:113–22. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028
34. Laptok A.R. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant. *Clin. Perinatol.* 2016;43(3):529–45. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.010
35. Ньматов Г.Х., Агашков В.С., Верещинский А.М., Макарова Т.Л. Гипотермия. За грань возможного. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2021;4(29):15–23. Nematov G.Kh., Agashkov V.S., Vereshchinsky A.M., Makarova T.L. Hypothermia. Beyond the limits of the possible. *Healthcare of Ugra: Experience and Innovations.* 2021;4(29):15–23. (in Russian)
36. Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Шарафутдинова Д.Р., Крог-Йенсен О.А. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023;11(1):76–82. Lenyushkina A.A., Andreyev A.V., Sharafutdinova D.R., Krogh-Jensen O.A. Caffeine citrate in neonatology: history, pharmacodynamics and pharmacokinetics, clinical effects, dosage regimens: a review. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):76–82. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-76-82
37. Frymoyer A., Juul S.E., Massaro A.N., Bammler T.K. et al. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr. Res.* 2017;81(6):865–72. DOI: 10.1038/pr.2017.15
38. Juul S.E., Comstock B.A., Heagerty P.J., Mayock D.E. et al. High-dose erythropoietin for asphyxia and encephalopathy (HEAL): a randomized controlled trial — background, aims, and study protocol. *Neonatology.* 2018;113(4):331–8. DOI: 10.1159/000486820
39. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* 2018;54(4):287–93. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
40. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int. J. Health. Sci. (Qassim).* 2018;12(3):88–93
41. Scafidi J., Hammond T.R., Scafidi S., Ritter J. et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury. *Nature.* 2014;506(7487):230–4. DOI: 10.1038/nature12880
42. Volpe J.J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions. *Pediatr. Neurol.* 2019;95:42–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016
43. Ahn S.Y., Park W.S., Sung S.I., Chang Y.S. Mesenchymal stem cell therapy for intractable neonatal disorders. *Pediatr. Neonatol.* 2021;62(suppl.1):S16–21. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.11.007
44. Thebaud B. Stem cells for extreme prematurity. *Am. J. Perinatol.* 2019;36(suppl.02):S68–73. DOI: 10.1055/s-0039-1691774

Поступила / Received: 24.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2023

Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа в педиатрии

Т.Е. Таранушенко¹, М.В. Проскурина² ✉

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

²ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, г. Железнодорожск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить современную информацию по вопросам эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей и подростков. Обзор основан на соответствующих публикациях, полученных путем выборочного поиска литературы в PubMed и eLIBRARY.RU.

Основные положения. Заболеваемость СД1, несмотря на развитие технических и информационных направлений в методах диагностики, лечения и самоконтроля, в детском и подростковом возрасте неуклонно растет. СД1 является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний эндокринной системы в детском возрасте. На 01.01.2023 общая численность пациентов с сахарным диабетом в России, состоящих на диспансерном учете, по данным Федерального регистра сахарного диабета составила 4 962 762 человека (3,31% населения), из них 277,1 тыс. (5,58%) человек с СД1, 48 031 детей и подростков. Заболевание существенно снижает качество жизни ребенка и его семьи, угрожает развитием микрососудистых осложнений и ранней инвалидизацией пациентов и является медико-социальной проблемой современности.

Заключение. Изучение вопросов и закономерностей эпидемиологии и манифестации, формирования эпидемиологической ситуации в отношении СД1, в том числе исследование экологических, социальных и биологических факторов, позволяет определять динамику заболевания и оценить действующие программы профилактики и лечения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, подростки, эпидемиология, заболеваемость, манифестация, триггеры.

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа в педиатрии. Доктор.Ру. 2024;23(3):55–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61

A Modern View on the Issues of Epidemiology and Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics

Т.Е. Taranushenko¹, М.В. Proskurina² ✉

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

²Clinical Hospital No. 51 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 5 Kirova Str., Zheleznogorsk, Russian Federation 662971

ABSTRACT

Aim. To present up-to-date information on the epidemiology and manifestation of type 1 diabetes mellitus (DM1) in children and adolescents. The review is based on relevant publications obtained by selective literature search in PubMed and eLIBRARY.RU.

Key points. The incidence of DM1, despite the development of technical and information trends in methods of diagnosis, treatment and self-control, is steadily increasing in childhood and adolescence. DM1 is one of the most common chronic diseases of the endocrine system in childhood. As of 01.01.2023, the total number of patients with diabetes mellitus in Russia registered at the dispensary, according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, amounted to 4,962,762 people (3.31% of the population), of whom: with DM1 — 277.1 thousand (5.58%) people, children and adolescents — 48,031 people. The disease significantly reduces the quality of life of the child and his family, threatens the development of microvascular complications and early disability of patients and is a medical and social problem of our time.

Conclusion. The study of the issues and patterns of epidemiology and manifestation, the formation of the epidemiological situation in relation to DM1, including the study of environmental, social and biological factors, allows us to determine the dynamics of the disease and evaluate existing programs for the prevention and treatment of the disease.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, children, adolescents, epidemiology, morbidity, manifestation, triggers.

For citation: Taranushenko T.E., Proskurina M.V. A modern view on the issues of epidemiology and manifestation of type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Doctor.Ru. 2024;23(3):55–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее актуальным проблемам сахарного диабета 1 типа (СД1) справедливо относят вопросы эпидемиологии и особенностей манифестации в различных возрастных группах [1]. Изучение эпидемиологических показателей проводит-

ся с целью анализа динамики распространенности и заболеваемости, осложнений СД1 и прогнозирования их изменений.

Цель обзора: представить современную информацию по вопросам эпидемиологии и манифестации СД1 у детей и подростков.

✉ Проскурина Маргарита Викторовна / Proskurina, M.V. — E-mail: prmgov@rambler.ru

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В МИРЕ

Более 90% форм диабета у детей и подростков приходится на СД1.

По данным Международной федерации диабета, сохраняется рост заболеваемости среди детей и подростков, количество новых случаев СД1 в возрасте 0–14 лет увеличилось с 98 200 до 108 300, а в возрасте 0–19 лет — со 128 900 до 149 500. Максимальный рост отмечен в регионах Африки, Ближнего Востока [2].

Заболеваемость отражает только вновь выявленные случаи заболевания за отчетный период и характеризуется значительными географическими особенностями. Средний прирост заболеваемости СД1 — 3–4% в год. По данным Международного общества детского и подросткового диабета, наименьшая стандартизированная по возрасту забо-

леваемость СД1 у детей и подростков в группе 0–14 лет была в Китае и Японии (1,9–2,2 на 100 тыс. человек; рис. 1), самые высокие показатели в течение нескольких десятилетий отмечены в Финляндии (до 52,2 на 100 тыс. человек) и Швеции (44,1 на 100 тыс. человек) [1]. Кувейт, Катар, Саудовская Аравия и Алжир, Норвегия, Соединенное королевство, Ирландия отнесены к странам с высокой заболеваемостью СД1 [1].

В возрастной группе пациентов 0–19 лет лидирующие позиции по заболеваемости — у Индии и Соединенных Штатов Америки (табл. 1) [2]. В России, как и в большинстве стран, на 2021 г. отмечается нарастание заболеваемости СД1 у детей и подростков, в возрастной группе 0–19 лет она составила 4,0 на 100 тыс. населения, что соответствовало 7-му месту среди стран, лидирующих по показателям заболеваемости [2].

Рис. 1. Стандартизированные по возрасту данные о заболеваемости СД1 у детей в возрасте от 0–14 лет [1]

Fig. 1. Age-standardised data on the incidence of DM1 in children aged 0 to 14 years old [1]

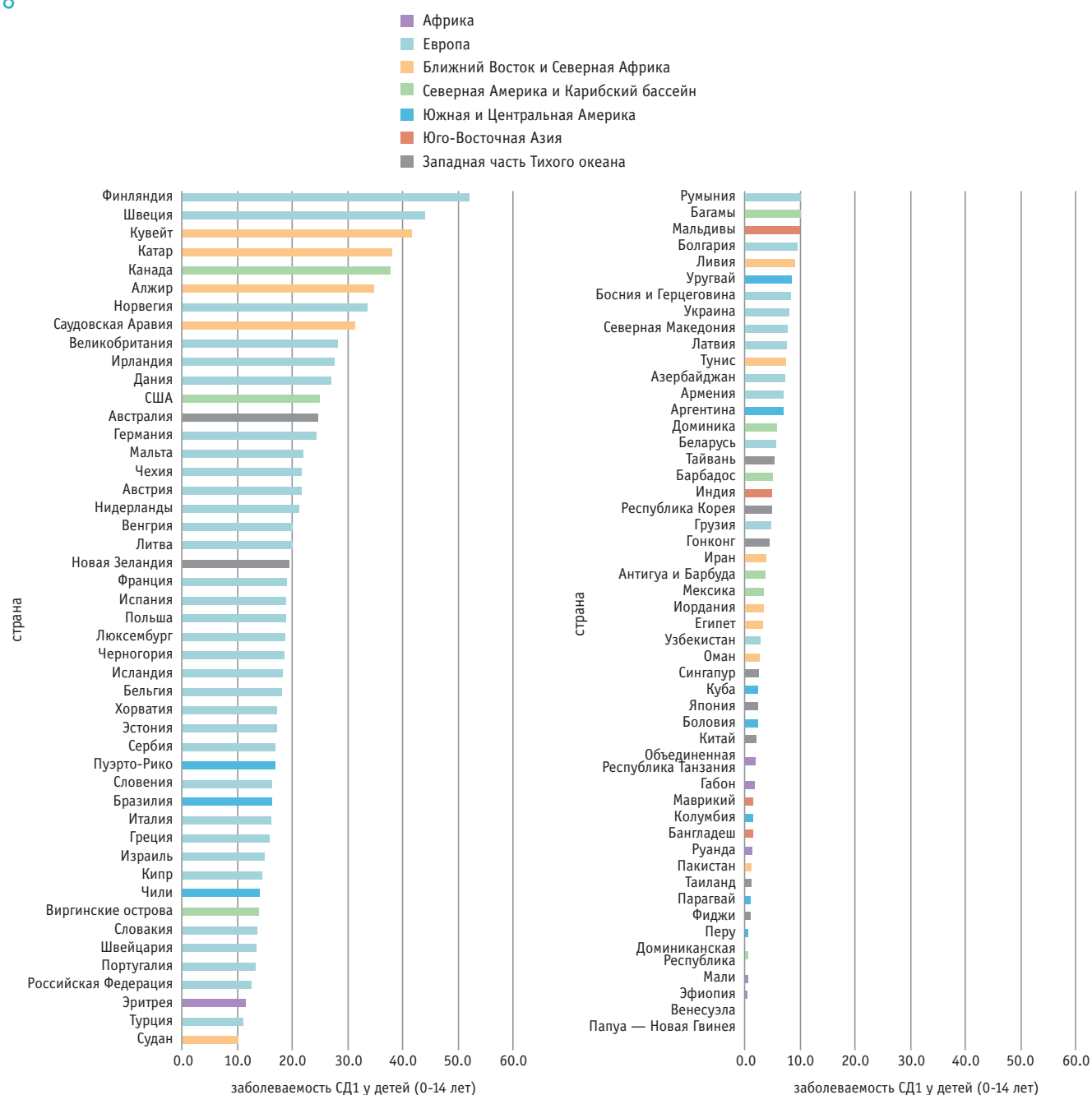


Таблица 1. Заболеваемость СД1 детей и подростков (0–19 лет) [2]

Table 1. Incidence of DM1 in children and adolescents (0 to 19 years old) [2]

Страна	Количество новых случаев на 100 тыс. населения
Индия	24,0
Соединенные Штаты Америки	18,2
Бразилия	8,9
Алжир	6,5
Китай	6,1
Марокко	5,1
Российская Федерация	4,0
Нигерия	3,8
Саудовская Аравия	3,8
Германия	3,6

Наряду с географическими особенностями активно изучаются различия заболеваемости в зависимости от расы и этнической принадлежности. Так исследование SEARCH (США) продемонстрировало более высокую частоту СД1 у неиспаноязычных белых по сравнению с латиноамериканцами, чернокожими и американскими индейцами в возрасте до 20 лет. Вместе с тем анализ генетически сходных популяций, проживающих в странах с различной окружающей средой, также показал разные уровни заболеваемости СД1 у детей. Эпидемиологические различия, вероятно, объясняет сочетание географических, экологических, генетических и других внешних факторов [1].

Обсуждаются взаимосвязи заболеваемости с возрастом и гендерными особенностями. Во многих странах отмечена тенденция роста заболеваемости во всех возрастных группах без гендерных различий. Значительная часть публикаций указывает на пик заболеваемости в 10–14 лет, при этом исключением является Финляндия, где подъем заболеваемости регистрируется в более младшей возрастной группе — 5–9 лет [3–5]. Существенных гендерных различий в показателях заболеваемости СД1 у детей не отмечено, однако имеются отдельные сообщения о преобладании среди заболевших в возрастной группе старше 15 лет мальчиков (Азербайджан, Ирландия) [6, 7]. В Австралии и части европейских стран отмечается синусоидальная картина с 4–6-летними интервалами между годами пиковой заболеваемости [8]. Однако в последнее время ряд стран (Финляндия, Австрия, Германия, Ирландия, Австралия, Новая Зеландия, Швеция), где ранее наблюдались умеренная и/или высокая заболеваемость, сообщают о стабилизации и замедлении роста данного показателя. Влияние сезонности на заболеваемость СД1 у детей изучено недостаточно. В некоторых европейских странах и Австралии отмечается увеличение заболеваемости в прохладные осенние и зимние месяцы [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В РОССИИ

В России выполнено множество исследований, посвященных эпидемиологии СД1 [9, 10]. В целом показатели распространенности и заболеваемости СД1 среди детей и подростков в нашей стране совпадают с общемировыми трендами

и характеризуются постоянным ростом числа заболевших детей. Общая численность пациентов с СД1, по данным регионального регистра, в возрасте до 18 лет в России на 01.01.2023 составила 48 031 человек. Распространенность СД1 у детей — 136,1 на 100 тыс. детского населения, у подростков — 289,6 на 100 тыс. детского населения, у подростков — 32,1 на 100 тыс. подросткового населения [11]. По данным российских источников, в большинстве регионов страны в гендерной структуре заболевших СД1 преобладают мальчики. Подъемы заболеваемости отмечаются в возрастной группе 0–4 года, в также в пубертатном периоде [12].

На существование сезонных закономерностей указывают территории с выраженными временами года, где рост числа вновь выявленных случаев заболевания СД1 у детей преобладает в осенне-зимний и весенний периоды; взаимосвязь между сезонностью и заболеваемостью в географических зонах с относительно однородными (ровными) климатическими условиями менее значима. По результатам исследований отмечено увеличение заболеваемости СД1 среди детей и подростков в Брянской области в августе, осенью и весной с пиком в октябре и марте соответственно [13], в Ивановской и Тверской областях — весной и осенью [14, 15], в Пермском крае — в осенне-зимний период [16].

По данным государственного регистра, в Российской Федерации на фоне роста заболеваемости СД1 у детей отмечают существенные различия в показателях заболеваемости СД1 в различных регионах. Это может быть обусловлено разными причинами, среди которых не исключается вклад климатогеографических, этнических, социально-гигиенических и прочих факторов внешней среды, из числа которых многие остаются мало изученными и недооцененными [11].

На начало 2022 г. на территории Красноярского края наблюдалось 875 детей, страдающих СД1, общая распространенность составила 146,6 на 100 тыс. детского населения, общая заболеваемость — 25,3 на 100 тыс. населения. Распространенность заболевания у детей — 128,0 на 100 тыс. населения, у подростков — 248,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость на конец 2021 г. у пациентов до 15 лет — 26,1 на 100 тыс. населения, в группе 15–17 лет — 20,6 на 100 тыс. населения [11].

ЭТИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Данные о связи между более высокой заболеваемостью СД1 у детей и характеристиками окружающей среды, такими как степень урбанизации, плотность населения, социально-экономический статус района, более высокая широта или расстояние от экватора, требуют дальнейшего изучения и анализа. Актуален поиск экологических триггеров СД1 [17]. Интерес представляют данные о возможном влиянии внешних факторов, в том числе природного радиационного фона, который создают присутствующие в земной коре естественные радиоактивные элементы (калий, торий и уран) и космические лучи. Природный фон существует повсеместно и является необходимым условием существования живых организмов. Уровни земной и космической радиации неодинаковы для разных мест земного шара, радиоактивных изотопов больше в горной местности, там, где присутствуют гранитные породы. Космическое излучение обычно возрастает с высотой над уровнем моря (чем выше, тем меньше воздуха, который выполняет роль защитного экрана), поэтому в высокогорных районах действие космического излучения в несколько раз больше, чем на уровне моря [18].

Обсуждаются данные о влиянии ионизирующего излучения на материнский организм с возможными отдаленными последствиями. Вероятность передачи цитогенетических эффектов, трансмиссии геномной нестабильности потомкам, развитие врожденных аномалий описаны во многих работах [19–21]. Иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут являться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний [22–24].

Эпидемиологические исследования проводятся в научной и практической эпидемиологии. Основной целью работ является описание заболеваемости населения и анализ эпидемиологических показателей для понимания причинно-следственных связей изменения заболеваемости на разных территориях с учетом специфики среды проживания, сезонности, возрастных и гендерных особенностей и выделение факторов и групп риска среди населения. На основании данных эпидемиологических исследований проводится оценка качества и эффективности программ и мероприятий. В разных странах проводят систематизацию и анализ данных о СД [25]. В России на основании приказа Минздрава России от 10.12.1996 № 404 с целью клинко-эпидемиологического мониторинга создан, а с 2014 г. переведен в онлайн-формат Федеральный регистр сахарного диабета [26]. Методологическим и организационным референс-центром регистра стало ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения России, который и сегодня является ключевой аналитической платформой эпидемиологических характеристик СД. На 01.01.2022 в базу данных онлайн-регистра включены сведения из 85 регионов РФ. Регистр содержит данные о распространенности СД, рассчитываемой на 100 тыс. населения соответствующих возрастных групп: дети в возрасте младше 15 лет, подростки в возрасте 15–18 лет, взрослые старше 18 лет. Распространенность осложнений представлена у взрослых пациентов с СД на 10 тыс. пациентов с СД соответствующего типа. Информация о заболеваемости (первичная, по обращаемости) — показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы. Данные динамики осложнений представлены в процентном отношении в динамике в сравнении с предыдущими годами. Регистрация осложнений в регистре осуществляется согласно современной классификации, представленной в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи» [26].

Мотивацией к рассмотрению особенностей манифестации заболевания является интерес к выявлению и исследованию факторов риска, предрасполагающих к развитию болезни. В течение СД1 манифестация является наиболее важной фазой, наступающей за доклинической. Заболевание характеризуется абсолютным дефицитом инсулина, который возникает при аутоиммунной деструкции 90% β -клеток островков поджелудочной железы [27].

Триггеры СД1 пока недостаточно ясны, предполагается многофакторный характер внешних влияний, требующий дальнейшего изучения. Согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 1 типа у детей» механизмы взаимодействия генетических факторов, экологических триггеров (инфекционных, алиментарных или химических) нуждаются в дальнейшем изучении. С ростом заболеваемости СД1 в ряде стран наблюдается уменьшение относительного вклада в развитие СД1 наиболее сильных генотипов HLA, что свидетельствует об увеличении роли факторов внешней среды.

По-прежнему в числе значимых первопричин рассматриваются вирусы. В последние годы авторы ряда работ обращают внимание на энтеровирусную инфекцию, которая ассоциирована с активацией островкового аутоиммунитета и СД1, особенно если встреча с этим патогеном происходит в раннем детстве [28, 29]. Описаны случаи дебюта СД1 после инфицирования вирусами Коксаки В3 и В4, эпидемического паротита, краснухи и гриппа В (при этом вакцинация не повлияла на снижение заболеваемости СД1) [30, 31]. Причинная связь между СД1 и ротавирусом, цитомегаловирусом, вирусом герпеса и COVID-19 требует дополнительного изучения.

Относительно новыми являются дискуссии о взаимодействии между кишечной микробиотой и иммунной системой как важным факторе патогенеза СД1 [27]. Известно, что микробиота кишечника при взаимодействии с иммунными клетками формирует иммунный ответ, влияет на системное воспаление вне кишечника и модулирует аутоиммунные реакции. При этом адекватное «обучение» иммунной системы происходит не всегда. Изучение состава микробиоты у пациентов с высоким риском развития СД1 показало обедненный состав комменсалов. На состав полезных микробных представителей кишечника могут влиять такие факторы, как способ родоразрешения, инфекции, особенности питания, лекарственные средства, в первую очередь антибиотики. В ряде работ в экспериментальных моделях на животных доказано положительное влияние пробиотиков на микрофлору и снижение патологического аутоиммунного ответа [28, 30]. При оценке влияния продолжительности грудного вскармливания получены неоднозначные результаты: часть работ указывает на возможный протективный эффект грудного молока в отношении СД1, однако увеличение длительности грудного вскармливания не дало защитного эффекта, но оказало более выраженное профилактическое влияние в отношении детей с наследственной предрасположенностью к СД1 в сравнении с коротким периодом грудного вскармливания. Изучение результатов раннего введения адаптированных молочных смесей на основе коровьего молока не привело к однозначным выводам: в проспективном исследовании DAISY отмечено влияние белка коровьего молока на частоту появления антител только у детей с генотипом HLA-DR низкого/среднего риска. Другие работы не подтвердили эту гипотезу. При использовании безмолочных смесей показан схожий риск развития СД1 [30].

Обсуждается влияние ожирения на развитие заболевания у детей с генетической предрасположенностью. Предполагают, что ожирение приводит к инсулинорезистентности, увеличивает нагрузку на островковые клетки и, возможно, инициирует аутоиммунные процессы. Популяционные исследования показали, что дети, рожденные с высокой массой тела (более 4 кг), имеют более высокую частоту заболевания. Роль коровьего молока, глютенa, антибиотиков не получила достаточного подтверждения в большинстве исследований. Прием витамина D, пробиотиков, омега-3 и полиненасыщенных жирных кислот в части работ повлияло на снижение риска развития СД1 [31].

Изучение плановой профилактической вакцинации как фактора, способного внести изменения в иммунную систему ребенка, не представило достоверных доказательств пользы отказа от прививок [30, 31].

Несомненна роль острого и хронического стресса в увеличении риска развития СД1 [30], однако механизм этого влияния на иммунную систему еще не описан. Изучение действия химических агентов или химических смесей на человека

немногочисленны, и их результаты неоднозначны [32]. Действию радиоактивного излучения как триггера развития патологии эндокринной системы и СД1 посвящено небольшое количество работ. В основном изучали последствия аварии на Чернобыльской АЭС, и эти данные однозначно говорят о росте числа случаев заболевания [13, 33]. Описаны особенности заболеваемости населения на территории закрытых административно-территориальных образований [34]. Влияние антропогенных факторов на возникновение заболеваний, в том числе на СД1, изучено недостаточно.

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Изучение этапа манифестации представляет научный и практический интерес, так как позволяет на основании клинических и лабораторных данных осуществлять мониторинг начальных проявлений СД1, что имеет исключительное значение в оценке эффективности проводимых профилактических мероприятий (особенно в группах риска) и прогнозирования течения заболевания.

Выделяют три уровня профилактики:

1. Первичная профилактика заключается в изучении влияния приема перорального инсулина детьми в возрасте от 4–7 до 36 мес с повышенным генетическим риском развития СД1 на частоту возникновения аутоантител к β -клеткам и диабета (исследование POInT вакцинации против вирусов, ассоциированных с СД1, и создание стратегий модуляции иммунной регуляции с участием микробиоты).

2. Вторичная профилактика направлена на людей, имеющих два вида аутоантител с признаками дисфункции β -клеток или без них. Сообщается о использовании непрерывного мониторинга уровня глюкозы и перорального теста на толерантность к глюкозе для прогнозирования заболевания.

Кроме того, изучается влияние теплизумаба, моноклональных антител против CD3, не связывающихся с Fc-рецептором, на отсрочивание заболевания.

3. Третичная профилактика направлена на отдаление осложнений путем сохранения массы β -клеток и/или продления фазы ремиссии после начала СД1. Хорошие результаты получены в исследованиях с антитимоцитарным глобулином ATG. С разной степенью успешности изучается также влияние разных препаратов (циклоспорин плюс метотрексат, ритуксимаб, теплизумаб) на замедление прогрессирования заболевания и выздоровление. Большие надежды на остановку прогрессирования СД1 связывают с влиянием витамина Д [35].

Основной целью изучения периода манифестации является выявление детей из групп риска развития СД1, разработка и усовершенствование безопасных и действенных методов, направленных на профилактику заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России отмечается стабильный рост числа вновь заболевших СД1 детей и подростков. Анализ эпидемиологических характеристик по данным Федерального регистра сахарного диабета и отдельных исследований помогает в прогнозировании эпидемиологической ситуации и планировании профилактических и лечебных мероприятий у детей и подростков с СД1. Особенности дебюта диабета в определенной степени отражают гетерогенность рассматриваемой патологии. Механизм действия триггеров на манифестацию СД1 требует более глубокого изучения, что позволит в дальнейшем усовершенствовать профилактику заболевания, прежде всего по отношению к детям из группы риска, с целью максимального отсрочивания начала заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Таранушенко Т.Е. — научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи; Проскурина М.В. — обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Taranushenko, T.E. — scientific editing, approval of the final text of the article; Proskurina, M.V. — review of publications on the research topic, writing the text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

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

Об авторах / About the authors

Таранушенко Татьяна Евгеньевна / Taranushenko, T.E. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4777-0283. <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>. E-mail: tetar@rambler.ru

Проскурина Маргарита Викторовна / Proskurina, M.V. — врач детский эндокринолог ФГБОУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России. 662971, Россия, г. Железногорск, ул. Кирова, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 9640-5053. <https://orcid.org/0000-0002-7360-6121>. E-mail: prmgov@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Libman I., Haynes A., Lyons S. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2022;23(8):1160–1174. DOI: 10.1111/pedi.13454
- Ogle G.D., James S., Dabelea D. et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: results

from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109083. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109083

- Tuomilehto J., Ogle G.D., Lund-Blix N.A., Stene L.C. Update on worldwide trends in occurrence of childhood type 1 diabetes in 2020. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2020;17(Suppl 1):198–209. DOI: 10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes

4. Haynes A., Bulsara M.K., Bergman P. et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatr. Diabetes*. 2020;21(5):707–712. DOI: 10.1111/pedi.13025
5. McKenna A., O'Regan M., Ryder K. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2142–2148. DOI: 10.1111/apa.15836
6. Ahmadov G.A., Govender D., Atkinson M.A. et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;144:252–259. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.09.009
7. McKenna A., O'Regan M., Ryder K. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2142–2148. DOI: 10.1111/apa.15836
8. Cohen A., Mok E., Simard M. et al. Increasing incidence of type 1 and type 2 diabetes among Canadian children. *Can. J. Diabetes*. 2022;46(2):189–195. DOI: 10.1016/j.cjcd.2021.08.006
9. Дивинская В.А. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Республике Крым. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2020;26(2):95–96. Divinskaya V.A. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in the Republic of Crimea. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2020;26(2):95–96 (in Russian).
10. Коваленко Т.В., Олина Т.С., Алешкевич Е. В. Сахарный диабет у детей и подростков в Удмуртской Республике: заболеваемость и структура. В кн.: Сборник тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки — в практику детского эндокринологии» (Санкт-Петербург, 12–13 июня 2021 года). М.; 2021:39. *Proceedings of the XVII Russian Scientific and Practical Conference of Pediatric Endocrinologists*. St. Petersburg, June 12–13, 2021. Kovalenko T.V., Olina T.S., Alekhovich E.V. Diabetes mellitus in children and adolescents in the Udmurt Republic: incidence and structure. In: the collection of abstracts of the XVII Russian scientific and practical conference of pediatric endocrinologists "Achievements of science — in the practice of a pediatric endocrinologist" (St. Petersburg, June 12–13, 2021). Moscow; 2021:39. (in Russian). DOI: 10.14341/Conf12-13.06.21-37
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13035
12. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. и др. Сахарный диабет у детей. Клинические рекомендации, одобрены Научно-практическим Советом МЗ РФ. М.; 2022. *Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Laptev D.N. et al. Diabetes mellitus in children. Clinical guidelines approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2022. (in Russian)
13. Зурова С.В. Особенности сахарного диабета 1 типа у детей, проживающих в Брянской области. Смоленский медицинский альманах. 2020;(2):61–67. Zurova S.V. Features of type 1 diabetes mellitus in children living in the Bryansk region. *Smolensk medical almanac*. 2020;(2):61–67. (in Russian). DOI: 10.37903/sma.2020.2.11
14. Липакова К.В. Эпидемиологическая и клиническая характеристика впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей. В кн.: Молодежь — практическому здравоохранению: Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков (Тверь, 18 мая 2018 года). Тверь; 2018:587–590. [Lipakova K.V. Epidemiological and clinical characteristics of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus in children. Youth — practical healthcare: Materials of the XII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Medical Scientists (Tver, May 18, 2018). Tver; 2018:587–590. (in Russian)]
15. Дианов О.А., Залетаева А.М., Мальцев В.В. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей на современном этапе. В кн.: Сахарный диабет — пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием (Москва, 28–03 февраля 2018 года). М.; 2018:130–131. Dianov O.A., Zaletaeva A.M., Maltsev V.V. Features of the course of type 1 diabetes mellitus in children at the present stage. In: *Diabetes mellitus — pandemic XXI: collection of abstracts of the VIII (XXV) All-Russian Diabetology Congress with international participation* (Moscow, February 28–03, 2018). Moscow; 2018:130–131. (in Russian)
16. Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н. Особенности манифестации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, проживающих в Пермском крае. *Педиатр*. 2019;10(5):51–56. Khudorozhkova O.M., Smirnova E.N. Features of the manifestation of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents living in the Perm region. *Pediatrician*. 2019;10(5):51–56. (in Russian). DOI: 10.17816/PED10551-56
17. Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7–19. DOI: 10.1111/pedi.12773
18. Башилов Н.И. Естественные источники ионизирующего излучения. Молодой ученый. 2018;(24):277–282. Bashilov N. I. Natural sources of ionizing radiation. *Young scientist*. 2018;(24):277–282. (in Russian)
19. Алдашукуров Р.А., Абдыкарова А.С., Исраилова Д.К. и др. Состояние здоровья первого и второго поколения лиц, пострадавших от радиации. Бюллетень науки и практики. 2022;8(1):107–113. Aldashukurov R.A., Abdykarova A.S., Israilova D.K. et al. Health status of the first and second generation of people affected by radiation. *Bulletin of science and practice*. 2022;8(1):107–113. (in Russian). DOI: 10.33619/2414-2948/74/15
20. Кочергина Е.В., Горский А.И., Чекин С.Ю. и др. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2021;30(1):110–130. Kochergina E.V., Gorsky A.I., Chekin S.Yu. et al. Radiation-epidemiological study of the morbidity of the descendants of the first generation of participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation-Epidemiological Register)*. 2021;30(1):110–130. (in Russian). DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130
21. Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Последствия материнского облучения: риск врожденных пороков развития у детей. Анализ риска здоровью. 2018;(1):47–58. Sosnina S.F., Okatenko P.V. Consequences of maternal exposure: the risk of congenital malformations in children. *Health risk analysis*. 2018;(1):47–58. (in Russian). DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.06
22. Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Зорина В.Н. и др. Теоретические аспекты взаимодействия химического и физического неблагоприятного воздействия в условиях комбинированного экологического загрязнения. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2022;(4):83–94. Shustov E.B., Melnikova M.V., Zorina V.N. et al. Theoretical aspects of the interaction of chemical and physical adverse effects in conditions of combined environmental pollution. *Bulletin of education and development of science of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2022;(4):83–94. (in Russian). DOI: 10.26163/RAEN.2022.50.76.011
23. Скатенок В.А., Короткая Е.П., Тихонова Н.К. Отдаленные влияния последствий аварии на Чернобыльской АЭС на здоровье населения разных возрастных групп (обзор литературы). В кн.: Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения: Сборник материалов VII Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию дисциплینی «Социальная гигиена» (Смоленск, 24 декабря 2020 г.). Смоленск; 2021:166–170. Skatenok V.A., Korotkaya E.P., Tikhonova N.K. Long-term effects of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant on the health of the population of different age groups (literature review). *Current issues of public health and healthcare: Collection of materials of the VII International Scientific and Practical Conference dedicated to the 100th anniversary*

- of the discipline "Social Hygiene" (Smolensk, December 24, 2020). Smolensk; 2021:166–170. (in Russian)
24. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):7–14. Baleva L.S., Sipyagina A.E. Predictors of the risk of formation of radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from families of exposed parents is an urgent problem of our time. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):7–14. (in Russian)
 25. Magliano D.J., Chen L., Islam R.M. et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):203–211. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30402-2
 26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4–61. (in Russian)
 27. Paschou S.A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G.P., Kanakagantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect*. 2018;7(1):38–46. DOI: 10.1530/EC-17-0347
 28. Rewers M., Hyöty H., Lernmark Å. et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr. Diab. Rep*. 2018;18(12):136. DOI: 10.1007/s11892-018-1113-2
 29. Craig M.E., Kim K.W., Isaacs S.R. et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1823–1834. DOI: 10.1007/s00125-019-4942-x
 30. Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Назарова К.Ю., Загайнов В.Е. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):256–266. Korneva K.G., Strongin L.G., Nazarova K.Yu., Zagainov V.E. Potential risk factors for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2022;25(3):256–266. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12573
 31. Quinn L.M., Wong F.S., Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front. Immunol*. 2021;12:737964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737964
 32. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E. et al. Endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(8):2937. DOI: 10.3390/ijms21082937
 33. Петрова К.И., Остапова В.С., Новосельцева О.К. Эффекты ионизирующего облучения на эндокринную систему. Актуальная медицина: материалы I Студенческой научно-теоретической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С.И. Георгиевского (Симферополь, 29 ноября 2018 года). Симферополь; 2018:814–818. Petrova K.I., Ostapova V.S., Novoseltseva O.K. Effects of ionizing radiation on the endocrine system. *Current medicine: materials of the 1st Student Scientific and Theoretical Conference dedicated to the 120th anniversary of the birth of S.I. Georgievsky (Simferopol, November 29, 2018)*. Simferopol; 2018:814–818. (in Russian)
 34. Поляков А.Д., Комбарова М.Ю. Индикаторы качества жизни в субъективных оценках жителей, проживающих в зоне влияния космодрома «Восточный». *Санитарный врач*. 2021;(3):44–3. Polyakov A.D., Kombarova M.Yu. Indicators of quality of life in subjective assessments of residents living in the zone of influence of the Vostochny cosmodrome. *Sanitary Doctor*. 2021;(3):44–53. (in Russian). DOI 10.33920/med-08-2103-05
 35. Primavera M., Giannini C., Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2020;2(11):248. DOI: 10.3389/fendo.2020.00248

Поступила / Received: 11.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 11.02.2024

Пребиотик лактулоза в питании детей первого года жизни

Е.А. Яблокова ✉, И.В. Сичинава, С.Б. Крутихина, И.В. Озерская

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Оценить влияние пребиотика лактулозы на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и кишечного микробиома младенцев с запорами на основании данных отечественных и иностранных публикаций.

Основные положения. Множественные положительные влияния грудного вскармливания на здоровье матери и ребенка неповторимы, однако более 50% детей в РФ вскармливаются искусственно, а выбор формулы искусственного вскармливания является принципиальным и определяющим дальнейшее состояние здоровья младенца. В обзоре описана роль развития кишечной микробиоты в состоянии здоровья ребенка, в зарождении и функционировании оси «головной мозг — кишечник — микробиота», в генезе функциональных расстройств органов пищеварения, самое частое из которых у младенцев — запор. В статье рассматриваются вопросы использования лактулозы в диетическом питании детей первого года жизни, прежде всего с функциональными запорами.

Заключение. Многоуровневое действие пребиотика лактулозы позволяет применять его по значительному количеству терапевтических показаний. Обосновано включение лактулозы в состав смесей для питания детей первого года жизни. Приведен отечественный и иностранный опыт применения обогащенных лактулозой смесей в питании детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, лактулоза, адаптированные молочные смеси, функциональный запор.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Сичинава И.В., Крутихина С.Б., Озерская И.В. Пребиотик лактулоза в питании детей первого года жизни. Доктор.Ру. 2024;23(3):62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-62-66

Prebiotic Lactulose in the Diet of Infants

E.A. Yablokova ✉, I.V. Sichinava, S.B. Krutikhina, I.V. Ozerskaia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119048

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of the lactulose prebiotic on the functional state of the gastrointestinal tract and the state of the intestinal microbiome of infants with constipation based on data from Russian and foreign publications.

Key points. The multiple positive effects of breastfeeding on the health of mother and child are unique. However, more than 50% of children in the Russian Federation are artificially fed, and the choice of formula for artificial feeding is fundamental and determines the further state of the baby's health. The review describes on the role of the development of the intestinal microbiota in the child's health, examines the origin and functioning of the “brain — intestine — microbiota” axis, its role in the genesis of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children — the most common FGID in infants — functional constipation. The article discusses the use of lactulose in the dietary nutrition of infants, primarily with functional constipation.

Conclusion. The multilevel action of prebiotic lactulose allows it use it for a significant number of therapeutic indications. Lactulose-enriched formulas for the nutrition of children of the first year of life is justified. The article The article contains the Russian and foreign experience of using lactulose-enriched formulas in the nutrition of children of the first year of life.

Keywords: children, lactulose, formulas, functional constipation.

For citation: Yablokova E.A., Sichinava I.V., Krutikhina S.B., Ozerskaia I.V. Prebiotic lactulose in the diet of infants. Doctor.Ru. 2024;23(3):62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-62-66

Исключительно грудное вскармливание является оптимальным и достаточным питанием для ребенка до 6-месячного возраста. Оно считается залогом адекватного роста и развития ребенка, его потенциальная польза определяется множеством быстрых и отдаленных положительных эффектов для здоровья ребенка и его матери. Однако, несмотря на инициативы Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund) по поддержке грудного вскармливания, менее 50% младенцев по всему миру в возрасте до 6 месяцев получают исключительно грудное молоко [1]. По данным Федеральной службы статистики (Росстат), на 2022 год доля детей на грудном вскармливании в воз-

расте от 3 до 6 мес. в России составляла 44,5%, детей с 6 до 12 мес. — 37,6% [2]¹.

Дети, лишенные грудного молока, получают адаптированные молочные смеси. Широкий ассортимент таких смесей делает непростым выбор самой подходящей из них. Педиатр и родители ребенка должны учесть ряд целый факторов — логично, что формулы смесей для здоровых детей и для детей с различными расстройствами и заболеваниями (функциональными расстройствами органов пищеварения (ФРОП), аллергией к белкам коровьего молока, наследственными болезнями обмена и проч.) должны различаться.

Правильный выбор адаптированной молочной смеси является крайне ответственным шагом, поскольку современные

✉ Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — E-mail: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru

¹ Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения — 05.03.2024).

смеси не только обеспечивают правильный рост и развитие ребенка, но и оказывают модулирующее влияние на формирующийся кишечный барьер, в т. ч. кишечную микробиоту (КМБ), подобно грудному молоку. Значительные открытия в области состава и функциональной активности микробиома человека помогают лучше понимать влияние состояния кишечного микробиома на здоровье, начиная еще с внутриутробного периода жизни.

Доступность технологий секвенирования следующих поколений (next generation sequencing) позволила понять многие особенности КМБ человека: приблизительно 60% кишечных бактерий относятся к семействам *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla*, и среди них бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, клостридии, эшерихии, стрептококки и руминококки наиболее распространены у взрослых [3]. Отличительная черта микробиома детей первого года жизни вследствие лактотрофного вида питания — доминирование бифидобактерий [4].

Современные методы исследования микробиома позволили опровергнуть длительно существовавший тезис, основанный на культуральных исследованиях, о стерильности кишечника новорожденного: большое разнообразие микроорганизмов было обнаружено в амниотической жидкости и меконии новорожденных, а состав микробиома этих биологических локусов коррелировал с КМБ новорожденных [5–7].

Для детей критически важным сроком становления микробиома признаны первые 1000 дней жизни с момента зачатия, а принципиальными для его формирования являются срок и вид родоразрешения и факторы питания: вид вскармливания, время и очередность введения прикорма [4, 8–12].

В свете концепции «первые 1000 дней» жизни ребенка в литературе активно обсуждается связь ранних этапов формирования КМБ младенца с отсроченными нарушениями здоровья [13]. Время развития КМБ названо «окном возможностей» управления здоровьем и рисками появления болезней в будущем. Поэтому в настоящее время так много внимания уделяется вопросам питания младенца как формирующего основное ядро КМБ фактора.

Причинно-следственная связь между КМБ и различными патологическими состояниями все еще изучается, хотя научные усилия направлены на выявление особенностей микробиологического «портрета» при заболеваниях с помощью современных методов исследования КМБ [14].

Диета, несомненно, влияет на состав КМБ, обеспечивая питательными веществами как человека, так и бактерий. Это сообщество микроорганизмов обладает многими фермент-разлагающими и метаболическими свойствами, оно способно расщеплять макромолекулы на более мелкие химические соединения, поглощаемые затем энтероцитами [15]. Более того, долгосрочный режим питания, как известно, играет решающую роль в создании индивидуального разнообразия в микробиотическом составе [16].

Появившееся в литературе понятие оси «головной мозг — кишечник — микробиом» (brain — gut — microbiome axis) [17] позволило объяснить патофизиологию ряда состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе

ФРОП в различном возрасте. Принципиально, что формирование данной оси стартует с развитием микробиома ребенка, т. е., согласно современной концепции, с момента зачатия. Подчеркивается воздействие различных сенсibiliзирующих психосоциальных и медицинских событий в течение жизни ребенка на нарушение структуры и/или функции оси «головной мозг — кишечник — микробиом» в патогенезе прежде всего функциональных болевых расстройств пищеварения с развитием синдрома висцеральной гиперчувствительности в детском возрасте [18].

ФРОП в младенческом возрасте распространены чрезвычайно широко, их частота в разных исследованиях достигает 70–75%. В первые месяцы жизни у каждого второго младенца разные ФРОП, к примеру регургитации, колики и запоры, могут сочетаться [19], а некоторые продолжают беспокоить ребенка длительно и даже продолжают во взрослом возрасте. К таким ФРОП относят функциональный запор (ФЗ). Частота жалоб на него на детских гастроэнтерологических приемах достигает 25%, а на педиатрических приемах — 3% [20]. У детей первого года жизни распространенность ФЗ — 20–35% [21]. Специалисты единогласно подчеркивают, что цифры, вероятнее всего, занижены, потому что многие родители более или менее успешно лечат запор у детей самостоятельно [22]².

Запором считают нарушения функции кишечника, заключающиеся в увеличении интервалов между актами дефекации и/или систематически неполным опорожнении кишечника, изменении плотности стула и приложении определенных усилий для опорожнения³.

Возникновение ФЗ у младенцев в основном связано с изменениями в питании ребенка на фоне развития кишечного барьера и становления анатомо-физиологической структуры ЖКТ: гипогалактия у матери при грудном вскармливании, смена питания (чаще всего переход на искусственное вскармливание или замена детской смеси, введение прикорма); а также перенесенные острые кишечные инфекции, пищевая аллергия, анальные трещины. Значительно чаще проблема возникает у детей, получающих искусственное вскармливание⁴.

Для педиатров существует алгоритм, предлагающий список критериев для постановки диагноза ФЗ и симптомов тревоги («красных флагов») для исключения органических и метаболических причин запора [23]⁵.

Римские критерии IV ФЗ у младенцев, 2016 г. [23]⁶ — 2 симптома или более в течение 1 мес.:

- 2 дефекации или менее в неделю;
- 1 эпизод недержания кала или более в неделю;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием, в анамнезе;
- большой диаметр оформленных каловых масс в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке.

Симптомы тревоги при запоре у младенцев и детей раннего возраста [23]⁷:

- раннее начало запора (в возрасте < 1 мес. жизни);

² Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Российские клинические рекомендации. М.; 2021. 64 с. DOI: 10.21508/KR-2021; Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019. 112 с.

³ Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей...

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

- позднее (более чем через 48 ч после рождения) выделение мекония у доношенного новорожденного;
- семейный анамнез болезни Гиршпрунга;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле в отсутствие анальных трещин;
- задержка развития;
- лихорадка;
- рвота желчью;
- аномалия щитовидной железы;
- выраженное вздутие живота;
- периаанальная фистула;
- аномальное положение ануса;
- отсутствие анального или кремастерного рефлекса;
- снижение мышечной силы нижних конечностей/тонуса/рефлексов;
- пучок волос над остистым отростком позвонка (косвенный признак *spina bifida*);
- впадина в области крестца (косвенный признак *spina bifida*);
- отклонение межъягодичной борозды;
- сильный страх во время осмотра ануса;
- рубцы в области анального отверстия.

Наличие симптомов тревоги и рефрактерного запора (запора, не поддающегося адекватной консервативной терапии в течение не менее 3 мес.) требует дополнительных обследований для уточнения причины [24]⁸.

Успех терапии ФРОП в младенчестве во многом зависит от осведомленности родителей о причинах таких нарушений, и первая линия терапии ФРОП — всегда психологическая поддержка семьи. Наиболее эффективна диетическая коррекция ФЗ первого года жизни, направленная на нормализацию моторики толстой кишки и оптимизацию состава КМБ⁹.

Метод диетической коррекции зависит от вида вскармливания ребенка. При естественном вскармливании внимание педиатра направлено на питание матери, устранение ошибок в технике кормления (исключение перекорма или аэрофагии), возможные симптомы пищевой непереносимости и аллергии, на неправильное (часто необоснованно раннее или с неподходящей группы продуктов) начало прикорма, его последовательность и качество. При запорах у младенцев рекомендуется начало прикорма в 4 мес. с овощей вследствие максимального количества в них пищевых волокон [23]¹⁰.

Основная диетическая стратегия лечения и профилактики ФЗ у детей, получающих искусственное вскармливание, — назначение специализированных формул с включением пребиотиков. Многоуровневое воздействие пребиотиков направлено на нормализацию моторики ЖКТ, состояние стула младенцев.

Метаанализ, посвященный исследованию эффективности смесей, содержащих пребиотики, включал 41 исследование, 3035 детей (работы опубликованы в период 2011–2017 гг.). Авторы изучали влияние различных пробиотиков — фруктоолигосахаридов (ФОС), галактоолигосахаридов (ГОС) и их сочетания, ксилоолигосахаридов (КОС), олигофруктозы с инулином, полидекстрозы с ГОС и лактулозой или без лактулозы — на моторику ЖКТ младенцев. Показаны дозозависимый в большинстве исследований эффект по смягчению консистенции и снижению pH кала, большая частота дефекаций у детей, получавших питание, обогащенное преби-

тиками. На основании представленных результатов Комитет European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition рекомендовал применение смесей с пребиотиками для детей с ФЗ [25].

Однако исследования свойств пребиотиков продолжают, и в 2024 г. опубликован документ по специальной группе исследований КМБ «Пребиотики в лечении различных заболеваний ЖКТ у детей». В него включены после отбора 30 рандомизированных исследований, метаанализов, систематических обзоров по использованию пребиотиков ФОС, КОС, олигосахаридов грудного молока, пищевых волокон, глюкоманнанов, полидекстрозы, инулина, фруктозы, лактулозы в детском возрасте. В документе подчеркивается выраженная гетерогенность опубликованных данных исследований (тип пребиотика, препарат, доза, продолжительность и время приема добавок, диагностические критерии, время регистрации конечных точек и проч.), что не позволяет сделать универсальные выводы по эффективности всех пребиотиков и сформулировать рекомендации по их применению при разных заболеваниях ЖКТ, в т. ч. при ФЗ. Эксперты указывают на необходимость большего числа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых последовательно применялись бы пребиотики для лечения конкретного клинического состояния у детей и подростков [26].

Лактулоза относится к наиболее хорошо изученным пребиотикам, она длительно используется в педиатрической практике, доказаны ее безопасность и эффективность. Лактулоза — изомер лактозы, синтетический дисахарид, в котором молекулы галактозы связаны с молекулами фруктозы. В толстой кишке молекула неизменной лактулозы служит питательным субстратом для сахаролитических бактерий, что обуславливает ее бифидогенный эффект (бифидобактерии — доминирующие в метаболизме лактулозы микроорганизмы в кишке).

Бактериальная биотрансформация лактулозы в короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират — приводит к снижению pH толстой кишки, повышению осмотического давления и, как следствие, к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики, размягчению каловых масс. Они оказывают выраженное эпителиотропное трофическое действие на колоноциты, осуществляют печеночный контроль углеводного и липидного обменов [27].

Бифидогенное действие смесей, обогащенных лактулозой, аналогично эффекту грудного молока [28]. Достаточной для обеспечения бифидогенного эффекта считается саплементация 0,5% лактулозы в формулы для искусственного вскармливания младенцев, 1% — для послабляющего действия [29].

На российском рынке в настоящий момент существует единственная смесь для вскармливания детей первого года жизни, обогащенная лактулозой (в количестве 0,9 г на 100 мл), — Semper Bifidus («Семпер Бифидус», Швеция, свидетельство о государственной регистрации 77.99.32.005.R.001123.04.22). Накоплен значительный положительный опыт применения смеси Semper Bifidus, содержащей пребиотический дисахарид лактулозу, в питании детей первого года жизни с запорами.

Е.М. Булатова и соавт. [30] исследовали эффективность смеси Semper Bifidus в группе 20 детей 1–3 мес. с ФЗ с индивидуальным подбором дозы. Показаны 100% эффективность

⁸ Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей...

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

смеси в отношении ФЗ у всех детей (увеличение частоты, повышение мягкости стула уже на 2–6-е сутки применения смеси), дополнительное облегчение симптомов колик и метеоризма, хорошая переносимость. Подтверждено бифидогенное действие смеси. Авторы отмечают дозозависимый эффект усиления моторики верхних отделов ЖКТ у детей с предрасположенностью к срыгиваниям.

Т.В. Белоусова и соавт. [31] исследовали применение смеси Semper Bifidus в дифференцированной индивидуальной дозе у 25 детей 1,5–3 мес. с симптомами запора и метеоризма в отделении патологии новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы (преимущественно в форме гипоксически-ишемической энцефалопатии I–II степени), на этапе реабилитации.

Авторы установили высокую эффективность продукта — быстрые изменения качественных характеристик стула с улучшением моторной функции кишечника и исчезновением ФЗ. Синдром экзокринной недостаточности поджелудочной железы был купирован практически у всех детей. Подтверждены выраженные бифидогенные свойства смеси.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние смеси Semper Bifidus показано у детей до 10 мес., страдавших инфекционным энтероколитом (Е.Р. Мескина и соавт.) [32]. Авторы предлагают использовать ее в комплексном лечении и реабилитации детей с инвазивными диареями инфекционной природы в суточной дозе 300–400 мл (при необходимости и более) в течение 4–6 нед.

Белорусские исследователи [33] в группе из 21 ребенка с ФЗ подтвердили высокую эффективность смеси в отношении запоров (90,9%) и неустойчивого стула (100%) к 5–7-му дню приема на фоне дифференцированного объема в зависимости от исходного стула, также отмечены хорошая индивидуальная переносимость на фоне физиологической прибавки массы тела и выраженный бифидогенный эффект смеси. Для получения клинического эффекта оптимальное количество продукта составило от 250 до 600 мл в сутки (2,25–5,4 г лактулозы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые месяцы жизни ребенка во многом определяют его дальнейшее здоровье, залогом которого является правильное питание. Развитие кишечного микробиома управляет рисками многих наследственных заболеваний, а ключом к правильному формированию микробиома может быть питание ребенка первого года жизни. Более 50% детей в нашей стране вскармливаются искусственно, выбор специализированной смеси с пребиотиком помогает установить правильный для первого года жизни ребенка бифидогенный профиль КМБ.

Пребиотик лактулоза — дисахарид с широким терапевтическим спектром действия: выраженными бифидогенным, эпителиотропным, канцеропротективным и слабительным эффектами. Доказана эффективность специализированных смесей с включением лактулозы для вскармливания детей первого года жизни, страдающих запорами и нарушением в составе КМБ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Яблокова Е.А. — литературный поиск, интерпретация данных, анализ и подготовка текста рукописи; Сичинава И.В. — планирование и редактирование рукописи, утверждение рукописи для публикации; Крутихина, С.Б., Озерская И.В. — литературный поиск, интерпретация данных

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yablokova, E.A. — literary search, interpretation of data, analysis and preparation of the text; Sichinava, I.V. — planning and editing of the manuscript, approval of the article for publication; Krutikhina, S.B., Ozerskaia, I.V. — literary search, interpretation of data.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании «Сэмпер», Швеция.
The article was prepared with the support of the company Samper, Sweden.

Об авторах / About the authors

Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — 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). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9347-8757. <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>. E-mail: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru

Сичинава Ирина Вениаминовна / Sichinava, I.V. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. <https://orcid.org/0000-0002-6140-504X>. E-mail: sichinava_i_v@staff.sechenov.ru

Крутихина Светлана Борисовна / Krutikhina, S.B. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7251-1746. <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>. E-mail: krutikhina_s_b@staff.sechenov.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaia, 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). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alayón S., Varela V., Mukuria-Ashe A., Alvey J. et al. Exclusive breastfeeding: measurement to match the global recommendation. *Matern. Child Nutr.* 2022;18(4):e13409. DOI: 10.1111/mcn.13409
2. Ладодо О.Б., Жданова С.И., Зубков В.В., Кодинцова В.М. и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспекти-

вы. *Общественное здоровье.* 2023;3(1):18–32. Ladodo O.B., Zhdanova S.I., Zubkov V.V., Kodentsova V.M. et al. Breastfeeding in Russia: problems and prospects. *Public Health.* 2023;3(1):18–32. (in Russian). DOI: 10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32

3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486(7402):207–14. DOI: 10.1038/nature11234

4. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host. Microbe*. 2015;17(6):852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012
5. Younge N., McCann J.R., Ballard J., Plunkett C. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. 2019;4(19):e127806. DOI: 10.1172/jci.insight.127806
6. Mshvildadze M., Neu J., Schuster J., Theriaque D. et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J. Pediatr*. 2010;156(1):20–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.063
7. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
8. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The human microbiome and child growth — first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131–47. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008
9. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med*. 2016;22(7):713–22. DOI: 10.1038/nm.4142
10. Ventura M., Milani C., Lugli G.A., van Sinderen D. Health benefits conferred by the human gut microbiota during infancy. *Microb. Biotechnol*. 2019;12(2):243–8. DOI: 10.1111/1751-7915.13334
11. Mercer E.M., Ramay H.R., Moossavi S., Laforest-Lapointe I. et al. Divergent maturational patterns of the infant bacterial and fungal gut microbiome in the first year of life are associated with interkingdom community dynamics and infant nutrition. *Microbiome*. 2024;12(1):22. DOI: 10.1186/s40168-023-01735-3
12. Bergström A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol*. 2014;80(9):2889–900. DOI: 10.1128/AEM.00342-14
13. Kapourchali F.R., Cresci G.A.M. Early-life gut microbiome — the importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr. Clin. Pract*. 2020;35(3):386–405. DOI: 10.1002/ncp.10490
14. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушения детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):29–38. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D., Potekhina T.V. et al. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):29–38. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692
15. Kim C.H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol*. 2023;20(4):341–50. DOI: 10.1038/s41423-023-00987-1
16. Flint H.J., Duncan S.H., Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr. Opin. Microbiol*. 2017;38:59–65. DOI: 10.1016/j.mib.2017.04.005
17. Marano G., Mazza M., Maria Lisci F., Ciliberto M. et al. The microbiota — gut — brain axis: psychoneuroimmunological insights. *Nutrients*. 2023;15(6):1496. DOI: 10.3390/nu15061496
18. Thapar N., Benninga M.A., Crowell M.D., Di Lorenzo C. et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):89. DOI: 10.1038/s41572-020-00222-5
19. Vandenplas Y., Benninga M.A., Broekaert I., Falconer J. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatrica*. 2016;105(3):244–52. DOI: 10.1111/apa.13270
20. Tran D.L., Sintusek P. Functional constipation in children: what physicians should know. *World J. Gastroenterol*. 2023;2(8):1261–88. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1261
21. Yilanli M., Gokarakonda S.B. Encopresis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
22. de Geus A., Koppen I.J.N., Flint R.B., Benninga M.A. et al. An update of pharmacological management in children with functional constipation. *Pediatr. Drugs*. 2023;25(3):343–58. DOI: 10.1007/s40272-023-00563-0
23. Benninga M.A., Nurko S., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
24. Aydemir Y., Aydemir O., Dinleyici M., Saglik A.C. et al. Screening for functional gastrointestinal disorders in preterm infants up to 12 months of corrected age: a prospective cohort study. *Eur. J. Pediatr*. 2024. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00431-024-05451-4
25. Skórka A., Pieścik-Lech M., Kołodziej M., Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br. J. Nutr*. 2018;119(7):810–25. DOI: 10.1017/S0007114518000120
26. Indrio F., Dinleyici E.C., Canani R.B., Domellöf M. R et al. Prebiotics in the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2024;78(3):728–42. DOI: 10.1002/jpn3.12134
27. Sijbers A.M., Schoemaker R.J.W., Nauta A., Alkema W. Revealing new leads for the impact of galacto-oligosaccharides on gut commensals and gut health benefits through text mining. *Benef. Microbes*. 2020;11(3):283–302. DOI: 10.3920/BM2019.0105
28. Ait-Aissa A., Aïder M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. *Practical and critical review*. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2014;49(5):1245–53. DOI: 10.1111/ijfs.12465
29. Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С. и др. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы. *Вопросы питания*. 2020;89(2):5–20. Ryabtseva S.A., Khramtsov A.G., Budkevich R.O., Anisimov G.S. et al. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. *Problems of Nutrition*. 2020;89(2):5–20. (in Russian). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012
30. Булатова Е.М., Ким А.В., Пирцхелав Т.А., Богданова Н.М. и др. Эффективность применения молочной смеси, обогащенной лактулозой, у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(4):46–51. Bulatova E.M., Kim A.V., Pirtskhelava T.A., Bogdanova N.M. et al. Efficacy of using lactulose-enriched milk formula in first-half-year children. *Current Pediatrics*. 2004;3(4):46–51. (in Russian)
31. Белоусова Т.В., Полянкина Л.Б., Ишалина Н.Ю. Подходы к коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. *Вопросы детской диетологии*. 2005;3(5):5–8. Belousova T.V., Polyankina L.B., Ishalina N.Yu. Methods of functional gastro-intestinal disorders correction in infants with perinatal central nervous system impairments. *Pediatric Nutrition*. 2005;3(5):5–8. (in Russian)
32. Мескина Е.Р., Феблисова Л.В., Ушакова А.Ю., Пожалостина Л.В. и др. Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;4(8):63–71. Meskina E.R., Feklisova L.V., Ushakova A.Yu., Pozhalostina L.V. et al. Therapeutic opportunities of functional compound, containing lactulose, in infants under first year of life with infectious enterocolitis and intestinal disbiosis. *Current Pediatrics*. 2009;4(8):63–71. (in Russian)
33. Твардовский В.И., Назаренко О.Н., Рожанец А.Н., Дайнович В.В. и др. Опыт применения обогащенной лактулозой молочной смеси у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(4):69–74. Tvardovskiy V.I., Nazarenko O.N., Rogzanets A.N., Daynovich V.V. et al. Feeding experience with lactulose-enriched milk formula in children of the first year of life. *Current Pediatrics*. 2005;4(4):69–74. (in Russian) ■

Поступила / Received: 22.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.04.2024

Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков

О.В. Пересецкая¹ ✉, Л.В. Козлова², В.И. Ларионова³

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Смоленск

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Рассмотреть роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, а также проанализировать значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков.

Основные положения. Рост распространенности ожирения среди детей и подростков на протяжении последних десятилетий является одной из важнейших медико-социальных проблем, поскольку ожирение способствует появлению таких неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, по праву считающихся неинфекционной эпидемией XXI века. При этом хорошо известна роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, в связи с чем становится актуальным поиск его генетических маркеров.

Заключение. Генетические маркеры помогают не только выявлять пациентов, входящих в группу риска развития ожирения, но и на ранних этапах диагностировать метаболические нарушения: дислипидемию, нарушения углеводного обмена, ранние проявления эндотелиальной дисфункции, что поможет предотвратить инфаркты, инсульты, сахарный диабет 2 типа и снизит инвалидизацию и смертность от неинфекционных заболеваний. Наряду с этим выделение определенных генетических маркеров и их сочетаний позволит создать персонализированные программы лечения и профилактики ожирения.

Ключевые слова: ожирение, дети, подростки, генетические маркеры, полиморфизмы генов.

Для цитирования: Пересецкая О.В., Козлова Л.В., Ларионова В.И. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков. Доктор.Ру. 2024;23(3):67–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72

The Significance of Genetic Marker Studies in the Treatment and Prevention of Obesity in Children and Adolescents

O.V. Peresetskaya¹ ✉, L.V. Kozlova², V.I. Larionova³

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

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Aim. To consider the role of hereditary predisposition in the formation of obesity, and to analyze the importance of genetic marker studies in the treatment and prevention of obesity in children and adolescents.

Key points. The increasing prevalence of obesity among children and adolescents over the past decades is one of the most important medical and social problems, since obesity contributes to the emergence of such non-infectious diseases as type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, which are rightly considered a non-infectious epidemic of the 21st century. At the same time, the role of hereditary predisposition in the formation of obesity is well known, and therefore the search for its genetic markers becomes relevant.

Conclusion. Genetic markers help not only to identify patients at risk for obesity, but also to diagnose metabolic disorders at early stages: dyslipidaemia, disorders of carbohydrate metabolism, early manifestations of endothelial dysfunction, which will help to prevent the development of heart attacks, strokes, type 2 diabetes mellitus, and thus reduce disability and mortality from non-infectious diseases. Along with this, the isolation of certain genetic markers and their combinations will allow the creation of personalized obesity treatment and prevention programs.

Keywords: obesity, children, adolescents, genetic markers, gene polymorphisms.

For citation: Peresetskaya O.V., Kozlova L.V., Larionova V.I. The significance of genetic marker studies in the treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Doctor.Ru. 2024;23(3):67–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72

Ожирение, особенно у детей и подростков, является одной из ключевых угроз здоровью населения в настоящее время. По данным Всемирной организации здравоохранения, общая частота ожирения в мире увеличилась почти в 3 раза с 1975 года. В 2016 году 39% взрослых

в возрасте 18 лет и старше имели избыточную массу тела, а 13% страдали ожирением. У детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет их распространенность выросла еще более значительно: частота избыточной массы увеличилась с 4% в 1975 году до более 18% в 2016 году, а ожирения — с менее

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

1% в 1975 году до 6% среди девочек и 8% среди мальчиков, что соответствует более 340 млн детей и подростков с избыточной массой тела и 124 млн детей и подростков с ожирением во всем мире¹.

Динамика частоты ожирения среди детей в России сопоставима с эпидемиологическим трендом в Европейском регионе. Данные когортных исследований показали, что в разных регионах Российской Федерации избыточную массу тела имеют 5,5–21,9% детей, а ожирением страдают около 7% детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет [1, 2].

При этом некоторые исследователи считают, что действительные показатели могут быть гораздо выше. В 2022 году опубликованы данные систематического обзора и метаанализа распространенности избыточной массы тела и ожирения у 355 905 детей и подростков в возрасте от 1 до 19 лет в России и странах ближнего зарубежья. Распространенность избыточной массы тела у мальчиков варьировала от 2,1 до 21,5%, у девочек — от 5,5 до 28,8% (в среднем 25,8%) в зависимости от региона и возраста обследованных. Ожирение регистрировалось у 3,2–26,3% мальчиков и у 1,1–24,1% девочек. Большинство авторов отметили, что они выявлялись у детей дошкольного возраста реже, чем у школьников; ожирение чаще встречалось у мальчиков обеих возрастных групп.

Результаты исследования позволили сделать вывод, что за последние 15 лет число детей с избыточной массой тела и ожирением в РФ имеет тенденцию к увеличению, преимущественно за счет детей раннего (1–3 года) и дошкольного возраста [3]. Таким образом, существующая эпидемиологическая ситуация по ожирению в России отражает необходимость усиления профилактической работы среди всех возрастных категорий для предотвращения не только появления ожирения, но и прогрессирования уже имеющегося и развития осложнений на его фоне.

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, проявляющееся избыточным повышением массы тела преимущественно из-за чрезмерного накопления жировой ткани и сопровождающееся увеличением общей и сердечно-сосудистой заболеваемости.

Наряду с изменением социальных условий, хронической гипералиментацией и недостаточной двигательной активностью, наследственная предрасположенность является значимым фактором формирования ожирения [4–7]. Индивидуальная вариабельность генетического компонента как причины избыточной массы колеблется от 40 до 70% [8, 9]. Общеизвестно, что развитие ожирения зависит не только от генетических факторов, но и от эпигенетических модификаций, а также воздействия факторов внешней среды. Несмотря на значительные успехи в определении генетических локусов, ответственных за возникновение ожирения, особенно в последние годы, не все обнаруженные на данный момент генетические факторы объясняют причины ожирения [5, 8, 9].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Моногенные формы обусловлены изолированным генным дефектом, ведущим к высокой пенетрантности ожирения. Как правило, для моногенных форм характерно раннее развитие тяжелого (морбидного) ожирения, и в данном обзоре мы не будем его касаться.

Для полигенных вариантов ожирения характерны гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации.

Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, лишь предопределяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления зависит от факторов внешней среды [4, 5, 8–10]. В литературе упоминают более чем о 20 генах-кандидатах (*ACE*, *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *FTO*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPARG*, *RETN*, *TNFA*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *VDR*) [6, 7, 11–29].

При изучении полиморфизмов генов-кандидатов используются следующие подходы: исследование типа «случай — контроль», при котором проводится поиск популяционных корреляций в частотах аллелей (генотипов, гаплотипов, гаплогрупп); одномоментное поперечное исследование, включающее корреляционный или сравнительный анализ генотипов с фенотипическими данными однократного обследования; динамическое (продольное) исследование, корреляционный или сравнительный анализ генотипов с данными многократных исследований участников (для оценки эффективности диеты, медикаментозной терапии и др.).

Двенадцатая версия генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene Map) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения. Существуют полиморфизмы генов, которые регулируют углеводный или жировой обмен и под действием средовых факторов способствуют развитию избыточной массы тела или ожирения.

Исследования среди детей с ожирением подтвердили известное наблюдение: если один из родителей страдает ожирением, риск его у ребенка в 2,5 раза выше, а если оба родителя, то в 10 раз выше, чем у детей, родители которых не имеют ожирения [24]. В детской популяции наиболее значимы полиморфизмы генов *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *KCTD15*, *ETV5* [8, 10, 29, 30].

Однако идентификация генетических маркеров мультифакторных заболеваний, необходимая для оценки риска их развития и особенностей течения, связана с рядом затруднений. Так, уникальным для отдельной популяции является сочетание генетических полиморфизмов [25]. Существуют и такие исследования, результаты которых показывают минимальную взаимосвязь генов с мультифакторными заболеваниями.

Характеристика отдельных полиморфизмов генов

Один из наиболее хорошо изученных — ген *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene), связанный с жировой массой и ожирением, который кодирует фермент, наиболее активный в гипоталамусе в центре энергетического баланса. Несмотря на множество исследований, которые указывают на связь данного гена с регуляцией жирового и углеводного обменов, а также с развитием абдоминального ожирения, молекулярный механизм его участия в этих процессах недостаточно изучен.

Существует множество гипотез, объясняющих влияние гена *FTO* на энергетический баланс, набор жировой и мышечной массы. Оно может происходить как через центральную нервную систему, так и напрямую в клетках всех тканей. Функция гена *FTO* состоит в регуляции потребления энергии, он также действует на мышечную массу и подавляет липолиз. Взрослые с генотипами Т/А и А/А в среднем употребляют на 125 и 280 ккал в день больше соответственно, чем носители протективного генотипа ТТ [16].

¹ Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 15.03.2024).

Носительство одного аллеля А гена *FTO* повышает риск ожирения на 20–30%, при этом физическая активность снижает его эффект на 27% [16]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *FTO* 87653T>А ассоциирован с ожирением и риском переизбытка, т. к. участвует в процессах регуляции потребления калорий и резистентности к лептину (гормону, концентрация которого возрастает во время приема пищи и используется для контроля чувства насыщения) [17, 18].

В ходе исследования выявлена взаимосвязь между генотипом АА гена *FTO* и массой тела: у обследуемых мужчин и женщин с генотипом АА масса тела была значимо больше, чем у имеющих генотипы АТ и ТТ. Показано, что носительство аллеля А гена *FTO* может быть связано с присутствием сразу нескольких компонентов метаболического синдрома, наличие генотипа ТТ гена *FTO*, вероятно, ассоциировано с формированием метаболически здорового ожирения в популяции взрослых, что может подтверждать предположение о протективном эффекте генотипа ТТ [7, 14, 15].

Важными с практической точки зрения представляются результаты использования данных по изучению полиморфизма rs9939609 гена *FTO* для назначения персонализированной терапии больным с ожирением. Так, уменьшение калорийности диеты способствовало снижению массы тела преимущественно за счет мышечной массы у носителей генотипа АТ, а у носителей генотипов ТТ и АА — преимущественно за счет жирового компонента. Подбор индивидуальной диеты носителям мутантного аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах, согласно результатам молекулярно-генетического исследования, позволит не только выявить лиц с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии, но и увеличить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и предотвратить развитие его осложнений, таких как саркопения. Среди детей и подростков с ожирением подобные исследования не осуществлялись [28].

В метаанализе восьми педиатрических когорт (обследовались дети с раннего возраста до 13 лет) один и тот же вариант гена *FTO*, ассоциированный с ожирением у взрослых, был связан с более низким индексом массы тела (ИМТ) в младенчестве (< 2 лет), более ранним возрастом рецидива ожирения и более высоким ИМТ в детстве (> 5 лет), и это позволило предположить, что вариации гена *FTO* влияют на жировую массу через изменения времени «скачка» жировой массы, а не через устойчивое увеличение ИМТ на протяжении всей жизни [29].

При проведении метаанализа 2549 публикаций, касающихся риска появления ожирения, атеросклероза и диабета у детей и подростков Европы и европейской части России, включившего данные о 3603 обследуемых, при наличии rs9939609 гена *FTO* выявлены повышенные в 2 раза риски ожирения у гомозигот по аллелю А, при этом статистически значимые различия между детьми и подростками с ожирением и нормальной массой наблюдались при доминантной и рецессивной моделях наследования.

Анализ частот генотипов у мальчиков и девочек показал статистически значимую разницу для гомозигот по аллелю А в группе девочек. Существенные различия в группах мальчиков и девочек найдены при рецессивной модели наследования, отношения шансов для генотипа А23525А составили 1,74 и 1,65 у девочек и мальчиков с ожирением и нормальной массой соответственно [30].

В российской детской популяции также подтверждена роль полиморфизма гена *FTO* в развитии ожирения [30–32]. Интересными с практической точки зрения являются данные о том, что в популяции девочек-подростков А-аллель

rs9939609 *FTO* ассоциирован с избыточным накоплением жировой массы и с инсулинорезистентностью [32]. Это подтверждает ранее полученные при исследовании в европеоидных популяциях взрослых результаты, которые позволили рассматривать полиморфные локусы rs9939609 и rs8050136 *FTO* как рискованные по формированию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, при этом для полиморфизма rs1421085 не обнаружена такая зависимость [33, 34].

Относительно гена *PPARG* (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом), тоже давно изучаемого при ожирении, необходимо отметить, что наибольший интерес вызывает полиморфизм rs1801282 гена *PPARG*, так как именно он может участвовать в процессе развития избыточной массы тела, кроме того, он влияет на определение чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, становится одним из этиологических факторов нарушений углеводного обмена — от нарушенной толерантности к глюкозе до сахарного диабета 1 типа [35, 36].

Полиморфизм в гене *PPAR* — нуклеотидная замена С>G (rs1801282), которая приводит к аминокислотной замене в 12 положении белка (Pro12Ala), — связан с ростом адипоцитов и инсулинорезистентностью при диете с высоким содержанием жира. Минорный аллель полиморфизма С34G гена *PPARG* является протективным, носители этого аллельного варианта менее склонны к запасанию липидов в адипоцитах. Носители мажорного аллеля склонны к избыточной массе тела, таким пациентам следует повышать долю в рационе мононенасыщенных жиров, способствующих снижению массы тела [37]. Для носителей редкого аллельного варианта полиморфизма С34G гена *PPARG* в качестве профилактики ожирения рекомендуют разгрузочные дни [38].

Весьма интересной представляется впервые установленная в исследовании О.П. Ковтун, М.А. Устюжаниной (2018) ассоциация полиморфизма гена *PPARG* (Pro12Ala) с избыточным питанием у детей до 2 лет жизни, в то же время эти исследователи не обнаружили связь полиморфизма гена *PPARG* и ИМТ у подростков с ожирением, доказанную для взрослых и детей дошкольного возраста [37–39]. Это подтверждает предположение об изменении вклада наследственных и средовых факторов в формирование ожирения в зависимости от возраста.

Результаты анализа данных исследования полиморфизма Trp64Arg (W/R) гена *ADRB3*, влияющего на жировую массу тела, обмен тиреоглобулина и глюкозы, у взрослых показали, что мутантный аллель выявлялся в 74% случаев, причем у носителей мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии чаще встречались ожирение более высоких степеней, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа, наблюдалось увеличение средних показателей ИМТ, жировой массы, уровня глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови. При сочетании генотипа Trp64Arg с АТ и АА генотипами *FTO* у обследованных отмечался статистически значимо более высокий ИМТ — он был на 11 и 12% соответственно выше, чем у тех, у кого отсутствовала мутация обоих генов (Trp64/ТТ) [40].

В детской популяции при генотипировании на Trp64Arg (W/R) полиморфизм гена *ADRB3* выявлено по мере увеличения избытка массы тела значимое нарастание частоты генотипа W/W гена *ADRB3*. При этом отмечено, что 2/3 носителей данного генотипа, определяющего более высокую, чем при гетерозиготном наборе W/R, активность β3-адренорецептора и более интенсивный липолиз в висцеральной жировой ткани, сопряженный, по некоторым данным, с повышением уровней тиреоглобулина, глюкозы и инсулина в крови,

страдали гипергликемией в сочетании с гиперинсулинемией и/или гипертриглицеридемией с тенденцией к комбинированному характеру данных изменений по мере прогрессирования избыточной массы тела [41].

Известно, что стимуляция β 3-адренергических рецепторов приводит к усилению липолиза. У носителей варианта 191C (Arg64) гена *ADRB3* снижен уровень липолиза в жировой ткани; этот вариант ассоциирован с висцеральным типом ожирения. В некоторых исследованиях показано, что у носителей мутации Arg64 с ожирением более выражено уменьшалась масса тела на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки, чем у носителей варианта Trp64. Риск ожирения среди носителей *ADRB3* варианта Arg64 может быть снижен физической активностью высокой интенсивности [42].

Некоторые исследования показали связь аллели e4 с более высокими уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В [43] у здоровых детей.

Известно, что полиморфный гликопротеин аполипопротеин Е (ApoE) является компонентом ремонтантных хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и ЛПВП и в первую очередь отвечает за поддержание гомеостаза липидов в плазме. В дополнение к этим хорошо изученным функциям исследования на экспериментальных моделях животных, а также популяционные исследования с участием взрослых пациентов показали, что ApoE играет важную роль в развитии ожирения и резистентности к инсулину. У людей ApoE имеет три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4 [44]. В исследованиях *in vitro* установлено, что изоформы ApoE3 и ApoE4 имеют сходное средство к рецептору ЛПНП, тогда как изоформа ApoE2 — значительно более низкое средство [44, 45]. Ассоциация аллели ApoE4 с развитием артериальной гипертензии у взрослых подтверждена в нескольких метаанализах [46, 47], тогда как у детей единичные исследования не позволяют с точностью говорить об этой связи.

Анализ результатов генотипирования у детей с ожирением на E2/E3/E4 полиморфизмы гена *ApoE*, ответственного за синтез одноименного белка ApoE, входящего в состав богатых триглицеридами и холестерином липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности, показал, что в основной группе 85,7% носителей аллеля 4 в гетерозиготном состоянии (генотип E2/E4 или E3/E4) и 45,1% гомозигот по 2 аллелю (генотип E2/E2) имели характерные для избыточной массы тела нарушения липидного обмена — гипертриглицеридемию в сочетании со сниженным содержанием холестерина ЛПВП и/или высоким уровнем холестерина ЛПНП [48].

Использование генетических маркеров при лечении у детей и подростков ожирения и его осложнений

В настоящее время разрабатываются подходы к коррекции возможных осложнений (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и др.) с использованием изучения

генетических маркеров [40, 41]. Так, проведение немедикаментозной терапии и медикаментозного лечения ожирения, осложненного артериальной гипертензией, у детей без учета возможных полиморфных вариантов генов не всегда приводит к ожидаемому эффекту. В связи с этим актуально исследование панели патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, которое позволит подобрать персонализированную патогенетическую антигипертензивную терапию и предотвратить поражение органов-мишеней у детей с ожирением.

При выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ADD1: 1378 G>T, AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, CYP11B2: –344 C>T), проводится терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей NOS3: –786 T>C, NOS3: 894 G>T назначается препарат, стимулирующий высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов. При использовании этого метода в исследовании Т.В. Чубарова и соавт. у пациентов отмечены стабилизация артериального давления, замедление прогрессирования заболевания в дальнейшем [49].

С учетом вышеизложенного очевидно, что для профилактики и лечения ожирения необходим комплексный подход с проведением генетических исследований [50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные молекулярно-генетических исследований с контролем наиболее часто встречающихся в популяции аллелей генов, предрасполагающих к развитию не только ожирения, но и метаболических осложнений, можно использовать для формирования конкретных групп высокого риска [41, 52–54]. Молекулярно-генетический тест может быть вспомогательным исследованием при необходимости назначения медикаментозной терапии ожирения. Он использовался во взрослой популяции [49], но у детей в связи с ограниченным назначением медикаментозной терапии он не находит широкого применения.

В ряде исследований полиморфизмов генов, связанных с ожирением, и их взаимодействия получены данные о неэффективности единого, шаблонного подхода к определению оптимальных рационов для пациентов с избыточной массой тела и ожирением [41, 50, 51], что обосновывает целесообразность персонализированного подхода.

Изучение полиморфизмов генов, участвующих в липидном обмене, генов регуляции пищевого поведения применимо для формирования персонализированных программ безопасного снижения массы, включающих индивидуальные диеты и физические нагрузки. Такой подход повышает комплаентность пациентов. Анализ молекулярно-генетических и метаболических профилей больных может стать частью профилактики кардиоваскулярных и эндокринных осложнений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пересецкая О.В. — сбор информации, ее анализ и интерпретация, подготовка черновика, редактирование и оформление, доработка исходного варианта рукописи; Козлова Л.В. — планирование обзора, анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, Ларионова В.И. — проверка критически важного интеллектуального содержания, консультирование по вопросам сбора и анализа информации, интерпретации информации, окончательное утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Peresetskaya, O.V. — collection, analysis and interpretation of information, preparation of the draft manuscript, editing and design, revision of the initial version of the manuscript; Kozlova, L.V. — planning of the review, literature review, verification of critical intellectual

content, final approval of the manuscript for publication; Larionova, V.I. — verification of critical intellectual content, consulting on collection and analysis of information, interpretation of information, final 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

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

All authors declared no financial support for the preparation of this manuscript.

Об авторах / About the authors

Пересекая Ольга Владимировна / Peresetskaya, O.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 4001-6486. <https://orcid.org/0000-0003-4820-9658>. E-mail: olga_peresec@inbox.ru
Козлова Людмила Вячеславовна / Kozlova, L.V. — профессор-консультант ОГБУЗ «СОДКБ», д. м. н., профессор. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30В. eLIBRARY.RU SPIN: 2139-9395. <https://orcid.org/0000-0003-0625-2877>. E-mail: milkozlova@yandex.ru
Ларионова Валентина Ильинична / Larionova, V.I. — д. м. н., профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 1392-4001. <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>. E-mail: eye-grma@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gritskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. *Российский педиатрический журнал (Russian Pediatric Journal)*. 2021;2(3):39. (in English). DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.205
- Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(3):36–45. Gurova M.M. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Pediatric Nutrition*. 2014;12(3):36–45. (in Russian)
- Грицкая В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):126–35. Gritskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–35. (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135
- Bradfield J.P., Vogelesang S., Felix J.F., Chesi A. et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Hum. Mol. Genet.* 2019;28(19):3327–38. DOI: 10.1093/hmg/ddz161
- Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S. et al. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front. Endocrinol.* 2022;13:1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008
- Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The genetic basis of childhood obesity: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(6):1416. DOI: 10.3390/nu15061416
- Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic determinants of childhood obesity. *Mol. Diagn. Ther.* 2020;24(6):653–63. DOI: 10.1007/s40291-020-00496-1
- Dashti H.S., Miranda N., Cade B.E., Huang T. et al. Interaction of obesity polygenic score with lifestyle risk factors in an electronic health record biobank. *BMC Med.* 2022;20(1):5. DOI: 10.1186/s12916-021-02198-9
- King S.E., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational inheritance of obesity susceptibility. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(7):478–94. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.009
- Huang R.C., Melton P.E., Burton M.A., Beilin L.J. et al. Adiposity associated DNA methylation signatures in adolescents are related to leptin and perinatal factors. *Epigenetics*. 2022;17(8):819–36. DOI: 10.1080/15592294.2021.1876297
- Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat. Rev. Genet.* 2022;23(2):120–33. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
- Mahmoud R., Kimonis V., Butler M.G. Genetics of obesity in humans: a clinical review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11005. DOI: 10.3390/ijms231911005
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Bairdar A., Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Mikhailova S. et al. Rare variants of obesity-associated genes in young adults with abdominal obesity. *J. Pers. Med.* 2023;13(10):1500. DOI: 10.3390/jpm13101500
- West N.R., Dorling J., Thackray A.E., Hanson N.C. et al. Effect of obesity-linked FTO rs9939609 variant on physical activity and dietary patterns in physically active men and women. *J. Obes.* 2018;2018:7560707. DOI: 10.1155/2018/7560707
- Berná G., Oliveras-López M.J., Jurado-Ruiz E., Tejedo J. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiology. *Nutrients*. 2014;6(11):5338–69. DOI: 10.3390/nu6115338
- Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Молекулярно-генетические основы формирования ожирения и связанных с ним заболеваний у детей. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(1):48–54. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Molecular-genetic basics formation of obesity and related diseases in children. *Medical Science and Education of Ural*. 2018;19(1):48–54. (in Russian)
- Loos R.J., Yeo G.S. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(1):51–61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227
- Tung Y.C.L., Gulati P., Liu C.-H., Rimmington D. et al. FTO is necessary for the induction of leptin resistance by high-fat feeding. *Mol. Metab.* 2015;4(4):287–98. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.01.011
- Dastgheib S.A., Bahrami R., Setayesh S., Salari S. et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15(5):102234. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102234
- López-Rodríguez G., Estrada-Neria A., Suárez-Díez T., Tejedo M.E. et al. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020;754:144840. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144840
- Yu K., Li L., Zhang L., Guo L. et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis. *Gene*. 2020;733:144372. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144372
- Cataldi S., Costa V., Ciccodicola A., Aprile M. PPARγ and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine. *Curr. Diab. Rep.* 2021;21(6):18. DOI: 10.1007/s11892-021-01385-5
- Muntean C., Sasaran M.O., Crisan A., Banescu C. Effects of PPARγ and PPARGC1A gene polymorphisms on obesity markers. *Front. Public Health*. 2022;10:962852. DOI: 10.3389/fpubh.2022.962852
- Imaizumi T., Ando M., Nakatomi M., Yasuda Y. et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRP and GHRL on obesity and metabolic traits. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2018;12(suppl.2):S39–48. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.05.004
- Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьев О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):7–13. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigoriev O.N. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(2):7–13. (in Russian). DOI: 10.14341/omet201627-13
- Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В. и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):20–4. Boyarinoва M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V. et al. Association between the FTO gene rs9939609 polymorphism and metabolic health in obese patients living in St. Petersburg. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
- Ротарь О.П., Колесова Е.П., Мозучая Е.В., Бояринова М.А. и др. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):467–77. Rotar O.P., Kolesova E.P., Moguchaya E.V., Boyarinoва M.A. et al. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). *Arterial Hypertension*. 2019;25(5):467–77. (in Russian). DOI: 10.18705/1607-419H-2019-25-5-467-477
- Лапик И.А., Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьев О.Н. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения

- полиморфизма RS9939609 гена FTO. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4): 46–50. Lapi I.A., Gapparova K.M., Sorokina E.Yu., Grigoryan O.N. The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients basing on studying of the polymorphism rs9939609 of the FTO gene. Obesity and Metabolism. 2017;14(4):46–50. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET2017446-50
30. Sovio U., Mook-Kanamori D.O., Warrington N.M., Lawrence R. et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. PLoS Genet. 2011;7(2):e1001307. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001307
 31. Мараховская Т.А., Алаа Хашим А.А., Амелина М.А., Лянсасова О.В. и др. Метаанализ ассоциации полиморфных вариантов генов FTO, LPL, LIPC, PON1 с риском развития ожирения у детей и подростков. Живые и биосистемные системы. 2021;36. Marakhovskaya T.A., Alaa Hashim A.A., Amelina M.A., Lyangasova O.V. et al. Meta-analysis of the association of polymorphic variants of the FTO, LPL, LIPC, PON1 genes with the risk of obesity in children and adolescents. Live and Bio-Abiotic Systems. 2021;36. (in English). DOI: 10.18522/2308-9709-2021-36-5
 32. Алаа Хашим А.А., Бочарова О.В., Шкурят Т.П., Шкурят М.А. и др. Ассоциация полиморфизмов Ser447Ter гена LPL и rs9939609 гена FTO с ожирением у детей и подростков в популяции Ростова-на-Дону. Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2021;2:119–27. Alaa Hashim A.A., Bocharova O.V., Shkurat T.P., Shkurat M.A. et al. Association of Ser447Ter polymorphisms of the LPL gene and rs9939609 of the FTO gene with obesity in children and adolescents in the Rostov-on-Don population. Bulletin of Perm University. Biology. 2021;2:119–27. (in Russian). DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127
 33. Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Ивлева К.Д., Рычкова Л.В. Взаимосвязь полиморфизма rs9939609 гена FTO с клинико-метаболическими параметрами у девочек с разной топографией жировоголожения: пилотное исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021;100(2):211–18. Bairova T.A., Sheneman E.A., Ivleva K.D., Rychkova L.V. Interrelation of rs9939609 polymorphism of the FTO gene with clinical and metabolic parameters in girls with different fat deposition topography: a pilot study. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2021;100(2):211–18. (in Russian)
 34. Shahid A., Rana S., Saeed S., Imran M. et al. Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. Biomed. Res. Int. 2013;2013:324093. DOI: 10.1155/2013/324093
 35. Yang W., Kelly T., He J. Genetic epidemiology of obesity. Epidemiol. Rev. 2007;29:49–61. DOI: 10.1093/epirev/mxm004
 36. Шарфетдинов Х.Х., Юдошкин А.В., Плотнокова О.А. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома. Вопросы диетологии. 2016;6(4):29–35. Sharafetdinov Kh.Kh., Yudochkin A.V., Plotnikova O.A. The role of genetic factors in the development of metabolic syndrome. Nutrition. 2016;6(4):29–35. (in Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2016-4-29-35
 37. Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валева Е.В., Родыгина Ж.А. и др. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. Consilium Medicum. 2022;24(4):266–70. Khasanova K.B., Medvedeva M.S., Valeeva E.V., Rodygina Zh.A. et al. The role of the rs1801282 PPARG polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: a review. Consilium Medicum. 2022;24(4):266–70. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672
 38. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В., Апарцин К.А. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017;1:5–9. Lifshits G.I., Kokh N.V., Kireeva V.V., Apartsin K.A. Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2017;1:5–9. (in Russian)
 39. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Связь носительства полиморфизма гена PPARG с ранним дебютом ожирения у детей. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018;15(1):42–7. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Impact of PPARG (Pro12Ala) polymorphism on early debut of obesity in children. Journal of Ural Medical Academic Science. 2018;15(1):42–7. (in Russian). DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47
 40. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай — контроль». Вопросы современной педиатрии. 2018;17(4):307–15. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) genes in children with obesity and arterial hypertension: a case-control study. Current Pediatrics. 2018;17(4):307–15. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1924
 41. Позожьева А.В., Сорокина Е.Ю., Батурич А.К., Пескова Е.В. и др. Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики нефункционных заболеваний. Альманах клинической медицины. 2015;специальный выпуск:1:67–74. Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Baturin A.K., Peskova E.V. et al. The development of diagnostics and alimentary prevention system of non-communicable diseases. Almanac of Clinical Medicine. 2015;suppl.1:67–74.
 42. Neeha V.S., Kint P. Nutrigenomics research: a review. J. Food Sci. Technol. 2013;50(3):415–28. DOI: 10.1007/s13197-012-0775-z
 43. Smart M., Dedoussis G., Louizou E., Yannakoulia M. et al. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010;20(1):26–33. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.02.005
 44. Phillips M. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. IUBMB Life. 2014;66(9):616–23. DOI: 10.1002/iub.1314
 45. Kypros K.E., Li X., van Dijk K.W., Havekes L.M. et al. Molecular mechanisms of type III hyperlipoproteinemia: the contribution of the carboxy-terminal domain of ApoE can account for the dyslipidemia that is associated with the E2/E2 phenotype. Biochemistry. 2003;42(33):9841–53. DOI: 10.1021/bi021796
 46. Niu W., Qi Y., Qian Y., Gao P. et al. The relationship between apolipoprotein E e2/e3/e4 polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls. Hypertens. Res. 2009;32(12):1060–6. DOI: 10.1038/hr.2009.164
 47. Stoumpos S., Hamodrakas S., Anthopoulos P., Bagos P. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13 940 cases and 16 364 controls. J. Hum. Hypertens. 2012;27(4): 245–55. DOI: 10.1038/jhh.2012.37
 48. Щербак М.Ю., Синицын П.А., Порядина Г.И., Хмырова А.П. и др. Генетические основы формирования обменных нарушений у детей с ожирением. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011;4:26–31. Scherbakova M.Yu., Sinitsyn P.A., Poryadina G.I., Khmyrova A.P. et al. Genetic foundations of metabolic disorders formation in children with obesity. Bulletin of Russian State Medical University. 2011;4:26–31. (in Russian)
 49. Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А. и др. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):27–34. Chubarov T.V., Peterkova V.A., Batischeva G.A., Zhdanova O.A. et al. Characteristics of blood pressure level in children with different body weight. Obesity and Metabolism. 2022;19(1):27–34. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12721
 50. Колесникова И.С., Холяндра И.С., Кушнаренко В.С., Пантелеева Н.В. и др. Генетическое тестирование как инструмент профилактики и лечения ожирения. Вестник терапевта. 2023;3(58). Kolesnikova I.S., Holiandra I.S., Kushnarenko V.S., Panteleeva N.V. et al. Genetic testing as a tool for obesity prevention and therapy. Therapist's Bulletin. 2023;3(58). (in Russian). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/geneticheskoe-testirovanie-kak-instrument-profilaktiki-i-lecheniya-ozhireniya/> (дата обращения — 13.02.2024).
 51. Валева Ф.В., Медведева М.С., Хасанова К.Б., Турцева Т.С. и др. Изменение показателей состава тела в зависимости от полиморфизма rs1801282 гена PPARG у пациентов с различными вариантами терапии ранних нарушений углеводного обмена. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(4):27–33. Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Khasanova K.B., Turtseva T.S. et al. Changes in body composition depending on the rs1801282 PPARG polymorphism in patients with different variants of treatment of early carbohydrate metabolism disorders. Medical Herald of the South of Russia. 2021;12(4):27–33. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-27-33
 52. Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2014;10:53–7. Koch N.V., Lifschitz G.I., Voronina E.N. Approaches to the lipid metabolism genes polymorphism analysis in screening for atherosclerosis risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2014;10:53–7. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-53-057
 53. Fatima M.T., Ahmed I., Fakhro K.A., Akil A.S.A. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. Diabetes Obes. Metab. 2022;24(4):583–98. <https://doi.org/10.1111/dom.14618>
 54. Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Артюшин А.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании результатов фармакологического лечения ожирения на примере сибутрамина — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):21–6. Galieva M.O., Troshina E.A., Mazurina N.V., Artiushin A.V. et al. The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine — serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. Obesity and Metabolism. 2016;13(4):21–6. (in Russian). DOI: 10.14341/omet2016421-26

Поступила / Received: 14.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 25.03.2024

Особенности дифференциальной диагностики и лечения судорожного синдрома у подростка с псевдогипопаратиреозом

М.В. Вербицкий ✉, А.В. Витебская

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Описание особенностей дифференциальной диагностики и лечения судорожного синдрома у детей с псевдогипопаратиреозом на примере конкретного клинического случая.

Основные положения. Псевдогипопаратиреоз представляет собой редкое наследственное заболевание, при котором на фоне повышенного уровня паратиреоидного гормона в крови отмечаются клиничко-лабораторные признаки гипопаратиреоза. В основе патогенеза псевдогипопаратиреоза лежит резистентность периферических тканей к паратиреоидному гормону. Одним из первых клинических проявлений данного заболевания может быть судорожный синдром, что определяет проведение обширного дифференциально-диагностического поиска.

Заключение. Эффективность лечения судорожных состояний напрямую зависит от правильно установленного диагноза, в связи с чем крайне важно умение врача грамотно ориентироваться в дифференциальной диагностике состояний, одним из проявлений которых может являться судорожный синдром. Таким образом, рационально выстроенный системный подход к дифференциальной диагностике судорожного синдрома позволит успешно выявить его причину и назначить правильное лечение. Диагностика псевдогипопаратиреоза требует мультидисциплинарного подхода со стороны команды врачей.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз, судорожный синдром, подростки.

Для цитирования: Вербицкий М.В., Витебская А.В. Особенности дифференциальной диагностики и лечения судорожного синдрома у подростка с псевдогипопаратиреозом. Доктор.Ру. 2024;23(3):73–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-73-79

Features of Differential Diagnosis and Treatment of Convulsive Syndrome in a Teenager with Pseudohypoparathyroidism

M.V. Verbitsky ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya, build. 2, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. Description of the features of differential diagnosis and treatment of convulsive syndrome in children with pseudohypoparathyroidism on the example of a clinical case.

Key points. Pseudohypoparathyroidism is a rare hereditary disease in which clinical and laboratory signs of hypoparathyroidism are noted against the background of an increased level of parathyroid hormone in the blood. The pathogenesis of pseudohypoparathyroidism is based on the resistance of peripheral tissues to parathyroid hormone. One of the first clinical manifestations of this disease may be convulsive syndrome, which requires a broad differential diagnostic search.

Conclusion. The effectiveness of treatment of convulsive conditions directly depends on a correctly established diagnosis, and therefore it is extremely important for a doctor to competently navigate the differential diagnosis of conditions, one of the manifestations of which may be convulsive syndrome. Thus, a rationally structured systematic approach to the differential diagnosis of convulsive syndrome will successfully identify its cause and prescribe the right treatment. The diagnosis of pseudohypoparathyroidism requires a multidisciplinary approach from a team of doctors.

Keywords: pseudohypoparathyroidism, convulsive syndrome, teenagers.

For citation: Verbitsky M.V., Vitebskaya A.V. Features of differential diagnosis and treatment of convulsive syndrome in a teenager with pseudohypoparathyroidism. Doctor.Ru. 2024;23(3):73–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-73-79

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика детских заболеваний, клиническая картина которых включает судорожный синдром, является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии [1].

Согласно современным представлениям, судорожный синдром определяется как неспецифическая реакция нервной системы на различные эндогенные или экзогенные факторы, проявляющаяся повторяющимися внезапными непроизвольными сокращениями скелетных мышц или их

эквивалентами (вздрагиваниями, подергиваниями, непроизвольными движениями, тремором и т. д.) и часто сопровождающаяся нарушениями сознания [2].

Судорожный синдром может быть проявлением различных состояний, среди которых выделяют эпилепсию и заболевания, не имеющие эпилептической природы. Такое деление непроизвольно повышает настороженность врача в отношении эпилепсии. Однако необходимо помнить, что это не единственная причина судорожных приступов.

✉ Вербицкий Максим Владимирович / Verbitsky, M.V. — E-mail: MVS-7-99@yandex.ru

Их могут вызывать состояния различной этиологии и патогенеза, что требует реализации разных подходов в рамках диагностического поиска, а также в лечении. В связи с этим необходимо более детальное рассмотрение судорожного синдрома, не связанного с эпилепсией [1, 2].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент в возрасте 16 лет 25 апреля 2016 года поступил на обследование в психоневрологическое отделение Университетской детской клинической больницы Сеченовского Университета.

Анамнез. Согласно медицинской документации, мальчик был рожден в асфиксии (5/6 баллов по шкале Апгар), с большой массой тела (4000 г). У невролога по месту жительства он наблюдался с 13 лет с диагнозом минимальной мозговой дисфункции в связи с особенностями формирования эмоционально-волевой сферы и замедленными темпами познавательной деятельности. При проведении компьютерной томографии (КТ) в 13 лет отмечались умеренно выраженные изменения больших полушарий головного мозга, расцененные как постгипоксические.

Судорожный приступ впервые развился у юноши в возрасте 16 лет во время урока физкультуры в техникуме: остро возникли слабость, дистоническая установка правой руки, нарушение сознания с падением, тонико-клоническими судорогами длительностью около минуты, а также ретроградной амнезией.

Пациент был срочно госпитализирован с гликемией 4,2 ммоль/л. При выполнении КТ выявлено полифокальное поражение вещества головного мозга.

С целью уточнения диагноза проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), описаны очаговые изменения в проекции подкорковых ядер.

По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ), определена мультифокальная эпилептиформная активность в центральной и затылочной областях слева и теменной области справа с диффузным распространением.

Таким образом, на основании результатов обследования диагностирована эпилепсия, и назначена противоэпилептическая терапия — левитирацетам в стартовой дозе 1000 мг 2 раза в сутки.

Ввиду сочетания гипопигментации на груди по типу «брызг» с неврологическими изменениями заподозрены гипомеланоз Ито и синдром Блоха — Сульцбергера, однако в ходе консультации генетика они сочтены маловероятными.

До описанного приступа пациента неоднократно осматривал эндокринолог, он отмечал клинически незначимое пограничное повышение содержания тиреотропного гормона (ТТГ).

При обследовании по поводу приступа юноше рекомендовано повторное обращение к эндокринологу, так как выявленные на МРТ изменения головного мозга могли быть следствием нарушений кальций-фосфорного обмена (синдрома Фара).

После выписки из неврологического стационара проведено лабораторное исследование — выявлено изменение показателей кальций-фосфорного обмена: уровень кальция общего — 1,61 ммоль/л (референсный диапазон (РД) — 2,08–2,65 ммоль/л), фосфора — 2,90 ммоль/л (РД — 0,81–1,45 ммоль/л), а также повышение уровня паратгормона (ПТГ) до 200 пг/мг (РД — 12–97 пг/мг), но к эндокринологу пациент не обратился.

Через 3 месяца от момента приступа больной поступил на обследование в психоневрологическое отделение Университетской детской клинической больницы Сече-

новского Университета. В связи с аномальными показателями кальций-фосфорного обмена пациента также осмотрел эндокринолог.

Физикальная диагностика

Соматический статус. При осмотре обращали на себя внимание грубые черты лица. Рост (167 см) и масса тела (62 кг) соответствовали нормальным значениям. Кожные покровы бледные, обычной температуры и влажности, отмечены элементы гипопигментации на груди. Какие-либо клинически значимые особенности при осмотре органов дыхания, кровообращения, пищеварения и мочевыделения не выявлены.

Психоневрологический статус. Пациент был в ясном сознании, правильно ориентирован в месте и во времени. Темп психомоторной деятельности замедлен, сложилось впечатление некоторого эмоционального обеднения. Интеллект сохранен. Речь замедленная с носовым оттенком. Глотание не нарушено. Вызывались рефлексы орального автоматизма. Отмечался легкий альтернирующий сходящийся страбизм. Мышечный тонус ближе к физиологическому, однако замечено недоразгибание бедренных, локтевых и коленных суставов по типу позовой установки, что формирует специфическую осанку по типу «тройного сгибания». Сухожильные рефлексы высокие, с легким акцентом справа, клонид стоп, гиперкинезы кистей рук в позе Ромберга, адиадохокинез справа, дисметрия при выполнении координаторных проб справа.

Эндокринологический статус. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена, плотноватой консистенции, объемные образования не пальпировались, клинически — эутиреоз, частота сердечных сокращений — 75 в минуту. Нарушения функции надпочечников не выявлены: гипертрихоза и гиперпигментации не было, артериальное давление — 125/70 мм рт. ст. Половые органы сформированы по мужскому типу правильно. Половое развитие по Таннеру 4, тестикулы в мошонке, по 25 мл (соответствовали возрастной норме и стадии полового созревания).

При осмотре обнаружен положительный симптом Хвостека (непроизвольное подергивание лицевых мышц при постукивании по ходу лицевого нерва).

Предварительный диагноз

Клинические проявления (судороги в анамнезе, симптом Хвостека и гиперкинезы при осмотре) и обнаруженные перед госпитализацией нарушения кальций-фосфорного обмена (выраженные гипокальциемия и гиперфосфатемия) позволили предположить, что причиной судорог могла стать гипокальциемия. Из-за ранее отмеченного повышения уровня ПТГ при низком содержании кальция и высоком уровне фосфора в крови было заподозрено нарушение чувствительности к ПТГ — псевдогипопаратиреоз.

С учетом данных ЭЭГ (эпилептических изменений) и МРТ (поражения вещества головного мозга — синдрома Фара) выдвинуто предположение, что эпилепсия носит вторичный характер.

Динамика и исход

Результаты обследования. При биохимическом и гормональном исследовании найдены выраженная гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышение уровня ПТГ, снижение содержания 25-ОН (витамина D) при нормальных уровнях общего белка, альбумина, креатинина. Нарушения секреции

тропных гормонов гипофиза и гормонов щитовидной железы отсутствовали (табл. 1).

При электрокардиографии (ЭКГ) обращало на себя внимание значительное удлинение электрической систолы желудочков (интервала QT), типичное для гипокальциемии (рис. 1).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и осмотре окулиста признаки эктопической кальцификации не обнаружены.

Клинический диагноз: *Псевдогипопаратиреоз типа 1Б, гипокальциемия, гиперфосфатемия. Синдром Фара. Симптоматическая фокальная эпилепсия.*

Лечение. После выявления выраженной гипокальциемии пациент переведен в детское эндокринологическое отделение, где под контролем уровней электролитов 2 дня проводилась инфузионная терапия глюконатом кальция, была начата терапия альфакальцитолом в дозе 0,5 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 2 мг в сутки (табл. 2).

При повторном проведении ЭКГ через 5 дней после начала терапии отмечена нормализация интервала QT (рис. 2).

Исход. Пациент выписан из отделения в июне 2016 г., через 25 дней от начала терапии, суточная доза альфакальцитолом — 2 мг (табл. 3). В амбулаторных условиях он еже-

месячно контролировал уровни ионизированного кальция и фосфора. В течение 2016 г. дозу альфакальцитолом продолжали увеличивать до 2,5 мг. Затем, после достижения целевых значений кальция и фосфора отмечено постепенное снижение потребности в препарате — в течение 2017 г. дозу снизили до 0,5 мг. В 2018–2020 гг. на фоне приема 0,5 мг альфакальцитолом показатели кальций-фосфорного обмена соответствовали целевым значениям (рекомендовано поддержание уровня кальция крови на нижней границе нормы или чуть ниже для профилактики нефрокальциноза, а уровня неорганического фосфора — в пределах возрастной нормы

Рис. 1. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента до установления диагноза. Описание ЭКГ: синусовый ритм; вертикальное положение электрической оси сердца; значительно удлинена электрическая систола желудочков (QT — 414 мс); частота сердечных сокращений — 72–81 уд./мин. *Здесь и далее иллюстрации авторов*

Fig. 1. Patient's electrocardiogram (ECG) before the diagnosis. ECG interpretation: sinus rhythm; vertical heart; significantly prolonged electric systole of ventricles (QT: 414 ms); heart rate: 72–81 bpm. *All photos in the paper courtesy of the authors*

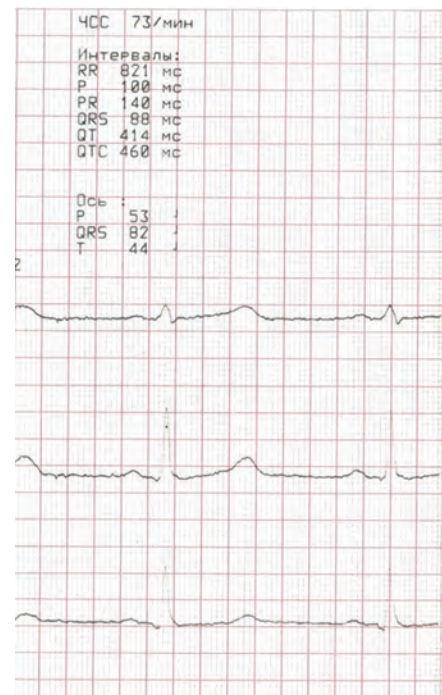


Таблица 1. Результаты лабораторного обследования пациента до установления диагноза
Table 1. Patient's lab results before the diagnosis

Показатель	Значение	Референсный диапазон
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,52	1,12–1,32
Фосфор, ммоль/л	2,85	0,81–1,45
Щелочная фосфатаза, ед/л	125	89–365
Паратгормон, пмоль/л	23,4–26,7	1,3–10,0
25-ОН (витамин D), нг/мл	11	> 30
Креатинин, мг/дл	0,68	0,5–1,3
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	10,4	1,5–9,3
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	10,7	1,4–18,1
Пролактин, мМЕ/мл	65	45–375
Тироксин свободный, пмоль/л	12,4	11,5–23,2
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	3,9	0,4–4,0

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования пациента на фоне проводимой терапии и дозы альфакальцитолом

Table 2. Patient's lab results during the therapy and alfacalcidol

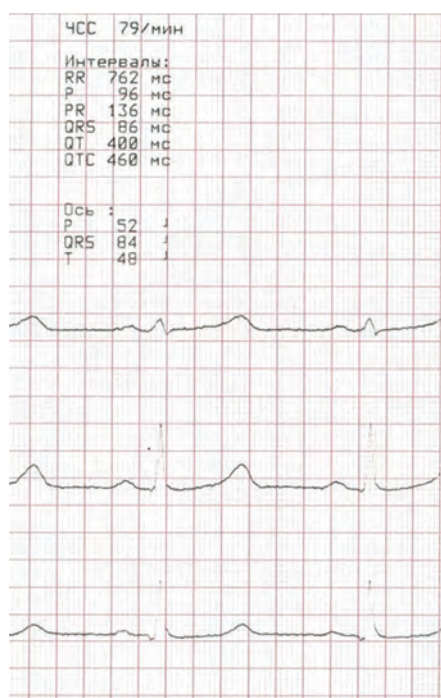
Показатель	05.05	06.05	10.05	12.05	16.05	18.05	26.05	01.06
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,66, 1,06, 0,63*	0,64, 0,74*	0,68	0,74	0,74	0,74	0,87	0,92
Фосфор, ммоль/л	2,76	–	2,62	–	2,75	2,77	2,44	–
Альфакальцитол, суточная доза, мг	0,5	0,5	1,0	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0

* Колебания уровня кальция в течение суток на фоне введения глюконата кальция.

* Calcium level fluctuations within 24 hours after calcium gluconate administration.

Рис. 2. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента через 5 дней после начала терапии. Описание ЭКГ: синусовый ритм; вертикальное положение электрической оси сердца; частота сердечных сокращений — 79 уд/мин. Несмотря на сохраняющуюся гипокальцемию на фоне постепенного увеличения дозы альфакальцидола (0,68 ммоль/л), на этой ЭКГ наблюдалась нормализация интервала QT (400 мс)

Fig. 2. Patient's electrocardiogram (ECG) 5 days after therapy initiation. ECG interpretation: sinus rhythm; vertical heart; heart rate: 79 bpm. Despite persistent hypocalcaemia, after a gradual increase in the dose of alfacalcidol (0.68 mmol/L), this ECG demonstrated normal QT interval (400 ms)



для профилактики отложения кальций-фосфатных комплексов в мягких тканях [3]]¹. В начале 2021 г. в связи с тенденцией к гипокальцемии и гиперфосфатемии доза была увеличена до 0,75 мг, а с начала 2022 г. — до 1 мг (см. табл. 3).

В течение всего периода наблюдения 1–2 раза в год проводилось исследование показателей гормонов щитовидной железы. Уровень свободного тироксина всегда оставался

в пределах нормальных значений, уровень ТТГ колебался от 3,9 до 7,0 мМЕ/мл. УЗИ щитовидной железы — без значимой патологии. При осмотре окулиста и проведении УЗИ почек эктопические кальцинаты не выявлялись.

Пациент продолжает наблюдаться у эпилептолога. Приступы не повторялись, эпилептиформная активность при проведении ЭЭГ не регистрировалась, доза левитирацетама была постепенно снижена до 1000 мг в сутки. Однако при попытке уменьшить дозу до 500 мг возобновились ночные эпизоды оральных автоматизмов, отмечены изменения на ЭЭГ, в связи с чем возвращена доза 1000 мг в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами развития судорог у детей могут быть различные заболевания, в связи с чем судорожный синдром нельзя рассматривать как маркер какой-либо конкретной болезни. Именно поэтому в современной классификации судорожные состояния у детей разделены на группы в зависимости от причины их появления [1].

Выделяют эпилептические и неэпилептические судорожные состояния. Неэпилептические судорожные пароксизмальные состояния включают судороги, обусловленные неспецифической реакцией головного мозга на различные повреждающие факторы, т. е. острые симптоматические приступы (фебрильные, интоксикационные, гипоксические, аффективно-респираторные пароксизмы, обменные и метаболические, при вегетативных нарушениях, кардиальные синкопе и т. д.), а также симптоматические судороги при заболеваниях головного мозга (опухолях, абсцессах, кровоизлияниях, ишемических инсультах, аневризмах сосудов головного мозга и пр.) [1].

Фебрильные судороги регистрируют у детей наиболее часто. Критериями данного вида судорог являются зависимость от возраста (от 5–6 месяцев до 5–6 лет), связь с лихорадкой, отсутствие на момент появления судорог инфекционного процесса в центральной нервной системе больного, каких-либо иных возможных причин развития судорог, а также аналогичных приступов, не ассоциированных с лихорадкой [4, 5].

Аффективно-респираторные приступы также относятся к наиболее распространенным в детском возрасте. Их причиной в настоящее время считается нарушение регуляции со стороны вегетативной нервной системы. Приступы «синего» типа провоцируются отрицательными эмоциями, начинаются с проявления ребенком своего недовольства продолжительным криком, на высоте возбуждения возникает апноэ, иногда — клонические или тонико-клонические судороги, после приступа — явления слабости, сонливости.

Приступы «белого» типа являются следствием рефлекторной асистолии, наиболее часто провоцируются болевым

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования пациента на фоне амбулаторно проводимой терапии и дозы альфакальцидола

Table 3. Patient's lab results during outpatient therapy and alfacalcidol

Показатель	2017–2020	2021	2022–2023
Альфакальцидол, суточная доза, мг	0,50	0,75	1,00
Кальций ионизированный, ммоль/л, Ме (min–max)	0,88 (0,84–1,12)	0,95 (0,92–1,03)	1,02 (0,90–1,06)
Фосфор, ммоль/л, Ме (min–max)	1,57 (1,23–1,70)	1,56 (1,49–1,67)	1,53 (1,47–1,67)

¹ Гипонапаратиреоз. Клинические рекомендации. Дему. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinreki_gipoparatireoz_final.pdf (дата обращения — 11.03.2024).

воздействием, начинаются с бледности кожных покровов с последующей потерей сознания, могут отмечаться тонические или тонико-клонические судороги, после приступа ребенок часто засыпает, а после пробуждения демонстрирует нормальную жизненную активность. Возрастной пик манифестации наблюдается в возрасте от 6 до 12–18 месяцев, хотя в литературе описаны отдельные случаи появления аффективно-респираторных приступов у детей 6–7 лет [1, 2, 6].

Клиническая картина и возраст пациента на момент манифестации заболевания позволили исключить наиболее распространенные у детей причины судорожного синдрома — фебрильные и аффективно-респираторные приступы. Для уточнения метаболических причин развившегося состояния потребовались лабораторные исследования.

Метаболические судороги могут манифестировать в любом возрасте, в том числе в детстве. Наиболее типичными метаболическими причинами судорог являются гипогликемия и гипокальциемия. Именно поэтому определение уровней кальция и глюкозы в крови должно быть рекомендовано всем пациентам с впервые возникшим судорожным синдромом [1, 2, 7–9].

Повторные гипогликемические состояния могут приводить к поражению головного мозга, а персистирующая гипо- и гиперкальциемия — к отложению солей кальция, что, в свою очередь, может служить причиной развития симптоматической эпилепсии, как описано в нашем случае, и требовать самостоятельной противосудорожной терапии [1, 7–9].

Гипогликемические судороги чаще возникают у детей младшего возраста. Идиопатическая кетотическая гипокальциемия может наблюдаться у детей на фоне снижения частоты их кормления и, как правило, самостоятельно проходит к 8–9 годам жизни ребенка. Факторы, провоцирующие развитие гипогликемического синдрома, — инфекционные заболевания, сопровождающиеся гипертермией, ночное голодание, а также выраженные физические нагрузки [8].

Причинами гипогликемии у детей также могут быть различные врожденные состояния — врожденный гиперинсулинизм, гипопитуитаризм, ферментопатии, для которых типична манифестация в младшем возрасте [7, 8].

Следует отметить, что в описываемом случае у пациента при поступлении в стационар определили концентрацию глюкозы в плазме крови (она составила 4,2 ммоль/л), что позволило исключить гипогликемию. Исследование концентрации кальция в крови при поступлении в стационар не проводилось, что стало причиной позднего выявления гипокальциемии.

Гипокальциемические судороги обусловлены снижением концентрации ионов кальция в крови. В неонатальном периоде гипокальциемия может объясняться физиологическими причинами (например, физиологической послеродовой гипокальциемией раннего неонатального периода).

Гипопаратиреоз является наиболее частой патологической причиной гипокальциемии. Врожденный гипопаратиреоз может быть изолированным или входить в наследственные синдромы, такие как синдромы Ди Джорджи, Кенни — Каффи, Киари, Бараката и др. В более старшем возрасте гипопаратиреоз может развиваться после удаления паращитовидных желез или в рамках симптомокомплекса редких наследственных заболеваний — например, аутоиммунного полигландулярно-

го синдрома 1-го типа, гемосидероза, митохондриальной миопатии, синдрома Коновалова — Вильсона и др.

Другими причинами гипокальциемии могут служить периферическая резистентность к ПТГ (псевдогипопаратиреоз), синдром распада опухоли, рабдомиолиз, острый панкреатит, заменное переливание крови, алкалоз, прием отдельных медикаментов (фуросемида, кальцитонина), избыточное введение фосфатов [8, 9].

Для гипопаратиреоза характерны так называемые тетанические судороги. Они могут быть генерализованными или односторонними, а также способны охватывать лишь отдельные мышечные группы (преимущественно мышцы-сгибатели конечностей, чаще верхних). Приступы тетании начинаются с парестезии, фибриллярных подергиваний мышц, переходящих затем в тонические судороги, которые иногда сопровождаются миалгиями. Во время приступа наблюдаются характерные изменения: «сардоническая улыбка», «рыбий рот», «рука акушера», «конская стопа». Наиболее опасными являются, разумеется, судороги дыхательных мышц (в том числе диафрагмы), следствием которых может стать асфиксия. Вследствие спазмов мышц желудочно-кишечного тракта возникают нарушения глотания, рвота. Сознание на протяжении приступа, как правило, сохранено [3, 8, 9]².

Диагноз гипопаратиреоза основывается на данных анамнеза (судорожные приступы с зафиксированной гипокальциемией; наличие заболеваний, в рамках которых может развиваться гипопаратиреоз (например, предшествующие операции на щитовидной и паращитовидных железах, аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа и др.), клинической картине (положительные симптомы Хвостека и Труссо, характерные для гипокальциемии), удлинении интервала QT на ЭКГ и на результатах лабораторных исследований (гипокальциемия, низкий уровень ПТГ) [3, 8, 9]³.

При подобной клинической картине в сочетании с гипокальциемией, но повышенным уровнем ПТГ следует заподозрить резистентность к ПТГ — псевдогипопаратиреоз [3, 8, 9]⁴.

В описываемом клиническом случае диагноз псевдогипопаратиреоза был установлен на основании выявленных при биохимическом и гормональном исследовании выраженной гипокальциемии, гиперфосфатемии, повышении уровня ПТГ. Пациент имел классические клинические проявления гипокальциемии — положительный симптом Хвостека, удлинение интервала QT.

Псевдогипопаратиреоз представляет собой гетерогенную группу врожденных заболеваний с клинико-лабораторными признаками недостаточности паращитовидных желез (гипокальциемией, гиперфосфатемией, повышенной судорожной готовностью) на фоне увеличенного или нормального уровня ПТГ и нечувствительности периферических тканей к его действию. В ряде случаев псевдогипопаратиреоз может ассоциироваться со специфическим фенотипом и с различной степенью нечувствительности к другим пептидным гормонам. Выделяют псевдогипопаратиреоз типа 1 (нечувствительность органов-мишеней к ПТГ, зависимость от аденилатциклазы) и типа 2 (нечувствительность органов-мишеней к ПТГ, независимость от аденилатциклазы). Наиболее хорошо изучен псевдогипопаратиреоз типов 1А и 1В.

Псевдогипопаратиреоз типа 1А обусловлен инактивирующими мутациями в гене *GNAS* материнского аллеля,

² Гипопаратиреоз. Клинические рекомендации. Дети...

³ Там же.

⁴ Там же.

что приводит к нарушению передачи сигнала от рецептора ПТГ к ядру эффекторной клетки. Ключевую роль в развитии указанного нарушения играет α -субъединица G-белка ($G_{\alpha s}$), связанная с рецептором ПТГ. В ряде тканей недостаточная активность $G_{\alpha s}$ не может обеспечить нормальную функцию рецептора ПТГ. Это приводит к формированию типичного фенотипа пациента, получившего название остеоидистрофии Олбрайта. Она включает в себя брахидактилию в виде укорочения III, IV, V пястных костей и I дистальных фаланг, брахицефалию, гипоплазию зубов, низкорослость (ввиду дефицита $G_{\alpha s}$ в соматотропоцитах гипофиза и, как следствие, резистентности к соматолиберину), лунообразное лицо с уплощенной переносицей, крыловидные складки на шее, гиперпигментацию, ожирение, иногда умственную отсталость, проявляющуюся с ранних лет жизни. Отмечается также тенденция к формированию в мягких тканях множественных очагов подкожного обызвествления или оссификации [3, 8, 9]⁵.

Особого внимания заслуживает феномен так называемой мультигормональной резистентности, который может обнаруживаться у пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 1А. Поскольку $G_{\alpha s}$ является посредником в передаче сигнала не только от ПТГ, но и от других гормонов, при угнетении его функции следует ожидать клинических проявлений соответствующей гормональной недостаточности. Так, например, при нарушении работы рецепторов гонадотропинов закономерно возникновение картины гипергонадотропного гипогонадизма, а при появлении резистентности к ТТГ — гипотиреоза [10, 11].

Диагностика псевдогипопаратиреоза типа 1А основана на выявлении характерного сочетания признаков остеоидистрофии Олбрайта с резистентностью к ПТГ [3]⁶.

Псевдогипопаратиреоз типа 1В обусловлен полной потерей активности $G_{\alpha s}$ в клетках проксимальных почечных канальцев, следствием чего становится их резистентность к действию ПТГ. Эта форма заболевания характеризуется наличием типичных лабораторных признаков гипопаратиреоза (гипокальциемией, гиперфосфатемией, повышенной концентрацией ПТГ в сыворотке крови) при отсутствии фенотипических проявлений остеоидистрофии Олбрайта. Интересно также отметить, что у нашего пациента обращала на себя внимание большая масса тела при рождении, что, согласно отечественным наблюдениям, характерно именно для этого варианта псевдогипопаратиреоза [10, 11].

Другие варианты псевдогипопаратиреоза менее изучены. Псевдогипопаратиреоз типа 1С имеет те же клинические и биохимические проявления, что и типа 1А, но $G_{\alpha s}$ утрачивает свою способность активировать циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) только лишь рецептор-опосредованным путем; напрямую же — рецептор-независимым путем — активация цАМФ не утрачивается. Псевдогипопаратиреоз типа 2 имеет клинические проявления, схожие с 1В, но дефект локализуется ниже места образования цАМФ, возможно, на уровне протеинкиназы А или ее субстрата [10].

В описанном клиническом случае с учетом позднего начала заболевания (16 лет), отсутствия признаков остеоидистрофии Олбрайта и иных характерных фенотипических черт наиболее вероятным диагнозом является псевдогипопаратиреоз типа 1В. Поздняя диагностика этого нарушения кальций-фосфорного обмена привела к формированию синдрома Фара,

что стало причиной эпилепсии. Таким образом, судорожный синдром у данного пациента обусловлен сразу двумя причинами — гипокальциемией, которая была доказана лабораторно, и эпилепсией, что подтверждено ЭЭГ.

Лечение нашего больного должно включать как противоэпилептические лекарства, так и препараты для компенсации нарушений кальций-фосфорного обмена. При псевдогипопаратиреозе применяются активные формы витамина D, не требующие 1α -гидроксирования в почках (альфакальцидол и кальцитриол). Применение этих препаратов не зависит от активности 1α -гидроксилазы, регулируемой ПТГ. Альфакальцидол превращается в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ за одну метаболическую стадию с помощью печеночного фермента 25 -гидроксилазы.

Назначать данный препарат рекомендуется при уровне ионизированного кальция в крови ниже 1 ммоль/л, начиная с минимальных доз, постепенно увеличивая их под контролем уровней кальция и фосфора. С целью профилактики нефрокальциноза и образования кальций-фосфатных комплексов в мягких тканях рекомендуется поддерживать уровень кальция на нижней границе РД, а фосфора — в рамках РД. После достижения целевых значений терапия продолжается в подобранной дозе, а содержание кальция и фосфора в плазме крови рекомендуется контролировать через каждые 3–5 недель [3]⁷.

В нашем случае у пациента в течение первого года лечения отмечалась высокая потребность в альфакальцидоле, затем было достигнуто насыщение, и дозу препарата снизили. Необходимо отметить, что, несмотря на целевые значения ионизированного кальция, даже при увеличении дозы альфакальцидола в течение всего периода терапии сохранялась тенденция к гиперфосфатемии (см. табл. 3).

Пациенту с псевдогипопаратиреозом требуется наблюдение нескольких специалистов, полный перечень которых определяется в зависимости от имеющихся симптомов и наличия осложнений. Так, помимо эндокринолога, наблюдение за пациентом с псевдогипопаратиреозом могут осуществлять офтальмолог (для регулярного обследования органов зрения) и нефролог (в случае выявления нефрокальциноза) [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения судорожных состояний напрямую зависит от правильно установленного диагноза, в связи с чем крайне важно умение врача грамотно ориентироваться в дифференциальной диагностике состояний, одним из проявлений которых может являться судорожный синдром.

С учетом перечня наиболее часто встречающихся причин судорожных состояний у детей можно разработать рациональную схему диагностического поиска, в которой на каждом этапе будут подтверждаться или исключаться те или иные предположения. На I этапе диагностического поиска следует выявить условия возникновения судорог, зависимость от внешних или внутренних факторов, высчитать их продолжительность и частоту. Особое внимание должно уделяться расспросам об образе жизни пациента, характере его питания, а также семейному анамнезу.

На II этапе диагностического поиска предполагается выявление фенотипических особенностей, которые могут укладываться в конкретные синдромы, указывающие на вероятную

⁵ Гипопаратиреоз. Клинические рекомендации. Дети...

⁶ Там же.

⁷ Там же.

причину возникновения судорожных состояний. Наконец, на III этапе диагностического поиска следует обратить особое внимание на показатели биохимического анализа крови (в частности, на концентрации глюкозы, кальция, фосфатов, креатинина), при необходимости определить уровни интересующих врача в данной ситуации гормонов. Разумеется, не стоит

пренебрегать использованием и инструментальных методов диагностики, доступных в настоящее время.

Таким образом, рационально выстроенный системный подход к дифференциальной диагностике судорожного синдрома позволит успешно выявить его причину и назначить правильное лечение.

Вклад авторов / Contributions

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

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

Конфликт интересов / Disclosure

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

Информированное согласие / Informed consent

Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных.
The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Вербицкий Максим Владимирович / Verbitsky, M.V. — ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 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: MVS-7-99@yandex.ru
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

- Кузнецова Л.М., Шайтор В.М., Глоба О.В., Тепаев Р.Ф. Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей. Принципы диагностики и терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):38–43. Kuzenkova L.M., Shaytor V.M., Globa O.V., Tepayev R.F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal states in children. Principles of diagnosis and therapy. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(1):38–43. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v13i1.1513
- Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям. Краткое руководство для врачей. 3-е изд. М.; 2021. 672 с. Shaytor V.M. Ambulance and emergency medical care for children. A short guide for doctors. 3rd ed. M.; 2021. 672 p. (in Russian)
- Орлова Е.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. 2014;60(3):69–74. Orlova E.M. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of hypoparathyroidism in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):69–74. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201460369-74
- Пивоварова А.М., Шабельникова Е.И., Горчханова З.К. Фебрильные судороги: диалог педиатра и эпилептолога. Практика педиатра. 2021;1:34–8. Pivovarova A.M., Shabelnikova E.I., Gorchkhanova Z.K. Febrile convulsions: a dialogue between a pediatrician and an epileptologist. *Pediatrician Practice*. 2021;1:34–8. (in Russian)
- Белоусова Е.Д. Фебрильные судороги: что о них должны знать педиатры. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):108–14. Belousova E.D. Febrile seizures: what pediatricians should know. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(6):108–14. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-108-114
- Школьников М.А., Ковалев И.А., Школенко Т.М., Трофимова Т.А. и др. Роль асистолии в клинической картине синкопе при аффективно-респираторных пароксизмах бледного и цианотического типа у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2015;94(2):18–22. Shkolnikova M.A., Kovalev I.A., Shkolenko T.M., Trofimova T.A. et al. The role of asystole in the clinical picture of syncope in affective respiratory paroxysms of pale and cyanotic type in young children. *Pediatrics*. 2015;94(2):18–22. (in Russian)
- Болмасова А.В., Меликян М.А., Крылова Н.А., Ионов О.В. и др. Транзиторные варианты врожденного гиперинсулизма у новорожденных детей. Проблемы эндокринологии. 2020;66(4):61–7. Bolmasova A.V., Melikyan M.A., Krylova N.A., Ionov O.V. et al. Transient hyperinsulinism in neonates. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):61–67. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12572
- Дедов И.И., Петеркова В.А., ред. Справочник детского эндокринолога. М.; 2020. 496 с. Dedov I.I., Peterkova V.A., eds. *Handbook of pediatric endocrinologist*. M.; 2020. 496 p. (in Russian)
- Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е., Орлова Е.М. и др. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(15):66–74. Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E., Orlova E.M. et al. Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(15):66–74. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-15-66-74
- Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Псевдогипопаратиреоз. Проблемы эндокринологии. 2015;61(3):47–56. Makazan N.V., Orlova E.M., Kareva M.A. Pseudohypoparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):47–56. (in Russian)
- Маказан Н.В., Орлова Е.М., Тозлиян Е.В., Меликян М.А. и др. Клинический полиморфизм псевдогипопаратиреоза у детей. Проблемы эндокринологии. 2017;63(3):148–61. Makazan N.V., Orlova E.M., Tozliyan E.V., Melikyan M.A. et al. Variable phenotype of pseudohypoparathyroidism in children. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(3):148–61. (in Russian). DOI: 10.14341/probl2017633148-161

Поступила / Received: 15.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.10.2023

Деструктивные пневмонии у детей глазами телеконсультанта

В.К. Таточенко ✉, М.Дж. Бакрадзе, И.Л. Чашина

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить проблемы, с которыми сталкиваются педиатры в процессе ведения пациентов с деструктивной пневмонией, и показать возможные пути совершенствования подходов к их лечению.

Материалы и методы. Деструктивная пневмония — тяжелое бактериальное заболевание, вызывающее затруднения в выборе антибиотика, определении показаний к плевральной пункции, окончании терапии. Пневмонии чаще всего вызывают пневмококки, но наличие гнойных полостей и метапневмонического плеврита (его генез иммунопатологический) обуславливают клиническую резистентность к антибиотикам, побуждая врача к их смене и дренированию. Это определяет актуальность изучения тактики врачей и ее оптимизации. Проведен анализ телеобращений по поводу пневмоний с альвеолярным инфильтратом и полостями деструкции. Их доля среди всех «общепедиатрических» обращений возросла с 5% в 2021–2022 гг. до 18% в 2023–2024 гг. Всего было 52 таких обращения, у 43 детей был также плеврит, у 11 — пневмоторакс. После кори пневмония развилась у 6 детей, на фоне коклюша — у 3, на фоне скарлатины — у 1. Действия врачей сопоставлялись с актуальными клиническими рекомендациями.

Результаты. Условия для лечения детей, в том числе интенсивного, были в целом адекватными, обследования — нередко избыточными (не актуальные для пневмонии анализы, проведение компьютерной томографии вместо рентгенографии). Рекомендованные цефтриаксон или амоксициллин/клавуланат были назначены лишь 16 больным, остальным — резервные препараты; 2-й курс (комбинации резервных препаратов) получили все пациенты, 3-й курс — 20 больных, курс стероидов — только 3. Из 43 детей с плевритом пункции проведены 33 детям, из них только 9 по показаниям.

Заключение. Врачи мало знакомы с клиническими рекомендациями, на это указывает нерациональное применение 2–3 курсов резервных антибиотиков, избыточное использование плевральных вмешательств, недоиспользование терапии стероидами, существенно укорачивающих длительность госпитализации.

Ключевые слова: деструктивная пневмония, оптимизация лечения.

Для цитирования: Таточенко В.К., Бакрадзе М.Дж., Чашина И.Л. Деструктивные пневмонии у детей глазами телеконсультанта. Доктор.Ру. 2024;23(3):80–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-80-85

Necrotizing Pneumonia in Children as Viewed by a Telemedicine Consultants

V.K. Tatochenko ✉, M.J. Bakradze, I.L. Chashchina

National Medical Research Center for Children's Health; 2, build. 1 Lomonosovsky prospect, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim. To study problems that pediatricians face in the management of necrotizing pneumonia, and to show ways to its optimization.

Materials and methods. Necrotizing pneumonia is a serious disease that causes difficulties in the choice of antibiotics, indications for pleural interventions and termination of the therapy. Although mostly pneumococcal, pneumonias with purulent cavities and methapneumonic pleurisy (immunopathologic in its origin) are clinically resistance to antimicrobials, and it is taken by pediatricians as indications for changing antibiotics and pleural taps. Hence the importance of studying the prevalent tactics. We conducted analysis of 52 tele-requests for children with pulmonary consolidation and air-filled cavities. Its share among all “general pediatric” requests increased from 5% in 2021–2022 to 18% in 2023–2024. Of 52 patients 43 had also pleural effusions, 11 — pneumothorax. Pneumonia followed measles in 6 children, pertussis in 3, scarlet fever — in 1. All diagnostic and curative actions were compared to Clinical guidelines.

Results. In all instances conditions for hospital care (including intensive) were generally adequate, diagnostic activities were often redundant (nonrelevant analyses, multiple computer tomography instead of X-ray). Only 16 patients were started on cephtriaxone and amoxicillin/clavulanate recommended by Clinical guides, the rest received reserve antibiotics. All patients received the 2nd course (combinations of the reserve antibiotics), 20 of them also the 3rd course. Steroids were given only to 3 patients. Of 43 children with pleurisy taps or drainage had 33, only 9 of them according to indications.

Conclusion. Pediatricians are not fully conversant with Clinical guides and it causes excessive administration of 2–3 courses of reserve antibiotics, unnecessary pleural interventions, infrequent use of steroid therapy that shortens the length of hospital stay.

Keywords: necrotizing pneumonia, management optimization.

For citation: Tatochenko V.K., Bakradze M.J., Chashchina I.L. Necrotizing pneumonia in children as viewed by a telemedicine consultants. Doctor.Ru. 2024;23(3):80–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-80-85

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа деструктивных пневмоний (ДП) в последнее время очевиден. Так, в 2021–2022 гг. в категории «общепедиатрические», т. е. не относящиеся к компетенции

«узких специалистов» [6], было всего 8 (5%) таких обращений из 167 больных, в 2023 г. — 36 (18%) из 198, за 2 мес 2024 г. — 8 (19%) из 42. Изучение этиологии и патогенеза ДП показало преобладание пневмококков, клиническую

✉ Таточенко Владимир Кириллович / Tatochenko, V.K. — E-mail: tatovk@yandex.ru

рефрактерность к лечению антибиотиками, иммунопатологическую природу метапневмонического плеврита и сопровождающей его «безмикробной» лихорадки. Было обосновано лечение ДП стероидами и показана его эффективность. Эти положения нашли отражение в Клинических рекомендациях, в том числе одобренных Минздравом РФ [1–3] (они доступны в Интернете в руководстве, с наглядными иллюстрациями) [4]. Рекомендуемые щадящие методы лечения значительно сокращают инвазивные вмешательства, рекомендуемые детскими хирургами [5].

Цель исследования: изучить проблемы, с которыми сталкиваются педиатры в процессе ведения пациентов с ДП, и показать возможные пути совершенствования подходов к их лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе всех обращений в НИИЦ здоровья детей по поводу ДП. Нами проводился детальный анализ выписок из историй болезни и амбулаторных карт, рентгено- и томограмм, такой подход позволил оценить, как клинические особенности пневмоний, так и преобладающую тактику педиатров в ведении больных.

В анализ были включены 52 пациента с тяжелой пневмонией по определению Всемирной организации здравоохранения [7], характеризовавшейся фебрильной температурой, кашлем, признаками дыхательной недостаточности (тахипноз, затрудненным и/или «кряхтящим» дыханием, втяжением уступчивых мест грудной клетки на вдохе) и рентгеновской картиной альвеолярного инфильтрата — консолидации с наличием полостей деструкции. Клинические, рентгенологические и лабораторные данные оценивали в динамике, что позволило проследить течение процесса. Фиксировали стартовые назначения антибиотиков, их замены, а также прием других средств. По каждому больному по месту его лечения отсылали запросы недостающих документов (обычно снимков) и рекомендации.

Исключались больные пневмонией без деструкции либо развившейся на фоне иной патологии (чаще как следствие синдрома аспирации пищи, обычно у детей с неврологическим дефицитом).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст больных ДП мало отличался от описанного в литературе: преобладали дети в возрасте до 5 лет (до 1 года — 9 детей, 1–3 года — 18, 4–5 лет — 9, 6–11 лет — 12, 12–17 лет — 4). Значимого преобладания полов в группе не было.

Дебют. Заболевание часто начиналось с 1–3-дневного недомогания с невысокой температурой, кашлем, обычно с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция», что уменьшало настороженность родителей и педиатров, особенно когда температура снижалась за счет приема жаропонижающих средств. Характерные для тяжелой бактериальной инфекции признаки (адинамия, рвота, отсутствие аппетита, отказ от еды и питья) были указаны у 16 больных, но, как правило, не нацеливали на диагноз. Об этом говорят поздние сроки госпитализации: в первые 2–3 дня — всего у 5 детей из 38, на 4–5-й — у 14, на 6–8-й — у 16, после 10-го — у 5. Эти сроки установить было сложно у 6 детей с пневмонией после кори, у 3 — на фоне коклюша, у 1 — скарлатины, у 2 — отита, у 2 — тонзиллита. Трое детей с болями в животе сперва были помещены в хирургическое отделение.

Хотя процесс деструкции развивается в первые дни болезни и определяется во многом вирулентностью возбу-

дителя, позднее начало лечения, если и не является причиной деструкции, несомненно, утяжеляет токсемию и другие проявления воспалительного процесса.

Лечение на амбулаторном этапе. Помимо жаропонижающих и других симптоматических средств, часто использовались ингаляции с беродуалом и будесонидом, не рекомендованные при пневмонии. Видимо, у отдельных больных за обструкцию принимали затрудненное, кряхтящее дыхание, но скорее это связано с распространенным среди педиатров назначением этих ингаляций при любом кашле. Большинство детей получали виферон или гриппферон, отдельным детям назначались арбидол, Анаферон, изопринозин, витамин D3, бронхомунал; ожидание эффекта от этих средств также могло затягивать диагностику.

Антибиотики до госпитализации были назначены 20 больным, у 10 детей это был рекомендованный амоксициллин/клавуланат, но дозы его были либо низкими (ниже 30 мг/кг/сут), либо не указывались в выписках. Не рекомендованный при типичной пневмонии цефиксим получали 7 детей, макролиды — 3; оценить эффект этих препаратов было невозможно.

Госпитализация многих детей осуществлялась в районные или инфекционные больницы, откуда они обычно переводились в учреждения более высокого уровня. Часть детей уже при поступлении помещались в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в хирургическое отделение, многие переводились туда из пульмонологических или педиатрических отделений по показаниям или для проведения плевральной пункции.

Диагноз у большинства больных был поставлен после рентгенографии и звучал как «полисегментарная двусторонняя пневмония», иногда поражение другого легкого выявлялось при компьютерной томографии (КТ) либо при повторных исследованиях, односторонние поражения были единичными (у некоторых больных с уверенностью говорить было сложно). При поступлении после 6–7-го дня болезни многие больные уже имели воздушные полости — буллы, у остальных они появлялись на 2–3-й неделе; обращало внимание то, что некоторые педиатры и рентгенологи считали появление булл не завершением гнойного процесса, а осложнением.

Всем больным наряду с рентгенографией проводилась КТ. Сравнение этих методов показало, что КТ при пневмонии, в том числе ДП, редко дает дополнительную информацию и не влияет на выбор терапии; лишь в отдельных случаях она выявляет интерстициальные изменения, объясняя сохранение одышки. Многим больным за время болезни проводили КТ 2–4 раза, не получая, как правило, дополнительной информации по сравнению с серийными рентгенограммами.

Температуру как индикатор течения болезни и эффекта лечения в выписках отмечали редко, отсутствовали не только температурные кривые, но подчас и упоминания о температуре на протяжении всей болезни. Лишь температура в конце процесса часто являлась причиной обращения за консультацией.

Плевральный выпот при поступлении был зафиксирован у 43 детей. В 30 случаях плеврит имел признаки синпневмонического. Пневмоторакс при поступлении (прорыв гнойного легочного очага в полость плевры) имелся у 5 больных: 4 поступили на 5–8-й день болезни и 1 — на 2-й (?). У 6 детей он развился на фоне лечения. Метапневмонический плеврит при поступлении был у 9 детей, в дальнейшем его развитие было отчетливым еще у 11, у многих его можно было

предполагать по увеличению скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Однако различие между этими типами плевритов мы нашли лишь в 5 выписках.

Этиологическая диагностика у большинства больных проводилась по посевам из верхних дыхательных путей и мокроты (в 7 случаях с определением резистентности выделенной флоры), что малопродуктивно: лишь у 3 детей был выделен возбудитель (1 пневмококк и у 2 больных с тонзиллитом — гемолитический стрептококк). Остальные анализы выявляли обычную флору (в том числе стафилококк) и лишь путали врача в выборе антибиотика.

Посевы плеврального экссудата и в отдельных случаях крови проводились обычно на фоне антибиотиков, лишь в 1 случае был высеян пневмококк, а из гнойного экссудата (в поздние сроки из дренируемых полостей) по 1 разу — клебсиелла и стафилококк. Стафилококк был высеян из полости перикарда у больного с септической пневмонией. Очевидно, что следует внедрять практику взятия посевов крови до антибактериального лечения, а также осваивать индикацию антигенов в крови и плевральном экссудате (полимеразная цепная реакция, латекс-агглютинация и другие методы).

Лабораторная и инструментальная диагностика у всех больных была достаточной, часто избыточной, что объяснимо тяжестью и торпидностью процесса. Клинические анализы крови (обычно с анализатора с массой незначимых для больного показателей) у большинства больных проводились каждые 2–4 дня, у всех в динамике исследовался уровень С-реактивного белка (СРБ), проводились биохимические анализы, у большинства также определяли содержание прокальцитонина. По показаниям определяли кислотно-щелочное состояние, уровни электролитов, показатели свертываемости.

Выполнялись не только необходимые анализы, но часто также масса других исследований. Рутинная индикация респираторных вирусов, антител к герпетическим и атипичным возбудителям, иногда к широкому кругу инфекций, определение иммунного статуса, «ревматоидные» анализы, как правило, не выявляли значимых для ДП отклонений; создавалось впечатление о стремлении врачей найти с их помощью что-то, объясняющее тяжесть пневмонии.

Существенным дефектом ведения больных являлось некачественное исследование плеврального экссудата (тем более, проводимого далеко не во всех случаях) — без количественного подсчета цитоза, уровня кислотности и глюкозы, что не позволяло определить тип плеврита.

Инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, электрокардиографию, эхокардиографию, по показаниям магнитно-резонансную томографию) проводили в полном объеме. Ультразвуковое исследование нередко применяли для наблюдения за динамикой плеврита.

Особенности пневмонии после перенесенной кори. Из 6 детей с ДП на фоне кори 5 были в возрасте 0,5–1,5 года, 1 — в возрасте 4 лет, ни один из них не был привит от кори. Заболевание началось непосредственно после угасания сыпи у 5 детей, через 10 дней — у 1. У 2 детей корь развилась после выписки из больницы, где они лечились от пневмонии (у 1 ребенка — ДП), новая пневмония развилась в ранее непораженных отделах легких. Во всех случаях имела место выраженная дыхательная недостаточность (тахипноэ, сатурация кислорода 88–90%), плеврит, у 3 развился пневмоторакс. Характерным в дебюте была лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$, сменявшаяся лейкоцитозом. Течение пневмонии было длительным — у 3 детей, возможно, в связи с ослож-

нениями при дренировании, у 2 детей сохранение одышки и температуры было связано с формированием так называемой организующейся пневмонии (по клиническим данным и результатам КТ), потребовавшей длительного курса стероидов; такой исход описан ранее [8].

Лечение. *Интенсивная терапия* проводилась по показаниям, в том числе в ОРИТ в полном объеме. Практически все больные получали дыхательную поддержку — кислород, в том числе высокодозовый, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), ряд больных — искусственную вентиляцию легких. У некоторых детей в остром периоде в ОРИТ назначались стероиды в течение 1–3 дней.

Пункции и дренирование плевральной полости проводились по рекомендуемым показаниям у 5 детей с пневмотораксом и у 4 детей с объемным выпотом. Без этих показаний были дренированы 24 ребенка, у 6 из них возник пневмоторакс, возможно, связанный с манипуляцией; у 3 из этих детей развился пиоторакс, по поводу которого проводилось торакоскопическое вмешательство.

Бронхоскопия, вопреки рекомендациям детских хирургов [5], была проведена по особым показаниям 2 больным (подозрение на инородное тело и длительная трахеостома).

Инфузионная терапия проводилась всем больным, по показаниям — коррекция гемостаза. Использовались в основном избыточные объемы инфузий, судя по указанным цифрам (50, 80 и 100 мл/кг в сутки), наличию отеков или необходимости введения фуросемида. Не во всех выписках указывался путь введения, но, судя по данным в тексте и КТ, катетеризация крупных вен не являются редкостью (в 1 случае — с развитием медиастинита). Рекомендуемые объемы в пределах 25–30 мл/кг в сутки упомянуты лишь в 3 выписках.

Симптоматическая и патогенетическая терапия. Характерная для педиатрических стационаров полипрагмазия [9] имела место у большинства больных. И если это может быть необходимым в ОРИТ, то применение нескольких не рекомендованных, не имеющих доказательств эффективности при пневмониях средств вне ОРИТ не может быть оправдано.

Как правило, больные получали флуконазол и пробиотики (бифидумбактерин и др.), хотя 10–20-дневный курс антибиотиков, как правило, не вызывает клинически значимого дисбиоза. Большинство больных получали ингаляции β-миметиков и будесонида, реже эуфиллина, не показанные при характерных для пневмонии респиративных изменениях в легких и практически всегда отсутствующей обструкции. Большинство детей получали амброксол в ингаляциях или внутрь, хотя обилие мокроты, тем более затруднения с ее удалением, если и фиксировалось у отдельных больных, то было в виде кратковременного эпизода при опорожнении полостей деструкции. Совершенно не оправдана «гастропротекция» (омепразолом или фамотидином).

Представление о связи тяжелой пневмонии со «слабостью иммунитета» служило причиной частого назначения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Эффективный при врожденных иммунодефицитах и ряде аутоиммунных болезней ВВИГ не содержит специфических антител в достаточном количестве, чтобы оказать иммунотерапевтический эффект при сепсисе и других тяжелых бактериальных инфекциях, в том числе пневмонии.

Антибиотики. Основные проблемы при ведении больных, побуждающие врачей обращаться за телеконсультацией,

были связаны с антибиотиками; они могли быть сформулированы следующим образом:

- лихорадка и маркеры не снижаются, несмотря на адекватную терапию антибиотиками;
- лихорадка сохраняется и нарастает плеврит, несмотря на снижение уровня маркеров;
- как долго следует лечить остаточные изменения после нормализации состояния больного.

Ответы на эти вопросы требуют учета последовательности процессов при деструкции, в свете которых и производилась оценка терапии антибиотиками.

1. Рекомендованная стартовая монотерапия была начата всего 15 детям (амоксиклином/клавуланатом — у 6, цефтриаксоном — у 9) из 52. Остальным назначали комбинации цефалоспоринов 3–4-го поколения с аминогликозидом (9 детей), ванкомицином (10 детей), макролидом (3 детей), или меропенемом с ванкомицином (9 детей), или линезолидом (6 детей). Эффект в виде снижения температуры, уровня маркеров и значительного улучшения общего состояния отсутствовал у всех больных, хотя иногда можно было видеть сокращение периферической зоны инфильтрации в легких. Отсутствие эффекта связано не с резистентностью возбудителя (не «сработал» ни один препарат), а с клинической резистентностью гнойного воспаления: до опорожнения полостей деструкции (как и любого гнойника) температура, уровни маркеров не падают или даже нарастают, что не является показанием для смены стартового препарата.

2. Второй курс антибиотиков был назначен всем 52 больным, у 32 на его фоне состояние улучшилось, у 20 он не улучшил состояние, несмотря на очищение полостей деструкции (появление булл) и снижение маркеров (обычно на 2–3-й неделе болезни). У этих больных обычно появляется серофибринозный — метапневмонический плеврит (хирурги называют его экссудативной фазой плеврита [5]). Его важный признак — нарастание СОЭ, на лихорадку и обилие выпота не действуют ни антибиотики, ни удаление экссудата. Рекомендуется назначать преднизолон (1 мг/кг в сутки) на 4–6 дней, что быстро снижает температуру и СОЭ, позволяя сократить длительность дренирования. Такой курс стероидов получили всего 3 больных, остальным был назначен 3-й курс антибиотиков (фактически новые комбинации тех же препаратов).

3. Отсутствие видимой обратной динамики плевральных и/или деструктивных изменений в легких на 3–4-й неделе лечения (после или на фоне 2-го или 3-го курса антибиотиков) при нормальном состоянии больного, температуре и маркерах было частой причиной обращений за консультацией. Деструктивный процесс завершается (на 2–4-й неделе болезни) формированием множественных воздушных полостей, их обратное развитие с восстановлением архитектуры паренхимы занимает 2–6 мес (рассасывание фибрина на плевре — меньше) и не требует антибиотиков или других средств ускорения, кроме общеукрепляющего режима и лечебной физкультуры при асимметрии грудной клетки. Попытки ускорить обратное развитие плеврита (торакоскопия, дренаж, фибринолиз) лишь усложняют лечение [10], они показаны только при гнойных процессах в плевре со стойким пневмотораксом и осложнениями дренирования.

Для наблюдения за разрешением процесса достаточно 1–3 рентгенографий, тем не менее практически у всех детей проводилась КТ, изменения на которых и были чаще всего поводом для обращения за консультацией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Периодическое повышение заболеваемости детей ДП отражает чаще всего появление новых серотипов пневмококков после повышения иммунитета к ранее циркулировавшим. По нашим данным, в 1980–1983 гг. деструкция наблюдалась у 7,4% госпитализированных больных пневмонией детей, а в 2008–2015 гг. — у 16%. Подобное отмечалось многократно в разных странах на протяжении последних 50 лет. И после внедрения пневмококковой вакцинации через несколько лет после резкого сокращения заболеваемости произошел рост деструктивных форм, вызванный невакцинными штаммами пневмококков [11]. В США массовая вакцинация 7-валентной вакциной снизила заболеваемость ДП на 60–70%, но через 3–5 лет их частота выросла. То же повторилось и после перехода на вакцину Превенар 13 [12], которая с 2014 г. используется и в России. Рост заболеваемости ДП связывают с серотипами 10А, 11А, 18С, 19F, 22F, 23В, 33F, 35В и серогруппой 15, отсутствующими в этой вакцине. Сейчас в разных фазах разработки находятся 15-, 20- и 23-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины [13]. Наблюдаемый с 2023 г. рост частоты ДП, вероятно, связан и с ростом заболеваемости корью и коклюшем.

Анализ телеобращений позволяет считать условия для лечения таких тяжелых больных вполне адекватными, в больницах 2–3-го уровня нет недостатка в лабораторном обслуживании, выполняются все необходимые инструментальные исследования, интенсивная терапия и хирургическая помощь представляются без задержек и ограничений. Тем не менее лечение может быть оптимизировано за счет более прицельного ведения больных с сокращением нагрузки антибиотиками и инвазивными вмешательствами, а также с использованием стероидов.

Своевременно назначенные антибиотики снижают выраженность инфекционного токсикоза на фоне формирования очагов деструкции, который может привести к неблагоприятному исходу. В дебюте под их влиянием уменьшается дыхательная недостаточность, но не объемы консолидации. Возможно, развитие пневмоторакса также связано с поздним назначением антибиотиков. То же можно сказать и о синпневмоническом плеврите — ни у одного больного не было прогрессирования изначально гнойного процесса в плевре (т. е. формирования эмпиемы); гнойный процесс имел место лишь у детей с пневмотораксом, они получили необходимые хирургические пособия.

Наш анализ показал неуверенность врачей в преобладании пневмококка при ДП. Ошибочно связывая неэффективность антибиотиков с микробиологической (а не клинической) резистентностью в фазе формирования очагов деструкции (1–2-я неделя болезни), врачи переходили на препараты резерва и их комбинации, которые также не снижали температуру и активность маркеров. И далее на 2–4-й неделе болезни рефрактерность температуры и фибринозного плеврита (имеющих иммунопатологический генез) побуждала врачей к смене антибиотиков и дренированию, а не стероидной терапии, доказавшей свою эффективность [1–4, 14].

Врачи редко связывают клиническую оценку динамики процесса с днем болезни, его фазой, что не восполняется числом и кратностью лабораторных и инструментальных исследований. При этом можно лишь редко встретить оценку эффективности лекарственного или инвазивного воздействия,

Преодоление указанных недочетов требует от врача вдумчивого анализа клинических и лабораторных данных каждого больного ДП, соотнося с ним свои действия. Примером такого подхода может быть следующее наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок В., 6 лет. Болен 5 дней, температура $\geq 39^\circ\text{C}$, кашель, рвота, отказ от еды, пьет плохо. Назначенный педиатром амоксициллин за 2 дня эффекта не дал.

День 5-й: при приеме в стационар токсичен, частота дыхания — 32 в минуту, SpO_2 — 93%. В легких — укорочение при перкуссии и ослабленное дыхание с 2 сторон, больше справа. На рентгенограмме двусторонняя внебольничная пневмония (рис. 1, а). Диурез снижен, признаков обезвоживания нет (гематокрит 28).

Вероятный возбудитель — пневмококк, что требовало объяснить отсутствие ответа на амоксициллин (гемофильную инфекцию исключали высокие уровни маркеров, вероятность стафилококка при внебольничной пневмонии крайне низкая). Выясняем у матери: ребенку была назначена низкая доза амоксициллина — 28 мг/кг в сутки, недостаточная при пневмококках со сниженной чувствительностью (что вероятно у ребенка, посещающего детское дошкольное учреждение).

Замена амоксициллина на амоксициллин/клавуланат 90 мг/кг в сутки внутривенно, показаний для инфузионной терапии нет. Оральная гидратация, при отказе от питья — через назогастральный зонд.

Дни 6–8-й: состояние больного стабильно тяжелое, сохраняются высокие уровни температуры, лейкоцитоза и СРБ. На рентгеновском снимке — сокращение размеров инфильтратов в обоих легких (рис. 1, б). Пьет достаточно.

Эффект антибиотика частичный, сохранение высоких температуры и уровней маркеров связано, вероятно, с деструктивным процессом. Смена антибиотика не показана.

Дни 8–11-й: состояние больного стабильно тяжелое. На рентгеновском снимке — появление воздушных полостей и плеврального выпота в правом легком (рис. 1, в). Продолжает лихорадить, несмотря на снижение уровней лейкоцитоза и СРБ.

Появление булл и снижение уровней маркеров — признак стихания воспалительного процесса в паренхиме легких, причина сохранения лихорадки — метапневмонический плеврит; о чем говорит и повышение CO_2 . Показания к стероидной терапии.

Дни 13–17-й: на фоне преднизолона быстро нормализовались состояние и аппетит, снизились температура (рис. 2) и CO_2 . Антибиотик прекращен на 13-й день болезни (получал 8 дней). На рентгеновском снимке видно уменьшение плеврального выпота, буллы на фоне усиления легочного рисунка (рис. 1, г). Ребенок выписан на 17-й день болезни, провел 12 койко-дней.

Выводы

1. Анализ телеобращений по поводу ДП показал наличие всех необходимых условий для современной диагностики и лечения этой категории больных. В то же время выявилось слабое знакомство врачей с существующими клиническими рекомендациями,

2. Наиболее значимыми недочетами являются длительное неоправданное применение нескольких курсов терапии резервными антибиотиками, избыточное использование плевральных пункций и дренирования.

3. Слабое знакомство врачей с динамикой деструктивного процесса, в том числе с иммунопатологической его фазой, является причиной недоиспользования стероидов, существенно укорачивающих длительность госпитализации.

Рис. 1. Рентгенограммы легких больного В., 6 лет, с двусторонней деструктивной пневмонией.

Иллюстрации авторов

Fig. 1. Lung X-ray pattern of patient B., 6 years old, bilateral destructive pneumonia. Photos courtesy of the authors

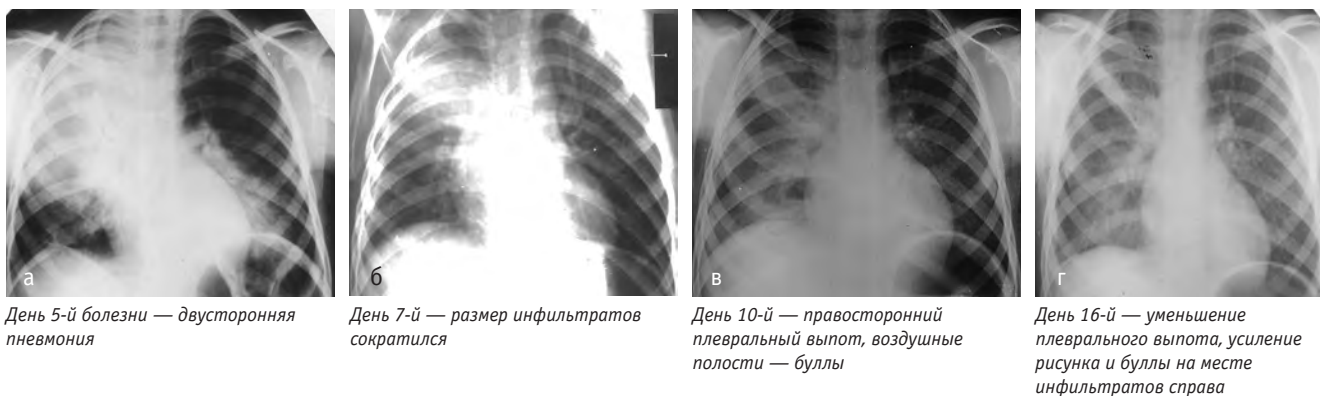


Рис. 2. Температурная кривая больного В., 6 лет, с двусторонней деструктивной пневмонией

Fig. 2. Temperature curve of patient B., 6 years old, bilateral destructive pneumonia

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
39°C																
38°C																
37°C																
Лейкоциты, $\times 10^9$ ЕД/л				14		18				14		7			6,5	
С-реактивный белок, мг/л				198		185				96		34			19	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч				15		23				48		44			6	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи мало знакомы с клиническими рекомендациями, на это указывает нерациональное применение 2–3 курсов резерв-

ных антибиотиков, избыточное использование плевральных вмешательств, недоиспользование терапии стероидами, существенно укорачивающих длительность госпитализации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Таточенко В.К. — заключения по обращениям через телемедицинскую консультацию (ТМК), обработка данных, подготовка текста, утверждение рукописи для публикации; Бакрадзе М.Д. — заключения по обращениям через ТМК, обработка данных; Чашчина И.Л. — заключения по обращениям через ТМК, наблюдение и консультация отдельных больных в регионах, помощь в написании текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tatchenko, V.K. — conclusions on requests via telemedicine consultation (TMK), data processing, text preparation, approval of the manuscript for publication; Bakradze, M.D. — conclusions on requests through TMK, data processing; Chashchina, I.L. — conclusions on requests through TMC, observation and consultation of individual patients in the regions, assistance in writing 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.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациента.
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patient.

Об авторах / About the authors

Таточенко Владимир Кириллович / Tatchenko, V.K. — д. м. н., профессор, главный специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6025-9389. <https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>. E-mail: tatovk@yandex.ru

Бакрадзе Майя Джамаловна / Bakradze, M.J. — д. м. н., заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9552-3737. <https://orcid.org/0000-0001-6474-6766>. E-mail: bakradze.md@yandex.ru

Чашчина Ирина Леонидовна / Chashchina, I.L. — врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6874-7103. E-mail: irinchashchina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации. М.; 2022. Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Pneumonia (community acquired): clinical guidelines. Moscow; 2022. (in Russian).
2. Герпе Н.А., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г. и др. Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство. М.; 2020. Gerpe N.A., Kozlova L.V., Kondurina E.G. et al. Community-acquired pneumonia in children: clinical guidelines. Moscow; 2020. (in Russian).
3. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией. Педиатрическая фармакология. 2023;20(1):17–41. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S. et al. Modern approaches at the management of children with community-acquired pneumonia. Pediatric pharmacology. 2023;20(1):17–41. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v20i1.2534
4. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Педиатру на каждый день — 2022. Лихорадки. Справочник по диагностике и лечению. М.; 2022. Tatchenko V.K., Bakradze M.D. Pediatrician for every day — 2022. Fever. Handbook of diagnosis and treatment. Moscow; 2022. (in Russian).
5. Российская ассоциация детских хирургов. Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей: клинические рекомендации. М.; 2018. Russian Association of Pediatric Surgeons. Acute purulent destructive pneumonia in children: clinical recommendations. Moscow; 2018. (in Russian).
6. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Вершинин Г.С., Бабаян А.Р. Телемедицинские консультации в педиатрии — структура и анализ. Доктор.Ру. 2023;22(3):7–14. Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Vershinin G.S., Babayan A.R. Telemedicine consultations in pediatrics — the structure and analysis. Doctor.Ru. 2023;22(3):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-7-14
7. ВОЗ. Оказание стационарной помощи детям: руководство по лечению наиболее распространенных болезней у детей. Женева; 2013. WHO. Providing hospital care for children: a guide to the treatment of the most common diseases in children. Geneva; 2013.
8. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В., Гитинов Ш.А. и др. Облитерирующий бронхолит в исходе коревой пневмонии у ребенка раннего возраста. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013;5(2):41–46. Ovsyannikov D.Yu., Pushko L.V., Gitinov Sh.A. et al. Obliterating bronchiolitis as an outcome of early measles pneumonia in a male infant. Diagnostic issues in pediatrics. 2013;5(2):41–46. (in Russian).
9. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области). Педиатрическая фармакология. 2017;14(4):229–241. Kulichenko T.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. The influence of quality assurance and supportive supervision on the quality of medical care in children's hospitals of the municipal level of the Rostov region. Pediatric pharmacology. 2017;14(4):229–241. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v14i4.1754
10. Таточенко В.К. Щадящие методы терапии осложненных внебольничных пневмоний. Доктор.Ру. 2022;21(3):6–11. Tatchenko V.K. Pain-sparing therapy methods of complicated community acquired pneumonia in children. Doctor.Ru. 2022;21(3):6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-6-11
11. Waight P.A., Andrews N.J., Ladhani S.N. et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect. Dis. 2015;15(5):535–543. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7
12. Kaplan S.L., Barson W.J., Lin P.L. et al. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals; 2014–2017. Pediatrics. 2019;144(3):e20190567. DOI: 10.1542/peds.2019-0567
13. Tan T.Q. What's new in pediatric vaccines. Contemporary PEDS J. 2023;40(9):28–29.
14. Tagarro A., Otheo E., Baquero-Artigao F. et al. Dexamethasone for parapneumonic pleural effusion: a randomized, doubleblind, clinical trial. J. Pediatr. 2017;185:117–123. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.043

Поступила / Received: 07.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2024

Реабилитационный диагноз у недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы на основе Международной классификации функционирования

Д.Л. Нефедьева ✉, Р.А. Бодрова

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Определение основных категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, составляющих реабилитационный диагноз у недоношенного ребенка с перинатальным поражением нервной системы.

Основные положения. Одной из актуальных задач в формировании единого подхода к реабилитации и абилитации недоношенных детей при переводе их с первого или второго этапа реабилитации является оценка реабилитационного статуса ребенка и установление реабилитационного диагноза. Для этой цели была использована Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. В перечень изучаемых доменов вошли структуры нервной системы, зрение и связанные с ним функции, слух и вестибулярные функции, нейромышечные, скелетные, связанные с движением, с пищеварительной системой и метаболизмом функции, мобильность ребенка, факторы среды. В статье приведено описание клинического случая пациента в возрасте 9,5 месяца, родившегося на 30-й неделе гестации и поступившего на курс реабилитации в условиях дневного стационара с задержкой развития двигательных функций. После установления реабилитационного диагноза у младенца определен средний реабилитационный потенциал и по результатам реабилитации — благоприятный реабилитационный прогноз. Положительный эффект реабилитационных мероприятий был связан с появлением новых навыков и улучшением в реабилитационном статусе ребенка.

Заключение. С помощью формулирования реабилитационного диагноза оценивается ситуация пациента в текущий момент времени, что позволяет установить цели реабилитации, сформировать мультидисциплинарную реабилитационную команду, обосновать применение методов реабилитации и оценить результат реабилитационных интервенций.

Ключевые слова: недоношенные дети, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, Международная классификация функционирования, нервно-психическое развитие.

Для цитирования: Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А. Реабилитационный диагноз у недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы на основе Международной классификации функционирования. Доктор.Ру. 2024;23(3):86–92. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-86-92

Rehabilitation Diagnosis in Premature Infants with Perinatal Nervous System Pathology Based on the International Classification of Functioning

D.L. Nefedeva ✉, R.A. Bodrova

Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11 Mushtary Str., Kazan, Russian Federation 420012

ABSTRACT

Aim. To determine the main categories of the International Classification of Functioning, Disability and Health that constitute a rehabilitation diagnosis in a premature infant with perinatal lesions of the nervous system.

Key points. One of the urgent tasks in the formation of a unified approach to the rehabilitation and habilitation of premature babies when they are transferred from the first or second stage of rehabilitation is to assess the child's rehabilitation status and establish a rehabilitation diagnosis. For this purpose, we used the International Classification of Functioning, Disabilities and Health. Studied domains include nervous system structures; vision and related functions; hearing and vestibular functions; neuromuscular and movement-related functions; skeletal, digestive, and metabolic functions; child mobility; and environmental factors. The article describes a clinical case of a 9.5-month-old patient, born at 30 weeks' gestation, who was admitted to a rehabilitation course at a day hospital with a complaint of delayed motor development. After establishing the rehabilitation diagnosis, the infant's average rehabilitation potential was determined and a favourable rehabilitation prognosis was predicted on the basis of the rehabilitation results. The positive effect of the rehabilitation activities was associated with the emergence of new skills and improvement in the rehabilitation status of the child.

Conclusion. Formulating a rehabilitation diagnosis involves assessing the patient's current situation, which makes it possible to set rehabilitation goals, form a multidisciplinary rehabilitation team, justify the use of rehabilitation methods and evaluate the outcome of rehabilitation interventions.

Keywords: premature children, rehabilitation diagnosis, rehabilitation potential, International Classification of Functioning, psychological development.

For citation: Nefedeva D.L., Bodrova R.A. Rehabilitation diagnosis in premature infants with perinatal nervous system pathology based on the International Classification of Functioning. Doctor.Ru. 2024;23(3):86–92. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-86-92

✉ Нефедьева Дарья Леонидовна / Nefedeva, D.L. — E-mail: dln-2006@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Основным инструментом описания состояния здоровья ребенка, планирования реабилитационных интервенций и оценки эффективности реабилитации является Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ)¹. Классификация позволяет сравнивать различные аспекты здоровья по единой шкале и упрощает коммуникацию членов мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК). В настоящее время создаются базовые наборы МКФ по нозологическому принципу, но для детей с перинатальной патологией нервной системы такие шаблоны не разрабатывались.

С учетом увеличения количества детей, рожденных недоношенными, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также высокой неонатальной заболеваемости у таких младенцев необходимость системного подхода при планировании реабилитации с установлением реабилитационного диагноза весьма актуальна.

Реабилитационный диагноз в категориях МКФ наилучшим образом описывает ситуацию пациента и позволяет правильно сформулировать реабилитационные цели, основываясь на актуальных для конкретного ребенка и его семьи задачах, составлять план реабилитации, оценивать прогноз и эффективность реабилитационных мероприятий. Цель статьи — определение основных категорий МКФ, составляющих реабилитационный диагноз у недоношенного ребенка с перинатальным поражением нервной системы.

После рождения недоношенные дети сталкиваются с большим количеством проблем, связанных как с непо-

средственным поражением незрелых органов и систем, так и с адаптацией к внешней среде. Чаще всего диагностируются патология центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств, различные дефицитные состояния (анемии, тромбоцитопении и др.), эндокринные нарушения, патология желудочно-кишечного тракта, задержка внутриутробного развития и др. [1].

При этом среди недоношенных детей высока распространенность инвалидизации, структуру которой формируют преимущественно двигательные и когнитивные расстройства. Их морфологической основой становятся преимущественно гипоксически-ишемические и геморрагические поражения головного мозга, а также патология сенсорных систем [1]. Так, у глубоко недоношенных пациентов детский церебральный паралич диагностируется в 25% наблюдений, в 6% — патология зрения, в 9% — слуха, в 28–32% — умственная отсталость [2].

Кроме того, у недоношенных детей в первые месяцы и годы жизни часто наблюдается задержка развития моторных, сенсорных, коммуникативных и высших корковых функций даже при отсутствии грубой инвалидизирующей патологии [3, 4]. Соответственно, для понимания целостной картины здоровья пациента должны учитываться онтогенетические аспекты развития основных функциональных систем.

Для оценки здоровья недоношенного ребенка в категориях МКФ необходимы клиническое и инструментальное обследования, применение специальных тестов и шкал [5–9]. В *таблице 1* представлены тесты и шкалы для оценки категорий МКФ в разные возрастные периоды.

Таблица 1. Тесты и шкалы, применяемые для описания категорий Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья в раннем детском возрасте
Table 1. Assessments and scales used for the description of some categories from the International Classification of Functioning, Disability and Health for children

Категория	Возраст	Тесты, шкалы, инструментальные исследования
<i>Структуры</i>		
s110 Структуры головного мозга	С 0 месяцев до 1 года	Нейросонография
	С 0 месяцев	Рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)
s7 Структуры, связанные с движением (кости, суставы, мышцы)	С 0 месяцев	Рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование, денситометрия, РКТ, МРТ
<i>Функции</i>		
b210 Функции зрения	С 1 месяца	Классификация ретинопатии, шкала психомоторного развития Гриффитс, шкала оценки нервно-психического развития Сквицова, группы развития (оценка эпикризных сроков), зрительно вызванные потенциалы
	С 1,5–2 лет	Оценка остроты зрения, Система классификации зрительных функций (Visual Function Classification Scale)
b230 Функции слуха	С 0 месяцев	Данные аудиометрии, слуховые вызванные потенциалы, шкала психомоторного развития Гриффитс, шкала оценки нервно-психического развития Сквицова, группы развития (оценка эпикризных сроков)
	С 1–1,5 года	Классификация тугоухости
b117 Интеллектуальные функции	С 1 месяца	Шкала оценки нервно-психического развития Сквицова, группы развития (оценка эпикризных сроков)
	С 3 лет	Нейропсихологическая диагностика
	С 4 лет	Тест Векслера

¹ International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; 2001.

Категория	Возраст	Тесты, шкалы, инструментальные исследования
b1670 Восприятие языка	С 0 месяцев С 8 месяцев	Шкала психомоторного развития Гриффитс, шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков), дефектологическая оценка развития МакАртуровский тест коммуникативного развития детей раннего возраста (The MacArthur Communicative Development Inventory), адаптированный для русскоговорящих
b1671 Выражение посредством языка	С 0 месяцев С 8 месяцев	Шкала психомоторного развития Гриффитс, шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков), дефектологическая оценка развития МакАртуровский тест коммуникативного развития детей раннего возраста (The MacArthur Communicative Development Inventory), адаптированный для русскоговорящих
b152 Функции эмоций	С 0 месяцев С 16 месяцев С 3 лет	Шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков) Тест М-CHAT (аутистический спектр) Нейропсихологическая диагностика
b735 Функция мышечного тонуса	С 0 месяцев	Модифицированная шкала спастичности Эшворта, шкала спастичности Тардые
b730 Функция мышечной силы	С 0 месяцев	Шкала Комитета медицинских исследований
b755 Функции произвольных двигательных реакций	С 0 месяцев	Клинический осмотр, Шкала оценки психомоторного развития детей (Л.Т. Журбы и Л.Е. Мастюковой), шкала оценки способности поддерживать позу Норин Хээр (Noreen Hare)
b235 Вестибулярные функции	С 2–3 лет С 5 лет	Клинический осмотр, стабилметрия Шкала равновесия Берга (Berg Balance Scale), Детская шкала равновесия (Pediatric Balance Scale)
b280 Ощущение боли	С 0 месяцев	Визуальная аналоговая шкала
b530 Функция сохранения массы тела	С 0 месяцев	Клинический осмотр, весовой контроль, центильные таблицы определения массы тела
b440 Функция дыхания	С 0 месяцев	Клинический осмотр
b510 Функция приема нутриентов	С 0 месяцев С 3–4 лет	Клинический осмотр, сбор анамнеза и жалоб, видеофлюороскопия Трехглотковый тест, Система классификации способности есть и пить у детей с церебральным параличом (System Classify the Eating and Drinking Ability of People with Cerebral Palsy)
<i>Активность и участие</i>		
d410 Изменение позы тела	С 0 месяцев	Клинический статус, шкала оценки способности поддерживать позу Норин Хээр (Noreen Hare)
d420 Перемещение тела	С 3 месяцев С 2 лет	Клинический статус, шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков), шкала психомоторного развития Гриффитс Оценка по шкале больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System)
d440 Использование точных движений кисти	С 0 месяцев С 12 месяцев С 4–5 лет	Клинический статус, шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков), шкала психомоторного развития Гриффитс Система классификации мануальных способностей для детей от 1 до 4 лет (Manual Ability Classification System mini) Критерии оценки двуручной мелкой моторики по шкале Bimanual Fine Motor Function
d450 Ходьба	С 12 месяцев С 4–5 лет	Клинический осмотр, шкала оценки нервно-психического развития Скворцова, группы развития (оценка эпикризных сроков) Шкала клинического наблюдения ходьбы (Observational Gait Scale)
d5 Самообслуживание	С 4–5 лет	Канадская система оценки выполнения деятельности, Шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure)

Категория	Возраст	Тесты, шкалы, инструментальные исследования
Факторы окружающей среды		
e115 Изделия и технологии для личного пользования	С 0 месяцев	Оценка наличия барьеров и облегчающих факторов
e310 Семья и ближайшие родственники	С 0 месяцев	Оценка семейной ситуации и комплаенса

МРК должна включать ряд специалистов: врача-невролога (или врача физической и реабилитационной медицины), педиатра, врача по лечебной физкультуре и спортивной медицине, физиотерапевта, инструктора-методиста по лечебной физкультуре (физического терапевта), психолога, дефектолога и эрготерапевта. При необходимости в состав МРК могут быть включены узкие специалисты: сурдолог, офтальмолог, пульмонолог и др. — в связи с большим спектром проблем, выявляемых у недоношенного ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В качестве примера приведем случай использования МКФ для описания статуса ребенка А., поступившего на третий этап реабилитации.

На момент поступления в амбулаторное отделение медицинской реабилитации ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан ребенку было 9,5 месяца (скорректированный по сроку гестации возраст — 7,5 месяца). У него отмечалась задержка развития двигательных функций: он не переворачивался с живота на спину, не ползал по-пластунски, не удерживал позу сидя. Мог переворачиваться на живот с 8 месяцев паспортного возраста. Предмет захватывал, но не перекладывал из руки в руку. Отсутствовала реакция на имя.

Ребенок рожден от восьмой беременности. Беременность протекала с угрозой прерывания в первом и втором триместрах, на 26-й неделе диагностирована частичная отслойка плаценты. Роды третьи путем операции на 30-й неделе гестации. Масса тела при рождении — 1200 г, оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 3 балла, на 5-й минуте — 4 балла.

Ребенок находился на искусственной вентиляции легких 5 дней в отделении реанимации новорожденных, затем был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: *Церебральная ишемия II степени, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени с формированием перивентрикулярной лейкомаляции в темных областях; вегето-висцеральные нарушения, диффузная мышечная гипотония, синдром угнетения. Ретинопатия недоношенных III степени. Лазерокоагуляция сетчатки. Пневмония. Дыхательная недостаточность II. Анемия недоношенных тяжелой степени. Двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.*

В возрасте 3 месяцев младенца выписали домой, в возрасте 6 месяцев он прошел курс реабилитации в круглосуточном стационаре. Живет в полной семье, условия проживания удовлетворительные.

На момент поступления в амбулаторное отделение реабилитации в соматическом статусе отмечались систолический шум над легочной артерией, дефицит массы тела. В неврологическом статусе выявлены сходящееся альтернирующее косоглазие справа и слева, активный лепет, сила в руках — 4 балла, в ногах — 3 балла, проприоцептивные рефлексы высокие, равные с обеих сторон, патологические стопные знаки (вызывались рефлексы Россолимо, Бабинского, Пуссена).

Тракция за ручки снижена, тонус нарастал при вертикализации, опора на носочки. По данным нейросонографии, имела место вентрикуломегалия. По данным электроэнцефалографии, дезорганизация корковой ритмики; эпилептиформная патологическая активность отсутствовали. Согласно результатам дообследования у сурдолога, слуховая функция не нарушена.

По шкале Гриффитс моторика оценена на 15 баллов, социальная адаптация — на 13 баллов, слух и речь — 8 баллов, «глаза и руки» — 11 баллов, способность к игре — 7 баллов, всего 54 балла. По шкале И.А. Сковцова крупная моторика соответствовала 5,5 месяцам, мелкая моторика — 5 месяцам, зрительное восприятие — 7 месяцам, слух — 5 месяцам, импрессивная речь — 5 месяцам, экспрессивная речь — 5,5 месяцам, интеллект — 5 месяцам, коммуникация — 5,5 месяцам жизни. Ребенок был отнесен к III группе развития. По центильным таблицам выявлен дефицит массы тела в пределах ± 1 SD (25–75-й центили).

Выставлен клинический диагноз: *Последствия перинатального гипоксически-геморрагического поражения головного мозга, синдром двигательных нарушений (функциональный диагноз — спастический тетрапарез средней степени тяжести), постгеморрагическая гидроцефалия в стадии компенсации. Бронхолегочная дисплазия средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 0. Дефект межпредсердной перегородки вторичный. Периферическая хориоретинодистрофия с обеих сторон. Альтернирующее сходящееся косоглазие.*

Для постановки реабилитационного диагноза оценивалась степень нарушений структур, функций, активности и участия, а также факторов внешней среды в категориях МКФ (табл. 2). Определение степени нарушения структур включало анализ данных нейросонографии головного мозга, при которой выявлено расширение боковых желудочков мозга, что соответствует коду s110.373, где первый определитель описывает выраженность нарушений (3 — умеренные нарушения), второй определитель — характер нарушений (7 — качественные изменения структуры, включая задержку жидкости с обеих сторон), третий определитель — локализацию нарушений (3 — с обеих сторон).

Оценка нарушения функции мышечного тонуса включала анализ данных шкалы Эшворта: значительное повышение тонуса и затруднения в проведении пассивных движений (3 балла в руках, 4 балла в ногах) соответствовало тяжелым нарушениям функции мышечного тонуса по МКФ (60 и 80%). По Шкале Комитета медицинских исследований снижение мышечной силы составило 3 балла (умеренные нарушения по МКФ — 40%).

При этом у ребенка наблюдался слабый произвольный контроль двигательных функций — он не переворачивался с живота на спину, не ползал по-пластунски, не сидел при пассивно приданной позе, не манипулировал предметом (была снижена способность использовать точные движения кисти, однако младенец осуществлял захват самостоятельно и при посторонней помощи мог перекладывать предмет из руки в руку, по шкале Гриффитс он имел 11 баллов

Таблица 2. Реабилитационный диагноз пациента с перинатальным поражением головного мозга
Table 2. Rehabilitation diagnosis of a patient with perinatal brain injury

Код	Категория	Определитель до начала реабилитации	Участник междисциплинарной реабилитационной команды	Определитель после курса реабилитации
<i>Структуры</i>				
s110	Структуры головного мозга	373	Врач-невролог (врач физической и реабилитационной медицины)	373
<i>Функции</i>				
b735	Функция мышечного тонуса	3	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт)	2
b730	Функция мышечной силы	2	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт), физиотерапевт	1
b760	Контроль произвольных двигательных функций	1	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт)	0
b118	Интеллектуальные функции	2	Дефектолог	1
b1680	Восприятие языка	2	Дефектолог	0
b1681	Выражение языка	2	Дефектолог	0
b530	Функции сохранения массы тела	1	Педиатр	1
<i>Активность и участие</i>				
d4100	Изменение позы в положении лежа	02	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт)	00
d4153	Нахождение в положении сидя	04	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт)	02
d420	Перемещение тела	04	Инструктор-методист по лечебной физкультуре (физический терапевт)	00
d440	Использование точных движений кисти	12	Дефектолог (эрготерапевт)	01
d3100	Реакция на человеческий голос	22	Психолог	00
<i>Факторы среды</i>				
e310	Семья	.2	Психолог	+1

по модулю «глаза и руки»), что соответствовало умеренным нарушениям по МКФ (45%).

В категориях d420 и d4153 (перемещение тела и нахождение в положении сидя) в определителе реализации отсутствовали нарушения, поскольку на руках взрослого ребенок мог перемещаться и сидеть, но у него были абсолютные нарушения потенциальной способности передвигаться и удерживать позу сидя на данном возрастном этапе. Младенец не мог переворачиваться с живота на спину, в связи с чем оценка в категории d4100 (изменение тела в положении лежа) показала умеренные нарушения по МКФ (выполнение навыка по возрастной норме на 40%).

По шкале Норин Хэер постуральная компетентность составила 19 баллов (легкие нарушения по МКФ — 21%). Задержка развития на 2 эпикризных срока, определяемая по шкале И.А. Сковорцова по показателям интеллектуальной функции, экспрессивной и импрессивной речи, соответствовала умеренным нарушениям по МКФ (40%). Отсутствие реакции на имя при наличии реакции на звуки, оценки по шкале И.А. Сковорцова (отставание на 2 эпикризных срока) и шкале Гриффитс (40%) соответствовали умеренным затруднениям по МКФ. Кроме того, у мамы ребенка выявлена высокая степень тревоги

по шкале тревоги Спилбергера (ситуативная тревога — 45 баллов, тревога как свойство личности — 47 баллов).

Из вышеизложенного следует, что крайне важно наличие в МРК инструктора-методиста по лечебной физкультуре, или физического терапевта, который осуществляет правильное позиционирование ребенка, обучение двигательным навыкам (целенаправленные тренировки), использует нейроразвивающие методики кинезиотерапии. Дефектолог обучает движениям кисти руки, проводит занятия на развитие речи и интеллекта, применяя материалы Монтессори. Обучение коммуникации, занятия по сенсорной интеграции проводятся психологом для появления четкой реакции на человеческий голос. Кроме того, работа психолога ориентирована на нормализацию внутрисемейной ситуации и снижение уровня тревоги у матери.

У ребенка был оценен реабилитационный потенциал. По совокупности критериев (отставание в среднем на 2 эпикризных срока по показателям крупной и мелкой моторики, слуха, импрессивной и экспрессивной речи, интеллекта и коммуникации, наличие дефицита массы тела, изменений при нейросонографии) установлен средний реабилитационный потенциал².

² Бодрова Р.А., Нефедьева Д.Л. Способ определения реабилитационного потенциала детей раннего возраста с перинатальным поражением головного мозга. Патент на изобретение RU 2782296. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 25.10.2022 г.

По результатам оценки реабилитационного статуса сформулированы реабилитационные цели: ребенок будет вступать в коммуникацию два раза из трех, начнет переворачиваться с живота на спину, перемещаться по-пластунски, перекладывать предмет из руки в руку, удерживать позу сидя при поддержке.

В индивидуальный план медицинской реабилитации вошли следующие процедуры: кинезиотерапия по Войту, индивидуальные занятия лечебной физкультурой, массаж, целеориентированные тренировки, постуральный менеджмент, занятия Монтессори, стимуляция слухо-ориентировочных реакций, зрительно-моторной координации, сенсорная интеграция, обучение коммуникации и коррекция питания, а также работа психолога с мамой ребенка.

Эффективность реабилитационных мероприятий определяли на 7-й день и при выписке. Оценка достижения цели реализации реабилитационного плана по динамике рассчитанного среднего определителя до и после реабилитации составила 1,5 (табл. 2), что соответствует хорошему результату³. Оценка по шкалам выявила улучшение мышечного тонуса по шкале Эшворт до 2 баллов, мышечной силы — до 2 баллов, улучшилась тракция за ручки, при вертикализации ребенок стал вставать на полную стопу. Наблюдалось и повышение постуральной компетентности до 23 баллов по шкале Норин Хэер.

По шкале Гриффитс моторика оценена на 17 баллов, социальная адаптация — на 14 баллов, слух и речь — 13 баллов, «глаза и руки» — 14 баллов, способность к игре — 10 баллов, всего 68 баллов.

По шкале И.А. Скворцова крупная моторика соответствовала 7 месяцам, мелкая моторика — 5,5 месяцам, зрительное восприятие — 7 месяцам, слух — 6 месяцам, импрессивная речь — 7 месяцам, экспрессивная речь — 7 месяцам, интеллект — 6 месяцам, коммуникация — 6 месяцам жизни.

Уменьшился уровень ситуативной тревоги у мамы по шкале Спилбергера до 38 баллов.

С учетом динамики реабилитационного статуса у ребенка установлен благоприятный реабилитационный прогноз. Поставлена долгосрочная цель реабилитации: младенец будет садиться и сидеть самостоятельно. Рекомендации

на дом включали ежедневную гимнастику, постуральный менеджмент, вертикализацию, коррекцию питания и контроль массы тела, а также рекомендации дефектолога — разговаривать с ребенком, трогать и брать предметы, различные по тактильным ощущениям, называть предметы, использовать ложку при кормлении.

При повторном исследовании реабилитационного статуса на момент выписки ребенка наблюдалась позитивная динамика. Увеличилась мышечная сила в конечностях до 4 баллов и уменьшилась выраженность спастичности, улучшился контроль произвольных двигательных функций: появилась опора на полную стопу при вертикализации, ребенок начал удерживать позу сидя, активно переворачиваться, появились попытки ползания по-пластунски. В то же время легкий тетрапарез сохранялся, и двигательная активность ребенка в целом была снижена.

Маму обучили постуральному менеджменту — мероприятиям, направленным на оптимизацию позы младенца, что в дальнейшем снижает риск постуральных деформаций. Кроме того, в результате работы психолога уменьшился уровень материнской тревоги, которая являлась одной из причин гиперопеки: ребенок почти постоянно находился на руках у матери. Изменения в ее эмоциональном статусе позволили лучше адаптировать его в окружающем пространстве.

Существенным достижением стало улучшение коммуникации: ребенок начал отзываться на имя два раза из трех, увеличилось количество вокализаций, появились новые звуки в лепете. С помощью шкал проведен системный анализ его состояния, показавший значительное улучшение, в среднем на 1 эпикризный срок, по показателям крупной моторики, слуха, импрессивной и экспрессивной речи, интеллекта и коммуникации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение МКФ для планирования реабилитации позволяет сформировать МРК, определить реабилитационный потенциал, сформулировать реабилитационный диагноз, своевременно выставить реабилитационные цели и оценить эффективность проведенных мероприятий.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Нефедьева Д.Л. — разработка концепции публикации, выбор пациента для описания клинического случая, анализ литературных данных; Бодрова Р.А. — 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: Nefedeva, D.L. — development of the concept of publication, selection of a patient to describe a clinical case, analysis of literary data; Bodrova, R.A. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Нефедьева Дарья Леонидовна / Nefedeva, D.L. — к. м. н., доцент кафедры реабилитологии и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 8088-2744. <https://orcid.org/0000-0002-0609-3178>. E-mail: dln-2006@yandex.ru

Бодрова Резеда Ахметовна / Bodrova, R.A. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой реабилитологии и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-5698. <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>. E-mail: Rezeda.Bodrova@tatar.ru

³ Реабилитация инвалидов. Оценка результатов реабилитационных услуг. Основные положения. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57960-2017 (утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 17.11.2017 N 1778-ст).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., Фёдорова Л.А. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 408 с. Palchik A.B., Ponyatishin A.E., Fedorova L.A. Neurology of premature babies. M.: MEDpress-inform; 2021. 408 p. (in Russian)
2. Zelkowitz P., Minde K. Premature babies. In: Benson J.B., ed. Encyclopedia of infant and early childhood development. 2nd ed. Elsevier; 2020: 578–87.
3. Iwata O., Iwata S., Lin Y.C., Kato S. et al. Promoting sound development of preterm infants in the name of developmental neuroscience: beyond advanced life support and neuroprotection. *Pediatr. Neonatol.* 2021;62(suppl.1):S10–15. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.11.006
4. Jois R.S. Understanding long-term neurodevelopmental outcomes of very and extremely preterm infants: a clinical review. *Aust. J. Gen. Pract.* 2019;48(1–2):26–32. DOI: 10.31128/AJGP-04-18-4545
5. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Практическая медицина; 2018. 696 с. Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. M.: Practical medicine; 2018. 696 p. (in Russian)
6. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлёва Л.Н. Шкалы оценки психомоторного развития детей: современный взгляд на проблему раннего детского возраста. Охрана материнства и детства. 2012;2(20):113–8. Kosenkova E.G., Lysenko I.M., Barkun G.K., Zhuravleva L.N. Scoring system of the assessment of neurological development in children: modern view on this problem. *Protection of Motherhood and Childhood.* 2012;2(20):113–8. (in Russian)
7. Клочкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 258 с. Klochkova O.A., Kurenkov A.L. Botulinum therapy for cerebral palsy. M.: MEDpress-inform; 2020. 248 p. (in Russian)
8. Скворцов И.А. Иллюстрированная неврология развития. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 352 с. Skvortsov I.A. Illustrated neurology of development. M.: MEDpress-inform; 2014. 352 p. (in Russian)
9. Шайтор В.М., Емельянов В.Д. Диспраксия у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 112 с. Shaitor V.M., Emelyanov V.D. Dyspraxia in children. M.: GEOTAR-Media; 2017. 112 p. (in Russian) 

Поступила / Received: 05.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.10.2023

Рожистое воспаление у детей в практике педиатра

Е.В. Стрига¹✉, О.В. Зайцева¹, Т.И. Рычкова¹, С.А. Дубин², О.Е. Благих², Т.Ю. Беляева²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ; Россия, г. Москва

²ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клинический случай нетипичного рожистого воспаления, осложненного аллергической реакцией, у ребенка 10 лет.

Основные положения. Рожистое воспаление является актуальной медико-социальной проблемой, и, несмотря на успехи антибактериальной терапии, его частота не имеет тенденции к снижению. Рожа относится к группе пиодермий и занимает ведущее место в структуре гнойно-септических заболеваний. Основным этиологическим фактором рожистого воспаления принято считать *Streptococcus* группы А. Однако неэффективность традиционных схем антибактериальной терапии говорит в пользу полиэтиологичности данного заболевания и требует большого внимания в выборе стартового препарата. У детей чаще встречается эритематозно-буллезная форма, которая может потребовать дифференциальной диагностики не только с инфекционными заболеваниями, но и с рядом аллергических болезней с назначением десенсибилизирующей терапии. Рассмотрен клинический случай нетипичного течения рожи в области правой половины лица, осложненной аллергической реакцией, у девочки 10 лет. Продемонстрированы неэффективность стартовой антибактериальной терапии, ее коррекция на основании клинической картины, учитывая отрицательные результаты лабораторного исследования.

Заключение. Рожистое воспаление у детей с отягощенным преморбидным фоном, особенно с нетипичными формами, требует большого внимания со стороны врачей, так как в этих случаях при неэффективности терапии может быть повышен риск осложнений.

Ключевые слова: рожистое воспаление, дети, детская челюстно-лицевая хирургия, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

Для цитирования: Стрига Е.В., Зайцева О.В., Рычкова Т.И., Дубин С.А., Благих О.Е., Беляева Т.Ю. Рожистое воспаление у детей в практике педиатра. Доктор.Ру. 2024;23(3):93–96. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-93-96

Erysipelas in Children in Pediatric Practice

E.V. Striga¹✉, O.V. Zaitseva¹, T.I. Rychkova¹, S.A. Dubin², O.E. Blagikh², T.Yu. Belyaeva²

¹Russian University of Medicine; 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russian Federation 127006

²Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya Str., Moscow, Russian Federation 107014

ABSTRACT

Aim. To present a clinical case of atypical erysipelas, complicated by an allergic reaction, in a 10-year-old child.

Key points. Erysipelas is an urgent medical and social problem, and, despite the success of antibacterial therapy, its frequency does not tend to decrease. Erysipelas belongs to the group of pyoderma and occupies a leading place in the structure of purulent-septic diseases. The main etiological factor of erysipelas is considered to be group A *Streptococcus*. However, the ineffectiveness of traditional antibacterial therapy regimens speaks in favor of the polyetiological nature of this disease and requires great attention in choosing the starting drug. In children, the erythematous-bullous form is more common, which may require differential diagnosis not only with infectious diseases, but also with a number of allergic diseases with the prescription of desensitizing therapy. The article examines a clinical case of an atypical course of erysipelas in the area of the right half of the face, complicated by an allergic reaction in a 10-year-old girl. The ineffectiveness of initial antibacterial therapy and its correction based on the clinical picture, taking into account the negative results of laboratory tests, have been demonstrated.

Conclusion. Erysipelas in children with a burdened premorbid background, especially with atypical forms, requires great attention from doctors, since in these cases, if therapy is ineffective, the risk of complications may be increased.

Keywords: erysipelas, children, pediatric maxillofacial surgery, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

For citation: Striga E.V., Zaitseva O.V., Rychkova T.I., Dubin S.A., Blagikh O.E., Belyaeva T.Yu. Erysipelas in children in pediatric practice. Doctor.Ru. 2024;23(3):93–96. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-93-96

Симптомокомплекс рожистого воспаления (англ. erysipelas; РВ) известен давно и был описан еще Гиппократом (V в. до н.э.) и Авиценной (980–1037 гг.). Однако, несмотря на значительные успехи антибактериальной терапии, РВ остается медико-социальной проблемой, а частота ее встречаемости в различных регионах России составляет от 5–6 до 20 случаев на 10 тыс. населения. РВ встречается во всех возрастных группах, однако дети болеют реже [1].

РВ как нозологическая форма относится к группе пиодермий. Это инфекционная болезнь человека, вызываемая

стрептококком группы А (не менее 70% всех случаев), протекающая в первичной (острая) или рецидивирующей (хроническая) формах, характеризуется развитием выраженных симптомов интоксикации и очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи (реже слизистых оболочек) [2, 3]. Многие исследователи рассматривают РВ как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого могут участвовать микроорганизмы различных родов и семейств бактерий (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные *Staphylococcus* spp., *Streptococcus dysgalactiae*,

✉ Стрига Елена Владимировна / Striga, E.V. — E-mail: elenastriga@yandex.ru

Streptococcus pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas* spp., *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Proteus morganii*) [4, 5]. В 20–50% случаев это микст-инфекция, сочетание гемолитического стрептококка группы А (*S. pyogenes*) и *S. aureus* [2].

Клиническая картина и степень тяжести течения РВ зависят от количества патогенных микроорганизмов, вирулентности штамма, ассоциаций микроорганизмов и, как следствие, дисбиоза кожи, приводящего к повреждению барьерной функции, в результате чего возбудитель размножается и накапливается в дерме, развиваются бактериемия и токсемия. Местные изменения в очаге воспаления имеют инфекционно-аллергический характер с участием иммунокомплексного процесса, могут активировать компенсаторные механизмы организма [2, 3, 5, 6].

При РВ наблюдаются различные клинические формы воспаления: эритематозная, буллезная, флегмонозная (расплавление только подкожно-жировой клетчатки) и гангренозная, которая сопровождается развитием гангрены подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц [1–3, 6]. У детей наиболее часто встречается эритематозная форма РВ, которая локализуется преимущественно в области щек, периорбитальной области, головы, шеи, реже в паховой области и конечностях. Эта форма наблюдается при первичной форме болезни и редко имеет рецидивирующее течение.

Диагностика РВ прежде всего основана на обнаружении характерного клинического симптомокомплекса: острое начало болезни с выраженными симптомами интоксикации; локализация местного воспалительного процесса на лице и нижних конечностях; развитие типичных местных проявлений с характерной эритемой, возможным местным геморрагическим синдромом; отсутствие выраженных болей в очаге воспаления в покое; развитие регионарного лимфаденита [1, 2]. В дебюте РВ характерны изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, нейтрофилез и умеренное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), повышение титра антистрептолизина-О и других противострептококковых антител (антистрептогиалуронидазы, антидеоксирибонуклеазы Б, антистрептокиназы и др.). Бактериологические, серологические, молекулярно-биологические методы исследования имеют второстепенное значение в рутинной диагностике РВ [1, 3].

Дифференциальный диагноз эритематозной формы РВ у детей следует проводить с буллезным импетиго, эксфолиативным дерматитом Риттера фон Риттерсхайна (синдром SSSS), панникулитом, узловатой эритемой; эритематозно-буллезную — с везикулезно-буллезными дерматозами различной этиологии (аллергический дерматит, экзема, опоясывающий лишай и др.) [5].

Учитывая склонность к быстрому распространению и генерализации воспалительного процесса с возможным развитием осложнений, наличие сопутствующей патологии является показанием для госпитализации пациентов детского возраста в стационар.

Лечение РВ у детей включает антибактериальную (полусинтетические пенициллины, в том числе «защищенные» пенициллины, цефалоспорины II и III поколений, макролиды, в тяжелых случаях карбапенемы), десенсибилизирующую, дезинтоксикационную и местную терапию. При буллезно-геморрагическом РВ, тяжелом течении, а также осложнениях (абсцесс, флегмона и др.) оправданно назначение комбинированной антибактериальной терапии (без использования β-лактамов). Выбор препарата и способа его введения зави-

сит от индивидуальной переносимости, чувствительности возбудителя и условий лечения. Курс лечения в среднем составляет 7–10 дней, может быть пролонгирован до 14 дней в зависимости от состояния пациента. В амбулаторных условиях при непереносимости β-лактамов антибиотиков могут быть использованы макролиды — азитромицин [1, 5, 7].

Местная терапия требуется только при буллезных формах РВ. Физиотерапия используется на всех этапах лечения по мере стихания воспалительного процесса. В остром периоде применяют ультрафиолетовое облучение средневолнового диапазона, ультравысокочастотную терапию с целью оказания противовоспалительного, обезболивающего, трофического действия. Установлена высокая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии. В настоящее время широко применяются физические факторы: общая магнитотерапия и озонотерапия [2, 5].

После РВ необходимо следить за гигиеной кожи с использованием деликатных моющих средств и эмолентов с целью восстановления защитных функций кожи и микробиома [7].

В ряде случаев РВ у детей может протекать нетипично, и вниманию специалистов представляется клинический случай РВ у девочки 10 лет, осложненного аллергической реакцией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ДКГБ св. Владимира ДЗМ поступила девочка А., 10 лет, с предварительным диагнозом: РВ в правых щечной, подглазничной областях. Ребенок госпитализирован на 4-е сутки заболевания, когда первоначально появившееся красное пятно в динамике стало увеличиваться.

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, 1-х срочных физиологических родов, родилась с массой 3580 г, ростом 52 см. Росла и развивалась по возрасту, вакцинирована согласно Национальному календарю профилактических прививок. С 2 лет наблюдается по поводу атопического дерматита. В течение последних 6 мес антибактериальных препаратов не принимала.

При поступлении в отделение девочка предъявляла жалобы на гиперемию кожи, боль, отек в правой щечной и подглазничной областях, однократный подъем температуры до 38,0°C. Травм, расчесов и/или укусов в области поражения у ребенка не было.

Самочувствие было нарушено за счет симптомов интоксикации и локальных изменений в области правой половины лица с болевым синдромом. Температура тела не повышалась. Кожные покровы бледно-розовые, проявления атопического дерматита (лентикулярные папулы плотной консистенции, покрытые орубевидными чешуйками, очаги лихенизации) в области локтевых, коленных сгибов и голеностопных суставов, сопровождающиеся зудом. Катаральных проявлений не было. Полость рта санирована. Изменений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, органов брюшной полости не выявлено. Физиологические отправления в норме.

Местно: в правой щечной и подглазничной областях гиперемия и отек кожи, края неровные, кожа горячая на ощупь, болезненность при пальпации.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины был установлен предварительный диагноз: РВ в правой щечной и подглазничной областях с вероятной этиологией *Streptococcus* группы А.

Девочка госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии. Была назначена антибактериальная терапия — цефотаксим в дозе 1 г 3 раза в день внутримышечно. Однако

в течение следующих 2 суток наблюдалось распространение поражения кожи: нарастание гиперемии, отека кожи на всю правую половину лица с переходом на левую половину лица, выраженный отек и гиперемия век обоих глаз, появление мокнутия пораженной кожи в области щек, нарастание болезненности и зуда. В области шеи, груди, боковых поверхностей туловища, предплечья и кистей рук, бедер появились мелкие пузырьки — как единичные, так и группами, которые становились вялыми пузырями с дряблой покрывкой. В области локтевых и коленных сгибов, кожи голеностопных суставов признаки атопического дерматита не усиливались. Общее состояние и самочувствие без отрицательной динамики, температура тела не повышалась, симптомы интоксикации не росли, по органам и системам — без ухудшения. Данные клинические проявления на фоне антибактериальной терапии были расценены как проявления аллергической реакции, с другой стороны, нельзя было исключить бактериальную ассоциацию, в том числе *S. aureus*.

Был добавлен антигистаминовый препарат хлоропирамин 25 мг/сут и однократно введен дексаметазон в дозе 6 мг внутримышечно. На данном этапе смены антибактериальной терапии не проводилось, очаги поражения на лице обрабатывались водорастворимым хлоргексидином с нанесением бетадина.

При поступлении в лабораторных анализах отсутствовали признаки воспаления в общеклиническом анализе крови (лейкоциты — $6,87 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 54%, лимфоциты — 39%, моноциты — 4%, эозинофилы — 3%, СОЭ — 10 мм/ч); общеклинический анализ мочи — без патологии, гуморальная активность не выявлена (уровень С-реактивного белка — до 2 мг/л). В биохимическом анализе крови: функциональные показатели печени, почек — без патологии; электролитный баланс, ферментативная активность, показатели гуморального иммунитета — в пределах возрастной нормы. Выявлено повышение уровня антистрептолизина-О до 440 ЕД/мл.

К 5-м суткам от начала терапии самочувствие девочки оставалось стабильным, воспалительные изменения кожи в области правой и левой половин лица по активности проявлений и площади поражения сохранялись прежними, только наблюдалось отслоение эпидермиса с обнажением эритематозной, блестящей и влажной кожи (рис. 1). В связи с этим мы продолжали поиск этиологической причины, неоднократно проводились посевы на флору с участков пораженной кожи, результаты которых были отрицательными. Только в одном из посевов из зева был выделен *Streptococcus viridans* с чувствительностью к антибактериальным препаратам (цефуроксиму,

азитромицину, линезолиду, цефотаксиму, пенициллину, ванкомицину, цефепиму), что не позволяет утверждать, что данный возбудитель являлся этиологическим фактором.

Учитывая отсутствие положительной динамики, мы расширили лабораторное обследование. Проведены иммуноферментный анализ и диагностика с применением полимеразной цепной реакции с целью выявления вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, иерсиниоза, токсоплазмоза, микоплазмоза, хламидиоза, сальмонеллеза. Результаты были отрицательными. Гельминтозы и простейшие исключены. Единственный повышенный показатель — IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна — Барр, что свидетельствует о перенесенной ранее инфекции, вне активности. Изменений в системе гемостаза и комплемента не выявили. Уровень общего IgE (119 МЕ/мл) не превышал референсных значений. На основании клинико-анамнестических данных — отсутствие положительной динамики относительно кожных проявлений в области лица, распространение признаков воспаления кожи на область шеи, груди, боковых поверхностей туловища и конечностей инфекционно-аллергического характера, отсутствие значимых лабораторных изменений, был установлен основной диагноз: РВ в области лица и шеи (А46.0); конкурирующий диагноз — контактный импетиго, распространенная форма; осложнение — токсико-аллергическая реакция; сопутствующая патология — атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение в стадии обострения. На основании этого была усилена десенсибилизирующая терапия с назначением системных глюкокортикостероидов: дексаметазон в перерасчете по преднизолону по 2 мг/кг в сутки курсом на 5 дней. Проведена смена антибактериальной терапии с переходом на аминогликозид (амикацин) в дозе 10 мг/кг в сутки внутривенно, местно кожу обрабатывали кремом, содержащим фузидиевую кислоту.

В течение суток (7-е сутки с момента поступления) после смены терапии была получена стойкая положительная клиническая динамика в виде угасания кожных воспалительных проявлений в области лица (очищение и эпителизация кожи в щечной и подглазничной областях справа, восстановление эпителия левой половины лица, уменьшение отека век глаз), туловища и конечностей (угасание гиперемии, заживление расчесов, уменьшение шелушения). Курс глюкокортикостероидов составил 5 дней с плавной отменой в течение 2 дней.

На 14-е сутки с момента госпитализации девочка выписана в удовлетворительном состоянии, проявления пиодермии купированы, клиника атопического дерматита угасла (рис. 2).

Рис. 1. Пациентка А. на 5-е сутки с момента госпитализации. *Здесь и далее иллюстрации авторов*
Fig. 1. Patient A. on the 5th day from hospitalization.
All photos in the paper courtesy of the paper



Рис. 2. Результат лечения пациентки А.
Fig. 2. Treatment result for patient A.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данного клинического случая демонстрирует, что симптомокомплекс, характерный для РВ, может иметь различную этиологию, которая не всегда выявляется при бактериологических исследованиях.

РВ, особенно эритематозно-буллезная форма, требует проведения дифференциальной диагностики не только с группой инфекционных заболеваний (простой и опоясывающий герпес, пузырчатка и др.), но и с груп-

пой аллергических реакций, таких как атопический дерматит, синдром Стивенса — Джонсона, буллезная многоформная экссудативная эритема, буллезная токсидермия и др.

Таким образом, РВ, особенно с нетипичными формами, у детей с отягощенным преморбидным фоном требует большого внимания со стороны врачей, поскольку в этих случаях при неэффективности стартовой терапии может быть повышен риск осложнений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Стрига Е.В., Зайцева О.В. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи для публикации; Стрига Е.В., Дубин С.А., Благих О.Е., Беляева Т.Ю., Зайцева О.В., Рычкова Т.И. — наблюдение и лечение пациента; Стрига Е.В. — написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Striga, E.V., Zaitseva, O.V. — development of the concept of the article, approval of the manuscript for publication; Striga, E.V., Dubin, S.A., Blagikh, O.E., Belyaeva, T.Yu., Zaitseva, O.V., Rychkova, T.I. — observation and treatment of the patient; Striga, E.V. — writing the text of the article, 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

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законного представителя пациента.
The study was conducted with the informed consent of the legal representative of the patient.

Об авторах / About the authors

Стрига Елена Владимировна / Striga, E.V. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 9694-2751. <https://orcid.org/0000-0002-1220-0320>. E-mail: elenastriga@yandex.ru
Зайцева Ольга Витальевна / Zaitseva, O.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 3090-4876. <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>. E-mail: olga6505963@yandex.ru

Рычкова Татьяна Ивановна / Rychkova, T.I. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>. E-mail: tatrychkova61@yandex.ru

Дубин Сергей Александрович / Dubin, S.A. — к. м. н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ. 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3. <https://orcid.org/0000-0002-8234-555X>. E-mail: 1xo@mail.ru

Благих Олег Евгеньевич / Blagikh, O.E. — челюстно-лицевой хирург ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ. 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3. <https://orcid.org/0000-0003-1801-856X>. E-mail: 1xo@mail.ru

Беляева Татьяна Юрьевна / Belyaeva, T.Yu. — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ. 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3. <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>. E-mail: 1xo@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 тт. М.; 2016;1:456–474. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Lectures on infectious diseases: in 2 volumes. Moscow; 2016;1: 456–474. (in Russian).
2. Еровиченков А.А., Кошелева И.В., Погорельская Л.В. и др. Рожа (клиника, диагностика, лечение): учебное пособие для врачей. М.; 2017. 51 с. Erovichenkov A.A., Kosheleva I.V., Pogorelskaya L.V. et al. Erysipelas (clinic, diagnosis, treatment): a textbook for doctors. Moscow; 2017. 51 p. (in Russian).
3. Veraldi S., Girgenti V., Dassoni F., Gianotti R. Erysipeloid: a review. Clin. Exp. Dermatol. 2009;34(8):859–862. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03444.x.
4. Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Потеева С.А. и др. Разнообразие выявляемых возбудителей у больных рожей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015;20(2):34–37. Troitskiy V.I., Erovichenkov A.A., Potekaeva S.A. et al. Diversity of

detected pathogens from patients with erysipelas. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2015;20(2):34–37. (in Russian).

5. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение. ПМЖ. 1999;(8):5–8. Cherkasov V.L., Erovichenkov A.A. Erysipelas: clinical picture, diagnosis, treatment. Russian Medical Journal. 1999;(8):5–8. (in Russian).
6. Прохоров Е.В., Челпан Л.Л. Стрептококковая инфекция: вопросы патогенеза, роль в формировании соматической патологии у детей. Актуальная инфектология. 2014;(2):82–85. Prokhorov Ye.V., Chelpan L.L. Streptococcal infection: issues of pathogenesis, role in the formation of somatic pathology in children. Actual infectology. 2014;(2):82–85. (in Russian).
7. Общероссийская общественная организация дерматовенерологов и косметологов. Пиодермии: клинические рекомендации. М.; 2016. 39 с. All-Russian public organization of dermatovenerologists and cosmetologists. Pyoderma: clinical guidelines. Moscow; 2016. 39 p. 

Поступила / Received: 02.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.12.2023

Катамнестическое наблюдение и реабилитация пациентов с синдромом Костелло

И.В. Давыдова¹ ✉, Е.А. Бакович¹, Е.П. Зими́на¹, О.М. Конова¹, С.Б. Лазуренко¹, В.М. Складнева¹, И.Е. Турина²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» 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 результаты реабилитации пациентов с синдромом Костелло в условиях дневного стационара при длительном катамнестическом наблюдении.

Дизайн. Ретроспективное одноцентровое пролонгированное нерандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 6 пациентов с генетически подтвержденным синдромом Костелло, наблюдавшиеся в отделении стационарозамещающих технологий (дневной стационар) в период с 2012 по 2024 г. Проанализированы результаты катамнестического наблюдения и реабилитации пациентов.

Результаты. Катамнестическое наблюдение в условиях многопрофильного стационара в течение 2–12 лет позволило оценить эффективность реабилитации больных. Комплексные индивидуальные программы реабилитации были разработаны для 6 пациентов с синдромом Костелло (5 девочек, 1 мальчика) в возрасте от 4 месяцев до 12 лет. Все дети проходили реабилитацию на фоне медикаментозного лечения по назначению педиатра и невролога, в том числе ботулинотерапию (2 ребенка). Помимо физического воздействия (физиотерапии, прикладной кинезотерапии), проводились занятия с логопедом, дефектологом и семейным психологом. Результаты оценивались по показателям психомоторного и речевого развития, когнитивных способностей и социальной адаптации. Положительная динамика была у 5 из 6 наблюдаемых пациентов. Комплексную индивидуализированную программу реабилитации 6 пациентов проходили в периоды стабилизации состояния по сопутствующей хронической патологии в согласованные с врачом-педиатром сроки. Из 6 детей с синдромом Костелло 3 ребенка прошли по 3 курса реабилитации на 1–2-м годах жизни. Еще 3 пациента в процессе длительного катамнестического наблюдения продолжали проходить реабилитацию и восстановительное лечение далее в режиме дневного стационара 1 раз в год по программам, разработанным индивидуально для каждого ребенка в соответствии с актуальными на данный момент задачами. Комплексный подход позволил детям адаптироваться в социуме и начать посещение общеобразовательной школы.

Заключение. Комплексные индивидуальные программы реабилитации, разработанные для каждого ребенка с учетом результатов его обследования, позволили добиться улучшения состояния пациентов — нейро-ортопедических и соматических показателей, а также параметров когнитивного развития и социальной адаптации.

Ключевые слова: RAS-патии, синдром Костелло, катамнестическое наблюдение, реабилитация.

Для цитирования: Давыдова И.В., Бакович Е.А., Зими́на Е.П., Конова О.М., Лазуренко С.Б., Складнева В.М., Турина И.Е. Катамнестическое наблюдение и реабилитация пациентов с синдромом Костелло. Доктор.Ру. 2024;23(3):97–105. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-97-105

Follow-up Observation and Rehabilitation in Patients with Costello Syndrome

I.V. Davydova¹ ✉, E.A. Bakovich¹, E.P. Zimina¹, O.M. Konova¹, S.B. Lazurenko¹, V.M. Sklyadneva¹, I.E. Turina²

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2/62 Lomonosov Ave., Moscow, Russian Federation 119296

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119048

ABSTRACT

Aim. To evaluate the results of rehabilitation of patients with Costello syndrome in a day hospital in the long-term period.

Design. A retrospective, single-center, prolonged, non-randomized observational study.

Materials and methods. The study included 6 patients with genetically verified Costello syndrome who were observed in a day hospital in the period from 2012 to 2024. The results of catamnestic observation and rehabilitation of patients are analyzed.

Results. Catamnestic observation in a multidisciplinary hospital for 2–12 years made it possible to evaluate the effectiveness of rehabilitation in the patients. Comprehensive individual rehabilitation programs were developed for 6 patients with Costello syndrome (5 girls, 1 boy) aged 4 months to 12 years. All patients received rehabilitation on the background of medication prescribed by pediatrician and neurologist, within botulinum therapy (2 children). In addition to physical influence (physiotherapy, kinesiotherapy), there were classes with a speech therapist, speech pathologist and a family psychologist. The results were evaluated according to indicators of psychomotor and speech progress, cognitive abilities and social adaptation. Positive dynamics was demonstrated in 5 out of 6 observed patients. Six patients underwent a complex individualized rehabilitation therapy during periods of stabilization of their condition after pediatrician approval. In our research 3 of 6 children with Costello syndrome underwent 3 rehabilitation courses at the age of 1–2 years. Other 3 patients continued to undergo rehabilitation treatment one time per year during long-term follow-up observation in a day hospital, their programs were developed individually in accordance with current tasks. An integrated approach allowed children to adapt to society and start visiting the secondary school.

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru

Conclusion. Comprehensive individual rehabilitation programs developed for each patient, based on the results of examination, made it possible to achieve an improvement in the patients' condition — neuro-orthopedic and somatic indicators, as well as cognitive development and social adaptation.

Keywords: RASopathies, Costello syndrome, catamnestic observation, rehabilitation.

For citation: Davydova I.V., Bakovich E.A., Zimina E.P., Konova O.M., Lazurenko S.B., Sklyadneva V.M., Turina I.E. Follow-up observation and rehabilitation in patients with Costello syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(3):97–105. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-97-105

ВВЕДЕНИЕ

Первый случай синдрома Костелло, или *faciocutaneoskeletal syndrome*, был впервые описан педиатром Джеком Костелло в 1971 году в Новозеландском медицинском журнале, затем второй неродственный случай — в 1977 году в Австралийском педиатрическом журнале [1, 2].

Синдром Костелло — редкое наследственное заболевание, вызываемое мутациями зародышевой линии в онкогене *HRAS*, расположенном на коротком плече 11-й хромосомы в локусе 11p13-3 с локализацией в 12-м или 13-м кодонах. Данные мутации приводят к повышенной передаче сигнала по пути Ras/митоген-активируемой протеинкиназы. Онкоген *HRAS* кодирует образование сверхактивного белка, который необходим для стимуляции размножения различных клеток организма.

У пациентов с синдромом Костелло происходит избыточный синтез этого белка, в результате чего в тканях начинается непрерывное неконтролируемое клеточное деление. Такие процессы не только нарушают внутриутробный онтогенез, но и вызывают множественные доброкачественные и злокачественные опухоли у больных. Чаще всего встречаются папилломатоз кожи и слизистых, рак легких и мочевого пузыря, нейробластомы, рабдомиосаркомы [3].

Типичными клиническими признаками синдрома Костелло считаются задержка роста и психомоторного развития, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, дисфагии. Синдром наследуется аутосомно-доминантным путем, и это свидетельствует, что одной копии измененного гена достаточно, чтобы вызвать заболевание. Однако подавляющее большинство таких больных бесплодны, соответственно передача генного дефекта маловероятна.

Почти все известные на сегодня случаи заболевания являются результатом спонтанных мутаций *de novo*, predisposing к ним факторы не установлены. Заболевание встречается очень редко: 1 : 300 000 в Великобритании, 1 : 24 000 000 человек в Японии. По статистическим данным, в настоящее время в мире насчитывается около 300 пациентов с синдромом Костелло [3–5].

Несмотря на низкую распространенность, болезнь не теряет своей актуальности в педиатрической практике и требует поэтапного ведения больных с включением посимптомной комплексной реабилитации.

Во внутриутробном периоде развития у таких пациентов часто определяется водянка плода, поэтому отмечается значительная потеря массы тела после рождения. Дебютным проявлением синдрома Костелло в неонатальном периоде считается дисфагия, при которой ребенок выплевывает или срыгивает пищу, беспокоен во время кормления, пассивен в период бодрствования. При этом сосательный рефлекс и аппетит сохранены. Недостаточное поступление питательных веществ и низкий познавательный интерес усугубляют задержку физического и психомоторного развития. Кардиологические проблемы возможны уже в периоде новорожденности [6].

Развернутая клиническая картина манифестирует на первом году жизни ребенка. Для синдрома Костелло характерен следующий фенотип: округлая форма головы, широкое лицо

с большим ртом и полными губами, высокий лоб, широкая переносица, эпикантус. На ладонях и подошвах наблюдаются чрезмерная складчатость кожи, очаги гиперкератоза, гиперпигментация кожи, множественный папилломатоз. Около 90% детей с синдромом Костелло страдают гипертрофической кардиомиопатией, наджелудочковыми формами тахикардии. Практически у 50% пациентов встречаются врожденные пороки сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз клапана легочной артерии. Психоневрологические нарушения проявляются умственной отсталостью, эпилептическими приступами, гидроцефалией. Из-за дряблости кожи, редких сухих волос пациенты выглядят старше паспортного возраста [5, 7, 8].

У детей дошкольного и младшего школьного возраста усугубляется задержка роста, отмечаются множественные ортопедические нарушения: деформация стоп, тугое пяточное сухожилие, кифосколиоз. Около 15% больных страдают злокачественными новообразованиями, и онкопатология является основной причиной преждевременной смерти при синдроме Костелло [7–9].

Общий IQ у этих пациентов показывает умственную отсталость от легкой до тяжелой. Общее адаптивное функционирование попадает в диапазон умственной отсталости у 70% больных, при этом социализация может быть относительно хорошей, а навыки повседневной жизни даются с некоторым трудом. Дети приобретают навыки самостоятельности в повседневной жизни, но не могут быть признанными в полной мере дееспособными. Не обнаружены гендерные различия в когнитивном или социальном функционировании [10].

Диагностика синдрома Костелло характеризуется этапностью. Данный синдром может быть заподозрен уже на этапе пренатальной диагностики. При скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ), как правило, видны брахицефальная форма головы плода, диспропорциональное укорочение проксимальных отделов конечностей, многоводие. Эти признаки не являются специфическими, поэтому для подтверждения диагноза необходим молекулярно-генетический анализ [4, 11].

В сочетании с характерным фенотипом неврологические нарушения в виде снижения мышечного тонуса, глотательного рефлекса, а также задержки интеллектуального развития повышают вероятность диагностики синдрома Костелло у детей первого года жизни. Дополнительная информация может быть получена при проведении электронейромиографии, электроэнцефалографии (ЭЭГ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга [4, 7, 11].

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы обычно применяется эхокардиография как наиболее безопасный метод выявления врожденных пороков сердца у пациентов любого возраста. Для уточнения параметров кровотока ее дополняют доплер-УЗИ сердца. При необходимости производится расширенная диагностика кардиальных проявлений синдрома с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ангиографии [12].

Основной лабораторно-инструментальный метод диагностики синдрома Костелло — генетическое тестирование.

Исследование генома на предмет специфической генной мутации — единственный способ верифицировать диагноз, поскольку в связи с редкостью синдрома Костелло другие значимые диагностические критерии не разработаны. Полногеномный и экзомный анализ ДНК следующего поколения является основным диагностическим инструментом для верификации синдрома Костелло [7, 8, 11].

Дифференциальную диагностику проводят с синдромами Нунан, Беквита — Видемана, Вильямса, синдромом повышения содержания креатинфосфокиназы в плазме крови [5, 13].

Терапия синдрома Костелло ограничивается симптоматическими мероприятиями, поскольку этиотропное лечение патологии отсутствует. Пациентам требуется медицинская помощь с периода младенчества. Лечебный план составляется индивидуально с учетом особенностей клинической картины у конкретного больного. Ниже перечислены основные направления терапии.

Нутритивная поддержка. Для адекватного кормления детей в условиях дисфагии используется назогастральный зонд, а в тяжелых случаях требуется постановка гастростомы или проведение фундопликации по Ниссену. Зачастую в 4–6-летнем возрасте ситуация с кормлением нормализуется.

Нейрореабилитация. Поскольку у всех пациентов отмечаются когнитивные нарушения разной степени выраженности, им нужны занятия с коррекционными педагогами (дефектологами), логопедами по специальным индивидуальным программам воспитания и развития, которые дополняют рекомендованную специалистами системы образования программу обучения.

Ортопедическая коррекция. Для устранения или минимизации скелетных деформаций, типичных для синдрома, назначаются специальные комплексы лечебной физкультуры (ЛФК), механотерапия, физиотерапия, массаж. По показаниям рекомендуются лечебная фиксация, хирургические вмешательства.

Кардиохирургическая помощь. Больным с врожденными аномалиями сердца и магистральных сосудов выполняются операции в стандартные сроки, согласно кардиологическим протоколам. Большинство вмешательств планируются в возрасте 1–3 лет [11, 12].

Прогноз и профилактика

Комплексные реабилитационные программы помогают улучшить интеллектуальное развитие пациентов с синдромом Костелло, осуществить социализацию и сгладить нарушения поведения, поэтому прогноз физического функционирования и социальной интеграции больных относительно благоприятен. Наибольшую опасность представляют частые сопутствующие онкологические заболевания, тяжелые врожденные пороки сердца. Эффективные меры профилактики синдрома отсутствуют, что объясняется орфанным характером болезни и неясностью провоцирующих генетических мутаций факторов.

Цель исследования — оценка результатов реабилитации пациентов с синдромом Костелло в условиях дневного стационара при длительном катamnестическом наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении стационарозамещающих технологий (до 2017 года — отделение восстановительного лечения детей с перинатальной патологией) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2012 по 2024 год под наблюдением находились 6 детей с синдромом Костелло в воз-

расте от 4 месяцев до 12 лет. Генетическое подтверждение синдрома Костелло у 2 пациентов было выполнено в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, у 4 — в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова по направлению врача-генетика ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В наблюдаемой группе преобладали девочки (5 из 6 детей).

Реабилитация является необходимым компонентом ведения пациентов с синдромом Костелло. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России разработан алгоритм оказания помощи таким больным. Дети направляются в отделение стационарозамещающих технологий из консультативно-диагностического центра для разработки индивидуальных программ комплексной реабилитации. Всех детей в обязательном порядке осматривают педиатр и невролог. По показаниям проводятся расширенные консилиумы с привлечением врачей ЛФК, физиотерапевтов и психологов для создания индивидуализированных программ реабилитации. При необходимости к ведению пациентов привлекаются такие специалисты, как кардиолог, офтальмолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, нефролог, ортопед, клинический генетик и др. При катamnестическом наблюдении дети с синдромом Костелло проходили курсы восстановительного лечения и реабилитации 1–3 раза в год по показаниям.

Комплексная реабилитация включает в себя физическое и медикаментозное воздействие, а также психолого-педагогическую коррекцию на всех этапах роста и развития ребенка. Обязательно учитывается наличие хронической соматической и неврологической патологии в рамках синдрома Костелло, а также сопутствующих заболеваний.

Так, у всех наблюдаемых пациентов имелась неврологическая патология: на первом году жизни отмечалось отставание психомоторного развития на фоне последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). В дальнейшем у 4 из 6 детей сформировался детский церебральный паралич (ДЦП), у одного — со спастическим тетрапарезом.

Все пациенты получали медикаментозное лечение по назначению невролога, 2 из 4 больных с ДЦП — курсы ботулинотерапии. Разработка комплексных программ реабилитации проводилась с обязательным участием врача-невролога, логопеда и коррекционного педагога из-за значительного отставания психического развития от возрастного норматива у всех наблюдаемых пациентов.

Кроме того, все дети с синдромом Костелло имели ортопедическую патологию, наиболее частым вариантом которой являлась вальгусная деформация нижних конечностей (5 из 6 пациентов). У 3 из 6 детей при рождении диагностирована дисплазия тазобедренных суставов. Двум детям потребовалась хирургическая коррекция ортопедической патологии: одному ребенку в 7-летнем возрасте проведены удлинняющая ахиллопластика по Байеру слева, удлинение сухожилия задней большеберцовой мышцы слева в связи с контрактурой левого голеностопного сустава; второму ребенку со спастическим тетрапарезом в 4,5 года произведена операция на правом тазобедренном суставе — остеотомия таза по Солтеру справа, аддуктотомия с обеих сторон, подкожная ахиллотомия справа, реконструкция левой стопы.

Сердечно-сосудистая патология патогномична для пациентов с синдромом Костелло. У двух детей диагностирован врожденный порок сердца (стеноз клапана легочной артерии); у одного ребенка — кардиомиопатия с гипертрофическим фенотипом, необструктивной асимметричной

формы с хронической суправентрикулярной тахикардией и хронической сердечной недостаточностью 1-й степени; еще у одного ребенка — синусовая тахикардия. Таким образом, у 3 из 6 детей имелись тяжелые заболевания сердца со структурными изменениями, еще одна пациентка наблюдалась у кардиолога в течение 10 лет с тахиаритмией.

Онкопатология также характерна для пациентов с синдромом Костелло из-за неконтролируемого клеточного деления, приводящего к образованию доброкачественных и злокачественных опухолей. Два ребенка из шести прооперированы по поводу полипоза слизистой оболочки мочевого пузыря, еще одна больная — по поводу доброкачественного образования брюшной полости. Кроме того, у одной из пациенток в 2-летнем возрасте были удалены множественные папилломы в перианальной и вагинальной областях.

Из сопутствующих заболеваний самой частой оказалась патология желудочно-кишечного тракта в виде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2 ребенка), хронического гастродуоденита и еунита (1 ребенок), гепатомегалии (1 ребенок). Кроме того, одному ребенку со спастическим тетрапарезом в 4-летнем возрасте была наложена гастростома и проведена фундопликация желудка по Ниссену в связи с нарушением глотания на фоне тяжелой неврологической патологии.

Нарушения зрения у наблюдаемых пациентов проявлялись в виде гиперметропического астигматизма (2 ребенка); ангиопатии сетчатки, горизонтального мелкоразмашистого нистага OU и амблиопии высокой степени OU (1 девочка). У этой же пациентки в 5-месячном возрасте диагностированы нефрокальциноз 1-й степени, вторичная тубулопатия.

Комплексные программы реабилитации разрабатывались для каждого пациента с синдромом Костелло индивидуально с участием лечащего врача-педиатра, врача-невролога и профильных специалистов в соответствии с поражением органов и систем, а также с учетом сопутствующей патологии. В обязательном порядке определялись совокупная реабилитационная нагрузка, сроки и длительность курсов реабилитации. В среднем каждый ребенок проходил 2–3 курса реабилитации в год в зависимости от тяжести состояния, эффективности и переносимости разработанных программ. При включении методов физического воздействия учитывалась склонность пациентов с синдромом Костелло к развитию онкопатологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках индивидуальных программ комплексной реабилитации физиотерапия проводилась у всех 6 детей посимптомно и была направлена в основном на коррекцию двигательных нарушений, мышечного тонуса и улучшение трофики тканей. С этой целью применялись местное точечное воздействие на область дистальных отделов конечностей лазерным излучением инфракрасного диапазона, электрофорез с полиминеральными препаратами, а также местная чрезкожная электростимуляция.

При общей мышечной дистонии хороший эффект давали сухая иммерсия в виде сухих ванн или флоатинга с частичным погружением. Кроме того, при выраженном мышечном гипотонусе использовались пузырьковые ванны (жемчужные) индифферентной температуры (32–36 °C). Все процедуры были назначены по щадящим методикам после клинического обследования и согласования с лечащим врачом, с осторожностью по поводу предрасположенности пациентов с синдромом Костелло к возникновению опухолевых образований.

Врачи и инструкторы ЛФК в рамках программы комплексной реабилитации проводили курсы прикладной кинезотерапии, включающие лечебную гимнастику, упражнения на равновесие и уменьшение точек опоры, преодоление полосы препятствий, ходьбу по сенсорной дорожке, занятия на виброплатформе в приседе. В обязательном порядке дети с синдромом Костелло получали курс общего массажа, по показаниям — массажа воротниковой зоны.

Ботулинотерапия у детей с синдромом Костелло и ДЦП разрешена с 2-летнего возраста с целью снижения спастичности мышц рук и ног, облегчения проведения реабилитационных процедур и ухода за ребенком, профилактики контрактур. Введение ботулотоксина является частью комплексной программы лечения таких пациентов для коррекции патологического тонуса мышц и улучшения двигательной активности ребенка. Сами инъекции не обеспечивают освоения ребенком новых движений, но значительно облегчают применение других методов реабилитации и в ряде случаев оказываются решающим толчком к переходу на следующий уровень двигательных возможностей. В связи с этим важным условием достижения оптимального эффекта ботулинотерапии является ее включение в индивидуальную комплексную реабилитационную программу.

Два ребенка с синдромом Костелло по поводу ДЦП получали ботулинотерапию, и на ее фоне удалось достичь увеличения объема движений, улучшения функции конечностей, формирования навыков самообслуживания, облегчения ортезирования и повышения переносимости ортезов. Еще одна цель ботулинотерапии — предотвращение образования контрактур или отсрочки противоконтрактурных хирургических вмешательств до достижения ребенком необходимого роста, что уменьшало объем оперативного лечения при ортопедической коррекции.

Индивидуальные занятия с психологом-дефектологом проводились для развития системы межанализаторных связей и сочетательных рефлексов, а также для формирования дифференцированного отражения действительности и селективного восприятия, интереса к манипулятивным действиям с предметами и их непроизвольному повторению. Особое внимание уделялось усвоению способов социального взаимодействия со взрослыми людьми.

Содержание индивидуальной программы обучения и воспитания было направлено на развитие наглядно-образного мышления, социальных и гигиенических навыков, продуктивных видов деятельности. Отдельным направлением работы семейного психолога стало психолого-педагогическое просвещение родителей в вопросах воспитания ребенка-инвалида, формирования у него социальных и трудовых навыков. Родители должны становиться активными участниками психолого-педагогического процесса, осваивая практику игрового взаимодействия с ребенком, использование стимулов разной интенсивности воздействия в стационарных и домашних условиях.

Комплексную индивидуализированную программу реабилитации 6 пациентов проходили в периоды стабилизации состояния по сопутствующей хронической патологии в согласованные с врачом-педиатром сроки. Из 6 детей с синдромом Костелло 3 ребенка прошли по 3 курса реабилитации на 1–2-м годах жизни. Еще 3 пациента в процессе длительного катamnестического наблюдения продолжали проходить реабилитацию и восстановительное лечение далее в режиме дневного стационара 1 раз в год по программам, разработанным индивидуально для каждого ребенка в соответствии

с актуальными на данный момент задачами. Комплексный подход позволил детям адаптироваться в социуме и начать посещение общеобразовательной школы¹.

Важным направлением работы с родителями пациентов с синдромом Костелло является формирование у них принятой ситуации с рождением «особенного» ребенка, чему может способствовать взаимодействие с семейным психологом, оказывающее дополнительное влияние на рост, развитие и социализацию ребенка.

Клинический пример

Девочка Х. от 2-й беременности (1-я беременность неразвивающаяся), наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м и 2-м триместрах на фоне терапии микронизированным прогестероном, дидрогестероном, метилпреднизолоном. На скрининге в 20 недель гестации выявлен высокий уровень хорионического гонадотропина человека β (низкая плацентация). С 28 недель гестации — угроза прерывания, частичная отслойка плаценты, проводилась терапия гексопреналином. На 30-й неделе развилось острое нарастающее многоводие. На 33–34-й неделе произведено экстренное кесарево сечение.

Масса тела ребенка при рождении — 2620 г, длина тела — 44 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Состояние девочки при рождении средней тяжести за счет дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии, угнетения ЦНС. При рождении эндотрахеально введен порактант α . Находилась на искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни, затем получала дополнительную оксигенацию до 1,5 месяцев. Выживала в стационаре до 2 месяцев 8 дней.

С рождения обращали на себя внимание диспропорциональное телосложение и наличие множественных стигм дизэмбриогенеза (рис. 1). В связи с фенотипическими особенностями проведены обследование и консультация

генетиков. Молекулярно-цитогенетическое исследование показало микродупликацию длинного плеча 12-й хромосомы. Анализ крови методом тандемной масс-спектрометрии был отрицательным.

С рождения отмечались угнетение сосательного рефлекса (до 1 месяца 22 дней), обильные срыгивания. Девочку длительно докармливали через зонд, она постоянно срыгивала. В 3 месяца жизни при проведении фиброларингоскопии выявлен аспирационный синдром. Анатомические дефекты гортани отсутствовали. Полный переход от зондового питания к самостоятельному сосанию произошел в 1 год 5 месяцев.

В связи с обильными срыгиваниями, потерей массы тела в 3 месяца больная госпитализирована в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу ДЗМ в тяжелом состоянии, находилась в гастроэнтерологическом, затем неврологическом отделении, выписана с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС. Синдром двигательных нарушений. Синдром мышечной дистонии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Недоношенность 33–34-й недели.*

С 4 месяцев она наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС: синдром вегето-висцеральных нарушений. Гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации. Синдром диффузной мышечной гипотонии. Задержка психомоторного развития. Врожденная синдромальная патология (синдром Костелло?). Микродупликация длинного плеча 12-й хромосомы. Эзофагит. Кардиоэзофагеальный пролапс. Нефрокальциноз 1-й степени, первичная тубулопатия. Инфекция мочевыводящих путей. Рахит 2, подострое течение, период разгара. Дефицит физического развития (ниже 3-го центильного интервала). Недоношенность 33–34-й недели.*

С учетом фенотипических особенностей ребенка генетики Центра заподозрили синдром Костелло, 16.12.2013 г. проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей РАМН, исследованы экзоны 02–04 гена *HRAS* (локализация 11p15.5), а также прилегающие интронные области. В экзоне 02 обнаружена мутация с.34G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене Gly на Ser в положении 12 аминокислотной последовательности, что подтвердило наличие синдрома Костелло.

Первый осмотр психолога в 4 месяца показал, что психологические достижения ребенка соответствуют элементарной психической активности. По результатам психолого-педагогического обследования в 11 месяцев жизни, зафиксировано отставание на 9 эпикризных сроков (методика Э.Л. Фрухт), что указывало на крайне медленный темп психического развития, замедление в освоении двигательных навыков и инициативы в познании окружающей среды с помощью исследовательских движений рук.

Неоднократно (в 5, 7, 9, 11 месяцев, 1 год 9 месяцев, 2 года 2 месяца) девочка госпитализировалась в отделение патологии раннего детского возраста, где проходила профильное лечение и курсы реабилитации. Она регулярно получала курсы ферментной и метаболической терапии, реабилитацию по индивидуальной программе в условиях круглосуточного и дневного стационаров, включая психолого-педагогическую коррекцию.

Из-за сопутствующей патологии почек девочка наблюдалась в нефрологическом отделении Центра с диагнозом

Рис. 1. Пациентка с синдромом Костелло в возрасте 3 месяцев. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. A patient with Castello syndrome, three months old. All photos in the paper courtesy of the authors



¹ Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 19.12.2014 г. № 1598 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта начального общего образования обучающихся с ограниченными возможностями здоровья».

нефрокальциноза 1-й степени. Функции почек сохранены, длительно принимала Блемарен. Последний раз госпитализировалась в отделение нефрологии в возрасте 5 лет 9 месяцев.

Психомоторное развитие: голову держит с 8 месяцев, садится с 1 года 4 месяцев, самостоятельно ходит с 2 лет 5 месяцев, фразовая речь с 4 лет 10 месяцев.

С 2 лет — ДЦП, атонически-атактическая форма. Синдром вегетативной дисфункции нервной системы. Задержка психоречевого развития. Парциальный дефицит когнитивных функций.

Сохранялась крайне медленная динамика психического развития. Особенности поведения наблюдались не только во время обследования дефектолога и логопеда, но и в период самостоятельной активности. В процессе изучения игрушек девочка предпочитала находиться рядом с мамой, а обучение новому реализовывалось исключительно через близкого взрослого. Однако при совместном изучении предметов у нее сохранялся поверхностный и непродолжительный интерес к игрушкам. Понимание обращенной речи было ограничено часто встречающимися в быту словами. Вместе с тем девочка могла произнести звуки лепета, в основном губные (ма, па, ба), слова «баба», «папа».

За 3 года обучения девочка овладела психологическими достижениями первого полугодия жизни, что соответствовало согласованной психической активности. Она самостоятельно перемещалась в пространстве путем ползания, принимала положение стоя и сидя. Для коммуникации пользовалась интонированными звуками, слогами лепета и хорошо знакомыми простыми словами (мама, папа).

В связи с задержкой роста и увеличением молочных желез с 6 до 9 лет наблюдалась в эндокринологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом: *Преждевременное половое развитие, гонадотропин-зависимое*. Получала терапию гонадотропин-рилизинг-фактором трипторелином до мая 2023 г.

В возрасте 7 лет у девочки произведено оперативное вмешательство: удлиняющая ахиллопластика по Байеру слева, удлинение сухожилия задней большеберцовой мышцы слева. После этого она проходила курсы реабилитации в Научно-практическом центре детской психоневрологии.

В возрасте 9 лет у больной при обследовании обнаружена уротелиальная папиллома мочевого пузыря, осуществлено трансуретральное удаление образования.

К 10 годам она была вакцинирована по национальному календарю профилактических прививок, не проводилась только противокклюшная вакцинация.

По результатам обследования ребенка на этапе подготовки к школе, отмечен крайне медленный темп психического развития. Девочка овладела навыком перцептивного и социального обследования руками объектов окружающего мира. Демонстрировала в самостоятельной деятельности способы наглядно-действенного мышления. Самостоятельно инициировала контакт с взрослым, отвечала на вопросы, называла свое имя, фамилию, отчество и возраст, к педагогу обращалась на «Вы». В речи использовала фразы из 3–5 слов.

Была доступна для тактильного контакта и выполнения совместных действий, при обучении нуждалась в поэтапной направляющей и организационной помощи педагога, совместных действиях. Справлялась с заданиями на уровне младшего дошкольного возраста. При этом у девочки повысилось качество выполнения ручных операций, ориентировки в пространстве и на листе бумаги.

Отмечены расширение представлений и умение осуществлять зрительно-практическую ориентировку на различные сенсорные эталоны. Еще одним достижением стало увеличение степени самостоятельности, целенаправленности и выдержки при реализации плана деятельности и выполнении гигиенических процедур, навыков опрятности, при одевании и приеме пищи.

Активную роль в осуществлении реабилитационных программ играли родители девочки. В результате ребенок был готов к обучению в общеобразовательной школе, в классе для детей с ограниченными возможностями здоровья. В настоящее время учится во втором классе.

При осмотре в 10 лет 6 месяцев: масса тела — 23,7 кг, рост — 116,5 см, индекс массы тела — 17,5 кг/м².

Фенотипические особенности: низкий рост, короткая шея, грубые черты лица, вьющиеся волосы, низкая граница роста волос, выступающий лоб, низко расположенные роторованные назад ушные раковины с крупной мочкой, эпикантус, запавшая переносица, загнутые густые ресницы, густые брови, полные губы, неровный зубной ряд, нарушение прикуса, гипертрофированные десны, умеренная макроглоссия, воронкообразная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, деформация стоп, ограничение подвижности левого голеностопного сустава, гипермобильность мелких суставов, клинодактилия 5 пальцев на стопах, широкие дистальные фаланги, глубокие складки на ладонях и подошвах, смуглая кожа с нарушением пигментации в подмышечных областях, гиперрастяжимость и повышенная складчатость кожи, утолщение и дистрофические изменения ногтевых пластин на стопах, атактическая походка, диффузная мышечная гипотония, расходящееся косоглазие, непостоянный горизонтальный нистагм, дизартрия, нарушение когнитивных функций (рис. 2–4).

Рис. 2. Пациентка с синдромом Костелло в возрасте 10 лет 6 месяцев

Fig. 2. A patient with Castello syndrome, 10 years and 6 months



Рис. 3. Чрезмерная складчатость и гиперпигментация кожи ладоней пациентки с синдромом Костелло
Fig. 3. Excessive folds and palm skin hyperpigmentation in a patient with Castello syndrome



Соматический статус в 10 лет 6 месяцев. Общее состояние удовлетворительное. Контактна. Кожные покровы смуглые, умеренный дистальный гипергидроз. Небольшое оволосение в подмышечных и паховых областях. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Воронкообразная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, уплощение сводов стоп, эквинусная установка левой стопы. Ходит самостоятельно, неустойчиво, с ротацией левой стопы внутрь. Подвижность левого голеностопного сустава ограничена. Диффузная мышечная гипотония.

Зев розовый, рыхлый, налетов на миндалинах нет. Язык обложен белым налетом у корня. Неровный зубной ряд, особенность прикуса. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во всех отделах равномерно. Частота дыхательных движений — 20/мин. Тоны сердца звучные, тенденция к тахикардии, систолический шум по левому краю грудины. Частота сердечных сокращений — 110/мин.

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, неустойчивый. Мочеполовая система сформирована по женскому типу, дизурии нет.

Видит хорошо с оптической коррекцией. Непостоянный горизонтальный нистагм. Слышит хорошо. Речь фразовая, дизартрический компонент.

Наблюдается у нескольких специалистов.

Невролог. ДЦП, атонически-атактическая форма. Парциальный дефицит когнитивных функций. Стертая дизартрия. Получает курсы ноотропной, метаболической терапии. По данным ЭЭГ-видеомониторинга (2022 г.), патологическая активность не обнаружена.

Кардиолог. Синусовая тахикардия.

Гастроэнтеролог. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с дистальным эзофагитом. Кардиоэзофагеальный пролапс. Хронический гастродуоденит.

Нефролог. Хроническая болезнь почек 1-й степени. Вторичная (приобретенная) тубулопатия на фоне генетически детерминированной болезни (синдрома Костелло), проявившаяся нефрокальцинозом, следовой протеинурией, с сохраненными функциями почек.

Рис. 4. Чрезмерная складчатость и гиперпигментация кожи стоп пациентки с синдромом Костелло
Fig. 4. Excessive folds and feet skin hyperpigmentation in a patient with Castello syndrome



Офтальмолог. Гиперметропия средней степени ОУ с астигматизмом. Постоянно носит очки. Горизонтальный мелкозмещенный нистагм ОУ, амблиопия высокой степени ОУ.

Эндокринолог. Преждевременное половое развитие, гонадотропин-зависимое. Телархе. Синдромальная задержка роста (ниже 3-го перцентиля).

Ортопед. Воронкообразная деформация грудной клетки. Нарушение осанки по кифотическому типу. Комбинированное уплощение сводов стоп с варусной установкой. Эквинусная установка левой стопы. Контрактура левого голеностопного сустава. Используются ночные туторы, ортопедическая обувь.

Ортодонт. Нарушение прикуса. Коррекция пластиной.

Заключение коррекционного педагога в 10 лет. Учится во втором классе для детей с ограниченными возможностями здоровья общеобразовательной школы.

Диагноз (январь 2024 г., 10 лет 6 месяцев): Синдром Костелло. ДЦП, атонически-атактическая форма. Парциальный дефицит когнитивных функций. Стертая дизартрия. Синусовая тахикардия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с дистальным эзофагитом. Кардиоэзофагеальный пролапс. Хронический гастродуоденит. Хроническая болезнь почек 1-й степени. Вторичная тубулопатия. Нефрокальциноз 1-й степени. Гиперметропия средней степени с астигматизмом. Горизонтальный нистагм. Низкорослость. Преждевременное половое развитие. Воронкообразная деформация грудной клетки. Нарушение осанки по кифотическому типу. Комбинированное уплощение сводов стоп с варусной установкой. Эквинусная установка левой стопы. Контрактура левого голеностопного сустава. Состояние после ахиллопластики по Байеру слева. Плоско-вальгусные стопы. Гипертрофия аденоидов 2-й степени.

Таким образом, длительное катamnестическое наблюдение пациентки с синдромом Костелло в условиях крупного многофункционального центра с осуществлением комплексной реабилитации по индивидуализированным программам, включающим немедикаментозное воздействие и психолого-педагогическую коррекцию, позволило адаптировать девочку к жизни в социуме и обеспечить контроль над проблемами, связанными с соматической и неврологической патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное катamnестическое наблюдение пациентов с синдромом Костелло в условиях крупного многопрофильного педиатрического центра позволило создать для этих детей оптимальный алгоритм ведения, включающий сопровождение специалистами по профилю соматической и неврологической патологии, выполнение комплексных реабилитационных программ, направленных на улучшение двигательной активности и формирование навыков самообслуживания, а также на их когнитивное развитие и социальную адаптацию. Все программы были разработаны с учетом онкологической настороженности и показали свою эффективность у данной категории больных.

Особое внимание уделялось психоречевому развитию и социальной адаптации детей с синдромом Костелло за счет постоянной помощи коррекционного педагога (дефектолога). Содержание индивидуальной программы обучения и воспитания для каждого пациента было направлено на формирование

наглядно-образного мышления, исследовательской деятельности, социальных и гигиенических навыков, продуктивных видов деятельности, способности усваивать новые знания с помощью слова, выражать свои мысли в речевой форме. Очень важным направлением мы считаем психолого-педагогическое просвещение родителей в вопросах воспитания ребенка-инвалида.

В ситуации, когда наглядно-действенное мышление формируется у пациента в течение дошкольного и школьного периодов, обучение должно быть организовано в индивидуальной форме с учетом зоны ближайшего психического развития в характерном для ребенка ведущем виде деятельности. Наличие у пациентов с синдромом Костелло способов наглядно-образного мышления указывает на возможную перспективу социальной адаптации этих детей в подростковом возрасте за счет трудового обучения и подготовке к выбору профессии с учетом ограничений здоровья.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Давыдова И.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Бакович Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, клинико-лабораторное обследование и катamnестическое наблюдение пациентов, обработка данных, написание и редактирование текста; Конова О.М., Лазуренко С.Б. — разработка концепции и дизайна исследования; Зимина Е.П., Складнева В.М., Турина И.Е. — клинико-лабораторное обследование и катamnестическое наблюдение пациентов, обработка данных, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Davydova, I.V. — development of the concept and design of the study, editing the article, approval of the manuscript for publication; Bakovich, E.A. — development of the concept and design of the study, clinical and laboratory examination and follow-up observation of patients, data processing, writing and editing the article; Konova, O.M., Lazurenko, S.B. — development of the concept and design of the study; Zimina, E.P., Sklyadneva, V.M., Turina, I.E. — clinical and laboratory examination and follow-up observation of patients, data processing, writing the article.

Этическое утверждение / Ethics approval

Материалы статьи рассмотрены и одобрены для публикации на заседании локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 01.02.2024 г. (протокол № 1). Родители пациентов подписывали информированное согласие на их участие в исследовании.

The materials of the article were reviewed and approved for publication of the local independent ethical committee of the National Medical Research Center for Children's Health on February 1, 2024 (protocol No. 1). Patient's relatives signed informed consent for their participation in the study.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <https://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru
Бакович Елена Анатольевна / Bakovich, E.A. — к. м. н., врач-педиатр отделения стационарозамещающих технологий Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2146-2531. E-mail: bakovich@nczd.ru

Зимина Елена Павловна / Zimina, E.P. — к. м. н., заведующая отделением стационарозамещающих технологий Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 3778-9206. <https://orcid.org/0000-0003-0019-4194>. E-mail: zimina@nczd.ru

Коновина Ольга Михайловна / Konova, O.M. — д. м. н., начальник Центра медицинской реабилитации и восстановительного лечения Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 1415-3885. <https://orcid.org/0000-0001-8053-5985>. E-mail: konova@nczd.ru

Лазуренко Светлана Борисовна / Lazurenko, S.B. — член-корреспондент РАО, д. п. н., профессор, начальник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 6118-7310. <https://orcid.org/0000-0003-0642-8545>. E-mail: preeducation@gmail.com

Складнева Веселина Михайловна / Sklyadneva, V.M. — научный сотрудник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 7704-1831. <https://orcid.org/0000-0003-4086-1481>. E-mail: veselina041@gmail.com

Турина Ирина Евгеньевна / Turina, I.E. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3943-7400. <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>. E-mail: turina11@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Costello J.M. A new syndrome. *New Zealand Med. J.* 1971;74:397.
2. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust. Paediatr. J.* 1977;13:114–18.
3. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S., Perveen R. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J. Med. Genet.* 2006;43:401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352
4. Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н., Кирсанова Т.А. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010;5:27–30. Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N., Kirsanova T.A. Clinical diagnosis of a rare inherited disease: Costello syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;5:27–30. (in Russian)
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., ред. Атлас редких болезней. М.: ПедиатрЪ; 2016: 269–72. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., eds. *Atlas of rare diseases.* M.: Pediatrician; 2016: 269–72. (in Russian)
6. Харитонова Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д., Жарова О.П. и др. Синдром Костелло в практике неонатолога. Клинический случай. *Медицинский оппонент.* 2021;4(16):76–80. Kharitonova N.A., Basargina M.A., Mitish M.D., Zharova O.P. et al. Costello syndrome in the practice of a neonatologist. A clinical case. *Medical Opponent* 2021;4(16):76–80. (in Russian)
7. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M., Chatfield K.C. et al. Costello syndrom: clinical phenotype, genotype and management guidelines. *Am. J. Med. Genet.* 2019;179(9):1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
8. Astiazaran-Symonds E., Ney G.M., Higgs C., Oba L. et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2023;128(11):2089–96. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7
9. Скапенков И.Н., Тверитнева А.Ю., Шаргина К.В., Богородицкий Ю.С. и др. Новообразования у детей с синдромом Костелло: опыт Российской детской клинической больницы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(6):165–70. Skapenkov I.N., Tveritneva A.Yu., Shargina K.V., Bogoroditskiy Yu.S. et al. Neoplasms in children with Costello syndrome: experience of the Russian Children's Clinical Hospital with the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow, Russia). *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(6):165–70. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-165-170
10. Axelrad M.I., Schwartz D.D., Fekhlis D.E., Hopkins E. et al. Longitudinal course of cognitive, adaptive and behavioral characteristics in Costello syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2009;149A(12):2666–72. DOI: 10.1002/ajmg.a.33126
11. Назаренко Л.П., Орлов Д.С., Сеумова Г.Н., Филимонова М.Н. Оптимизация алгоритма диагностики и диспансеризации больных с синдромом Костелло. Методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики хромосомных, орфанных и многофакторных заболеваний человека. Томск; 2017: 115–42. Nazarenko LP, Orlov DS, Seitova GN, Filimonova MN. *Optimisation of the algorithm for diagnosis and standard medical examination of patients with Costello syndrome. Methodical recommendations on medical technologies for the diagnosis of chromosomal, orphan and multiple diseases in humans.* Tomsk; 2017: 115–42. (in Russian)
12. Lin A.E., Alexander M.E., Colan S.D., Kerr B. et al. Clinical, pathological and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011;155A(3):486–507. DOI: 10.1002/ajmg.a.33857
13. Журкова Н.В., Гандаева Л.А., Пушков А.А., Басаргина Е.Н. и др. Спектр заболеваний из группы RAS-патий в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинская генетика.* 2020;19(8):21–3. Zhurkova N.V., Gandaeva L.A., Pushkov A.A., Basargina E.N. et al. RASopathies in multidisciplinary pediatric hospital. *Medical Genetics.* 2020;19(8):21–3. (in Russian) 

Поступила / Received: 12.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2024



Форум ЗДОРОВОЕ ПИЩЕВАРИЕ

1 июня 2024 г.

онлайн-формат

МЕРОПРИЯТИЕ ПРИЗВАНО ОСВЕТИТЬ:



рациональные подходы к диагностике и лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта на основе современных клинических рекомендаций;

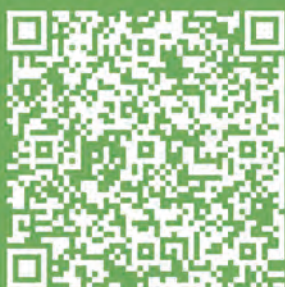


данные последних исследований в области гастроэнтерологии;



тактику ведения сложных и коморбидных больных с позиций междисциплинарного подхода.

РЕГИСТРАЦИЯ



Отсканируйте QR-код
для перехода на сайт



На Форуме каждый специалист найдет ответы на вопросы из ежедневной клинической практики, в том числе в дискуссии с ведущими отечественными экспертами.

