

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 66

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.
Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».
Основан в 1956 г.
Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины
При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна
Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.
АДРЕС РЕДАКЦИИ:
125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>
Каталог «Урал-Пресс»:
Индекс 73065
Каталог «Пресса России»:
Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 0401
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Гепте Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Малиевская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н. (Словакия)
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Перевошка П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Суарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Ченурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 66

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

2.2021

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, Moscow

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Asmanov A.I., MD, Cand. Med. Sci, Moscow, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrin V.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kuchero Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Dobrovanov O.E., MD, PhD (Slovakia)

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

Zabolotnikov T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia

Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurina M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva» / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЧ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Ural-Press» catalogue:

Index 73065

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 0401

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»
115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

Альбицкий Валерий Юрьевич
(к 80-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Длин В.В., Морозов С.Л.

Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кравцова Л.А.

Синдром внезапной смерти младенцев (SIDS) — что нового?

Байрашевская А.В., Кытько О.В.

Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии

Потапова Н.Л.

Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза

Обухова А.Н., Халецкая О.В.

Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков

Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А.,
Киришина И.А., Губич А.А., Чуприк Ю.В.

Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ковтун О.П., Качанова Е.А., Плаксина А.Н., Панова А.В.
Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона

Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.,
Рюмин В.Е.

Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия

Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжеева А.А.,
Зайнуллина О.Н.

Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики

Трунина И.И., Буланова Н.А., Щелькалина С.П.,
Иванов Г.Г., Старунова О.А.

Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья

Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н.,
Шубина Ю.Ф., Жемайта Е.К., Никонова В.С.

Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области

Кобринский Б.А., Благодослов Н.А., Демикова Н.С.

Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей

ANNIVERSARY

5 Valery Yurievich Albitsky
(to the 80th anniversary)

EDITORIAL

6 Dlin V.V., Morozov S.L.

Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects

LITERATURE REVIEW

13 Kravtsova L.A.

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) — what is new?

21 Bairashevskaya A.V., Kytko O.V.

Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features

29 Potapova N.L.

Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis

35 Obukhova A.N., Khaletskaya O.V.

The secondary hyperoxaluria in children: the therapeutic potential of prebiotics and probiotics

41 Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A.,
Kirshina I.A., Gubich A.A., Chuprik Yu.V.

Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn

ORIGINAL ARTICLES

49 Kovtun O.P., Kachanova E.A., Plaksina A.N., Panova A.V.
Approaches to the assessment of the economic potential of assisted reproductive technologies in the region

56 Ustyantseva L.S., Chistyakova G.N., Remizova I.I.,
Ryumin V.E.

Clinical characteristics and features of the monocytic link of innate immunity in children with extremely low body weight and severe bronchopulmonary dysplasia

62 Konovalova A.M., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A.,
Zainullina O.N.

Persistent diarrhea as manifestation of gastrointestinal food allergy in young children: diagnostic possibilities

69 Trunina I.I., Bulanova N.A., Shchelykalina S.P.,
Ivanov G.G., Starunova O.A.

Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in children and adolescents based on the data from health centers

78 Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N.,
Shubina Yu.F., Zhekaite E.K., Nikonova V.S.

Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region

85 Kobrinskiy B.A., Blagosklonov N.A., Demikova N.S.

Expert system for the diagnosis of hereditary metabolic diseases accompanied by mental disorders in children

Корабельникова Е.А., Акинкина Я.М.

Влияние детско-родительского эмоционального взаимодействия на сон детей раннего возраста

Троицкая Л.А., Суркова К.Л., Семьякина А.Н., Николаева Е.А.

Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса—Данло

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Олейник Я.С., Рыков М.Ю.

Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе

Потрохова Е.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Якушева Е.Н., Сафонова М.П.

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И.

Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии

Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., Гончарова Л.В., Стадникова А.С., Глухова Е.А.

Синдром Пейтца—Егерса в детской дерматологической практике

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А., Павлова Н.В.

Профилактика раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников, у новорожденных и младенцев: результаты клинического исследования Декспан плюс® Бэби

НЕКРОЛОГ

Памяти Римарчук Г.В.

92 Korabelnikova E.A., Akinkina Ya.M.

Influence of child-parent emotional interaction on the sleeping of young children

101 Troitskaya L.A., Surkova K.L., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A.

Emotional and personal characteristics of adolescents with Ehlers—Danlos syndrome

CLINICAL CASES

105 Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Oleynik Ia.S., Rykov M.Yu.

Treatment of lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome

110 Potrokhova E.A., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakusheva E.N., Safonova M.P.

Behcet-like familial autoinflammatory syndrome

FOR THE PRACTITIONER

116 Sitkin S.I., Avalueva E.B., Oreshko L.S., Khavkin A.I.

Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease

123 Taganov A.V., Tamrazova O.B., Molochkov A.V., Goncharova L.V., Stadnikova A.S., Glukhova E.A.

Peutz—Jeghers' syndrome in pediatric dermatological practice

130 Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A., Pavlova N.V.

Prevention of Diaper Irritation and Redness in Newborns and Infants: Results from the Dexpan Plus® Baby Clinical Study

OBITUARY

138 In memory of Rimarchuk G.V.

Альбицкий Валерий Юрьевич (к 80-летию со дня рождения)

В.Ю. Альбицкий родился 14.04.1941 г. в семье рабочего и врача. Еще обучаясь на педиатрическом факультете Казанского медицинского института и будучи членом студенческого научного кружка при кафедре организации здравоохранения, выполнил два исследования: «Основоположник казанской терапевтической школы Н.А. Виноградов» и «Причины младенческой смертности в Казани». Эти два студенческих опуса определили направления дальнейшего научного творчества — история отечественной медицины, состояние и охрана здоровья детского населения.

Получив в 1958 г. диплом врача-педиатра, Валерий Юрьевич работал заведующим организационно-методическим отделом ЦРБ Алексеевского района, затем год — инспектором Минздрава Татарстана, а с 1966 г. началась академическая и научная карьера в качестве ассистента кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения в alma mater. В 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию «Детская смертность и ее причины в г. Казани» (научные руководители профессора Т.Д. Эпштейн и М.Х. Вахитов). В это время также активно занимался историей казанской медицинской школы, результатом чего стали 4 небольшие монографии.

В 1976 г. В.Ю. Альбицкий был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Читинского медицинского института. С сентября 1979 г. по приглашению А.А. Баранова, назначенного директором Горьковского НИИ педиатрии, возглавил в этом учреждении организационно-методический отдел. Совместно с А.А. Барановым Валерием Юрьевичем был реализован проект по комплексному клинко-социальному исследованию часто болеющих детей. Результатом этого исследования стала получившая широкую известность монография «Часто болеющие дети» (1986; в соавторстве с А.А. Барановым) и докторская диссертация «Особенности состояния здоровья часто болеющих детей и пути их оздоровления» (1987; научный консультант акад. А.А. Баранов).

В 1988 г. В.Ю. Альбицкий возглавил кафедру медико-социальных проблем охраны здоровья матери и ребенка Горьковского медицинского института, в 1991 г. получил звание профессора. В центре внимания кафедры стали проблемы здоровья детей из семей высокого социального риска. Именно тогда возникает четкое понимание важности социальной педиатрии как инструмента по медико-социальному сопровождению детского населения.

В 1993 г. вернулся в Казань и продолжил свою деятельность в Казанском медицинском университете. В этот период Валерий Юрьевич активно занимался различными аспектами состояния и охраны здоровья детей, подготовив несколько монографий. Были изданы два фундаментальных труда: «История Казанского государственного медицинского университета» (2004) и «Биографический словарь заведующих кафедрами и профессоров КГМУ» (2006).

В 2003 г. В.Ю. Альбицкий возглавил отдел социальной педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН. В отделе выполнены следующие важные исследования: обобщен и реализован региональный подход при изучении состояния здоровья детского населения; изучены тенденции и медико-социальные закономерности основных показателей



состояния здоровья детей России (смертности, инвалидности, заболеваемости); разработан отечественный инструментарий по изучению качества жизни детей, проведены исследования этого показателя у ряда контингентов здоровых и больных детей; обоснованы теоретические и организационные основы медико-социальной помощи детскому населению; проведено изучение истории НЦЗД РАМН и вклада его ученых в развитие отечественной педиатрии, издан биографический словарь «Научный центр здоровья детей. 1763–2016 гг. Доктора наук».

Московский период сопровождался (совместно с проф. Т.В. Яковлевой и проф. А.А. Ивановой) организацией в 2009 г. в Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова кафедры поликлинической и социальной педиатрии, на которой до 2021 г. Валерий Юрьевич продолжал вести свою педагогическую деятельность. Кроме того, с 2014 г. стал работать главным научным сотрудником в Национальном НИИ Общественного здоровья им. Н.А. Семашко. В январе 2020 г. вновь объединил свою профессиональную судьбу с академиком А.А. Барановым, став главным научным сотрудником НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

В.Ю. Альбицкий является автором более 520 научных работ, в том числе более 60 монографий и книг, 240 журнальных публикаций. Им подготовлены 24 доктора и 49 кандидатов медицинских наук. Валерий Юрьевич «Отличник здравоохранения СССР» (1984), награжден знаком заслуженный деятель науки РФ (2006), является лауреатом премии Правительства РФ (2010), почетным профессором Казанского медицинского университета (2010), лауреатом премии им. Н.А. Семашко РАМН (2012), заслуженным деятелем науки Республики Татарстан (2016), награжден медалью Союза педиатров России «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей» Г.Н. Сперанского (2020).

*Сердечно поздравляем Валерия Юрьевича с юбилеем!
Желаем дальнейших успехов в его плодотворной
деятельности и крепкого здоровья!*

Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы

В.В. Длин, С.Л. Морозов

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects

V.V. Dlin, S.L. Morozov

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Термину «персонализированная медицина» чуть более 20 лет, но индивидуальные подходы к терапии пациентов существуют уже более ста лет. Расшифровка генома и развитие фармакогенетики в последние десятилетия открыли новые пути развития медицины и новое понимание понятия «персонализированная медицина». В статье на примере нефрологических заболеваний (синдром Дениса–Драша, синдром Фрайзера, гипофосфатемический рахит, нефротический синдром) показана важность молекулярно-генетического обследования для повышения эффективности лечения и, главное, профилактики ятрогенных побочных эффектов от проводимой терапии. На примере глюкокортикоидной терапии при нефротическом синдроме у детей продемонстрирована важность изучения генетических факторов, влияющих на индивидуальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, персонализированная терапия, биомаркеры, фармакогенетика, нефрология.

Для цитирования: Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(2): 6–12. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12

The term “personalized medicine” appeared only 20 years ago, but individual approaches to the therapy were known for more than a hundred years. The genome decoding and development of pharmacogenetics in recent decades have opened up new ways for the development of medicine and a new understanding of the concept of “personalized medicine”. The article uses the example of nephrological diseases (Denis–Drash syndrome, Freiser syndrome, hypophosphatemic rickets, nephrotic syndrome) to demonstrate the importance of molecular genetic examination and to improve the effectiveness of treatment and, most importantly, to prevent iatrogenic side effects of the therapy. The example of glucocorticoid therapy of children with nephrotic syndrome is used to demonstrate the importance of studying certain genetic factors that affect the individual pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of glucocorticosteroids.

Key words: children, personalized medicine, personalized therapy, biomarkers, pharmacogenetics, nephrology.

For citation: Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects. Ros Vestn Perinatol I PEDIATR 2021; 66(2): 6–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12

Официально признанного определения персонализированной медицины не существует. Термин «персонализированная медицина» был использован в качестве названия монографии J. Kewal в 1998 г. и начал упоминаться в MEDLINE в 1999 г., но большая часть литературы, относящаяся к персонализированной медицине, часто определяет ее как фармакогеномику и фармакогенетику. Различные термины используются для описания концепции персонализированной медицины: ориентированная, подобранная, основанная на генотипе, индивидуализированная или основанная на индивидуальном подходе терапия; информационно обоснованная, системная,

геномная (genomic medicine), предсказательная (predictive medicine) или медицина под заказчика (tailored medicine), препараты генетического действия (фармакогеномика, фармакогенетика, фармакопротеомика), комплексное здравоохранение.

Термин «геномная медицина» подразумевает, что секвенирование генома человека позволяет медицинской практике вступить в эру, в которой геном пациента поможет определить оптимальный подход к оказанию помощи, будь то профилактической, диагностической или терапевтической. Однако термин «геномная медицина» нельзя считать адекватным синонимом для термина «персонализированная медицина», так как, помимо геномики, протеомные технологии и метаболомика способствуют становлению персонализированной медицины [1].

Персонализированная медицина, также называемая персонифицированной медициной, прецизионной медициной, индивидуализированной медициной, представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента.

© Длин В.В., Морозов С.Л., 2021

Адрес для корреспонденции: Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-77-48 e-mail: vdlin@pedklin.ru

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

К подобным индивидуальным особенностям относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков — как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток.

Актуальность проблемы так высока, что издан Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. за № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [2]. Указанная Концепция представляет собой систему взглядов на базовые принципы, приоритетные направления, цели, задачи и основные направления государственной политики Российской Федерации по развитию индивидуальных подходов к пациенту (в том числе до развития у него заболевания), основанных на следующих принципах:

- анализе генетических особенностей и иных биомаркеров с целью выявления предрасположенностей к развитию заболеваний, оценки влияния факторов окружающей среды на риски возникновения таких заболеваний и применения соответствующих профилактических мер, минимизирующих эти риски;

- использовании персонализированных методов лечения заболеваний и коррекции состояний, включая персонализированное применение лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов (в том числе таргетных, или мишень-специфических), основанное на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров;

- использовании биомаркеров для мониторинга эффективности лечения.

Историческая справка

Персонализированная медицина периодически привлекает внимание специалистов в области профилактики и лечения болезней уже на протяжении без малого трехсот лет новейшей истории. Но еще в древности врачи стали подмечать, что различные приемы врачевания, снадобья и экстракты из лекарственных растений действуют на людей совершенно по-разному. К развитию индивидуальных подходов приложили усилия почти все выдающиеся врачеватели античного периода, и в дальнейшем это направление активно развивалось.

Такой подход не нов и для России. Блестящие врачи прошлого, включая основоположников отечественной терапии, физиологии и инфектологии М.Я. Мудрова, С.П. Боткина, И.М. Сеченова и др., вложили вклад в развитие персональных подходов и создание новых технологий обследования и лечения. М.Я. Мудров разработал схему обследования больного, ввел в практику составление истории болезни, где рассматривали каждого пациента как уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств, проявляющуюся в специфических условиях жизни [3].

В современной дифференциальной диагностике патологии после постановки диагноза доминирующим остается подход, направленный на лечение «болезни» как комплекса симптомов без учета особенностей физиологии пациента, его психосоциального контекста. Это приводит в ряде случаев к безуспешной борьбе с «заболеванием» как с динамическим процессом, при котором индивидуальные характеристики пациента влияют на эффективность терапии и прогноз его течения.

В 90-х годах прошлого века специалист в области функциональной медицины L. Galland (США) предложил иной подход, получивший название «пациент-ориентированная диагностика и лечение». Это принято считать зарождением прецизионной или персонифицированной медицины. В указанной модели составление многофакторной базы данных на каждого пациента предполагает учет его биологических и психосоциальных особенностей. При этом общая картина складывается из множества деталей: результатов анализа работы различных систем организма (в том числе на молекулярном уровне), наличия наследственных патологий и даже описания особенностей отношений в семье. В итоге врач интегрирует поведенческие, метаболические, конституциональные, экологические факторы с фундаментальными методами дифференциальной диагностики болезней [3, 4]. При этом к понятию «диагностика» в модели L. Galland возвращается первоначальное значение термина «диагноз» (от греч. «diagnosis» — узнать до конца, тщательно), а принцип М.Я. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощается на новом уровне с помощью самых передовых технологий [3].

Персонализированная медицина как новое направление

Новое направление неразрывно связано с молекулярной медициной, геномикой и постгеномной биологией, которые во многом обеспечивают развитие соответствующих инновационных технологий: клеточные и биомолекулярные методы и средства диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Становится все более очевидным, что область системной биологии и одна из ее важных дисциплин, протеомика, будут играть важную роль в создании прогностического, профилактического и персонализированного подхода к медицине [5].

Метабомика включает самые передовые подходы к считыванию молекулярных фенотипических систем и обеспечивает идеальную тераностическую технологическую платформу для обнаружения паттернов биомаркеров, связанных со здоровьем и болезнью, для использования в персонализированных программах мониторинга здоровья и для разработки индивидуальных вмешательств [6].

Микрочипы — это высокопроизводительная технология, позволяющая количественно определять десятки тысяч транскриптов РНК в одной реакции.

Эта новая технология обещает всестороннее изучение болезни на геномном уровне, потенциально выявляя новые молекулярные аномалии, разрабатывая новые клинические биомаркеры и исследуя эффективность лекарственных препаратов. Что касается прогнозирования клинического течения заболеваний, то технология микрочипов потенциально может способствовать разработке сложных новых биомаркеров, полезных в качестве предикторов этиологии заболевания, исхода и чувствительности к терапии [3, 7].

В основе персонализированной медицины лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний. Результаты определения состояния биомаркеров используются в качестве предикторов в целях реализации принципов предиктивной медицины — индивидуального прогноза развития заболеваний и (или) выбора методов и способов лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемыми биомаркерами.

Выявление риска возникновения болезни на основании результатов определения состояния биомаркеров позволяет предотвратить заболевание путем принятия соответствующих индивидуальных, также определяемых состоянием биомаркеров, профилактических мер, что составляет основу превентивной медицины, нацеленной на предотвращение заболевания или раннюю, досимптоматическую и доклиническую минимизацию его проявлений, в отличие от конвенциональной медицины, сфокусированной на лечении болезней. Персонализированная профилактика включает поиск генетически обусловленной предрасположенности к развитию тех или иных болезней, так называемых слабых мест организма. Следует выделить несколько основных направлений исследований, которые могут быть актуальными для решения вопроса, насколько индивидуальные особенности человека важны для лечения с точки зрения предиктивной медицины [3].

Персонализированные подходы, основанные на анализе биомаркеров, находят все большее применение в практическом здравоохранении. В качестве примеров можно привести неонатальный скрининг в целях выявления ряда моногенных наследственных заболеваний, выбор для лечения онкологических заболеваний таргетных лекарственных препаратов с учетом молекулярных особенностей опухоли, а именно наличия в опухолевых клетках специфической мишени для воздействия [3].

Результаты многочисленных фармакоэпидемиологических исследований указывают на недостаточную эффективность лекарств при различных заболеваниях.

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, используемые в настоящее время лекарственные препараты неэффективны в среднем у 40% больных. Но это при стандартном подходе к пациентам. Индивидуализированная же диагностика возникшего патологического состояния предполагает персонализированный выбор лекарственных средств. Выявив генетические особенности больного, врач выберет самый эффективный и безопасный препарат, его дозу. Такой подход применим в кардиологии, пульмонологии, ревматологии, психиатрии, неврологии, онкологии, трансплантологии, других областях медицины. Он не только повысит эффективность терапии и снизит частоту нежелательных реакций, но и уменьшит расходы на дорогостоящие лекарства, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неподходящими для данного пациента [3].

Важное направление персонифицированной медицины — выявление полиморфизмов (вариантов) ключевых генов, определяющих тактику борьбы со многими заболеваниями. Например, эффективность лечения некоторых видов рака зависит от наличия мутаций генов *KRAS*, *p53*, *HER2* и др. [3]. Это направление активно развивается в мире, большое число исследований направлено на выявление прогностически значимых биомаркеров и их сочетаний, позволяющих определять риски возникновения заболеваний, прогнозировать эффективность действия лекарственных средств, проводить ранний (до появления клинически выявляемых признаков) мониторинг эффективности лечения.

Важной для клинической практики технологией персонализации лечения является фармакогенетика, направленная на установление связи между индивидуальными генетическими особенностями и вариабельностью эффектов лекарственных препаратов, позволяющая прогнозировать степень проявления возможных побочных эффектов от их применения. Имплементация фармакогенетических подходов позволяет существенно снизить вероятность возникновения побочных эффектов и повысить действенность лекарственных средств за счет персонализации их назначения. Следовательно, персонализация медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения заболеваний на основе мониторинга и анализа биомаркеров, включая мониторинг лечения на основе биомаркеров для досимптоматической оценки его эффективности, приведет к существенному повышению эффективности терапии и снижению вероятности развития побочных эффектов.

Например, коррекция некоторых моногенных наследственных болезней может осуществляться с применением лекарственных средств, компенсирующих функциональные расстройства, связанные с заболеваниями. Такие лекарственные препараты, как правило, относятся к редким (орфанным) из-за низкой распро-

страненности заболеваний, при которых они назначаются. Для некоторых наследственных заболеваний фармакологическая коррекция невозможна, однако достижения современной биомедицины могут позволить проводить эффективное лечение, в том числе с применением аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, содержащих клетки пациента со скорректированным (путем применения технологий модификации генома) генетическим дефектом, что определяет актуальность проведения соответствующих исследований и разработки таких продуктов.

Как и в случае лечения онкологических заболеваний, к актуальным направлениям персонализированной терапии иных неинфекционных, а также инфекционных заболеваний относится использование биомаркеров, в том числе генетических, для выбора оптимальных лекарственных препаратов и режимов их дозирования и (или) немедикаментозных методов лечения. Разработки в этом направлении должны быть основаны на понимании молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, в том числе молекулярно-генетических особенностей. Такие биомаркеры служат предикторами эффективности действия лекарственных препаратов и (или) немедикаментозных методов лечения и позволяют в зависимости от их статуса проводить выбор оптимальных лекарственных средств, режимов их дозирования и лечения, оптимальных немедикаментозных методов, проводить оценку риска развития осложнений.

Развитие персонализированной медицины зависит от прогресса в области научных исследований, который позволяет создать рациональную основу для разработки новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации с учетом индивидуальных особенностей пациента. Поэтому к факторам, определяющим развитие и практическую имплементацию технологий персонализированной медицины, а также разработку эффективных мер профилактики заболевания на индивидуальной основе, относится проведение фундаментальных научных исследований, направленных на выявление молекулярных основ патогенеза заболеваний, идентификацию значимых биомаркеров и их сочетаний, в том числе позволяющих прогнозировать эффективность медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения. Задача прикладных научных исследований — валидация практической значимости биомаркеров, разработка новых персонализированных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Основные отрасли медицины, в которых применяются новые принципы, — онкология, фармация и фармакогеномика. Последняя занимается изучением реакций организма на медицинские препараты в зависимости от индивидуальных наследственных факторов. Однако персонализированная медицина развивается и по другим направлениям: кардиология,

нефрология, неврология, спортивная и профилактическая медицина и др.

Персонализированная медицина имеет большой потенциал в сокращении затрат и реализации возможностей по безопасному и максимально эффективному медицинскому обслуживанию. Она делает лекарственные средства более индивидуальными. Среди направлений, сосредоточенных на развитии персонализированной медицины, взаимодействие фармацевтического и диагностического подходов. Ученые, используя новейшие знания о молекулярных процессах патологий, снабжают врачей инновационными диагностическими методиками и таргетными препаратами. Последние имеют особое преимущество, так как оказывают прицельное воздействие на патологический очаг без вреда для здоровых клеток организма пациента.

Принципы персонализированной медицины позволяют бороться с наиболее тяжелыми заболеваниями, добиваться значительных успехов, спасать жизни пациентов, улучшать их самочувствие, расширять функциональные возможности. Для создания индивидуально эффективных лекарственных препаратов необходимы знания о молекулярной природе патологических процессов, персональных биологических различиях каждого человека, механизме воздействия лекарственных веществ. Задача персонализированной медицины — учесть все эти особенности при создании качественного препарата. Для этого необходимо проводить ряд генетических тестов. Данные о наличии у человека определенных мутаций/нуклеотидных вариантов особенно важны при разработке лекарственных препаратов, предназначенных для лечения злокачественных опухолей, а также имеют значение для выявления предрасположенности к той или иной патологии и определения чувствительности и переносимости фармакологических препаратов.

Персонализированная медицина в педиатрической нефрологии

В 2017 г. сотрудники отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева предложили термин «молекулярная нефропатология», отражающий раздел медицины, в рамках которого активно развиваются методы молекулярной диагностики заболеваний почек и индивидуального подбора терапии. Развитие молекулярно-генетических технологий позволяет дать качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, а также выявлять новые биомаркеры для персонализированной диагностики и терапии ряда заболеваний. Изучение патологических состояний органов мочевой системы с позиции молекулярной биологии позволяет заново взглянуть на патогенез и разработать новые технологии лечения с позиции «персонализированной терапии».

которая учитывает генетические особенности пациента [8]. В качестве примера важности верификации диагноза у больных с заболеваниями, имеющими разную этиологию, но сходную клиническую картину, можно привести пациентов с синдромами Фрайзера и Дениса—Драша, с одной стороны, и идиопатическим нефротическим синдромом — с другой.

Синдромы Дениса—Драша и Фрайзера входят в группу врожденного нефротического синдрома и их объединяет наличие склерозирующих вариантов морфологического поражения почек, дисгенезии гонад, раннее развитие стероид-резистентного нефротического синдрома и мутация гена *WT1*. Различия этих двух заболеваний в том, что при синдроме Дениса—Драша типично формирование диффузного мезангиального склероза и частое возникновение опухоли Вильмса, а при синдроме Фрайзера при морфобиоптическом исследовании почек выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз, опухоль Вильмса, как правило, не развивается. Известно, что развитие синдромов Дениса—Драша и Фрайзера детерминировано мутациями в различных участках гена *WT1*, расположенного на хромосоме 11q13 [9].

В отделе нефрологии наблюдались 13 детей с этими заболеваниями. Все они поступали в клинику с диагнозом стероид-резистентного нефротического синдрома. Всем в начальный период заболевания проводилась глюкокортикостероидная терапия, при которой не только не наблюдалось улучшение состояния, но и, как правило, отмечалось ухудшение и прогрессирование почечной недостаточности. Кроме кортикостероидов, 50% детей получили лечение различными иммуносупрессивными препаратами. Нецелесообразность использования кортикостероидов в лечении детей с нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *WT1*, показана R. Ruf и соавт. (2004) [10].

В процессе обследования пациентов в клинике нефрологии у них был выявлен псевдогермафродизм, типичный для синдромов Дениса—Драша и Фрайзера, а при цитогенетическом исследовании социально адаптированных девочек отмечался 46, XY хромосомный набор. Всем детям была отменена глюкокортикостероидная и иммуносупрессивная терапия и назначено лечение только с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с антипротеинурической целью.

Таким образом, у всех наблюдаемых больных, как это описано и в зарубежной литературе [11], при использовании иммуносупрессивной терапии наблюдалось прогрессирующее снижение функций почек. Следовательно, правильное выявление причин возникновения стероид-резистентного нефротического синдрома, обращение особого внимания на развитие половых признаков, настороженность в плане наличия у ребенка генетического нефротического синдрома позволяют достичь более высокой эффективности терапии.

Вторым примером, показывающим важность правильной постановки диагноза, что позволяет назначить терапию, не приводящую к прогрессированию нефрокальциноза, служит гипофосфатемический рахит.

Гипофосфатемический рахит — гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся развитием рахитических изменений вследствие повышенного выведения фосфора из организма. Причиной заболевания служат мутации различных генов: фосфатрегулирующего гена с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме (*PHEX*); потенциалзависимого канала хлоридов 5-го типа (*CLCN5*); фактора роста фибробластов 23-го типа (*FGF23*); дентин-матричного протеина 1-го типа (*DMP1*); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстеразы-1 (*ENPP1*); натрий-фосфорного котранспортера 2-го типа (*SLC34A3*; Npt2c); клото (*Klotho*, *KL*); натрий-фосфорного транспортера 2-го типа (*SLC34A1*, Npt2) [12].

Основной метод терапии гипофосфатемического рахита — использование активных форм витамина D в сочетании с препаратами кальция. Однако среди всех форм гипофосфатемического рахита выделяется наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, который представляет собой редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SLC34A3*, локализованном на хромосоме 9 в локусе 9q34, кодирующем NaPi-IIc [12–15].

Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией отличается от других форм гипофосфатемического рахита тем, что проявляется не только гипофосфатемией и гиперфосфатурией, а также и гиперкальциурией в связи с увеличением в сыворотке крови содержания 1,25-дигидроксихолекальциферола и повышением абсорбции кальция в кишечнике, в то время как в крови уровень кальция остается в норме. При гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией применение препаратов витамина D противопоказано в связи с усугублением течения заболевания, прогрессированием нефрокальциноза и развитием хронической почечной недостаточности. Поэтому генетическая верификация диагноза важна для назначения патогенетически обоснованной терапии.

Фармакорезистентность и фармакозависимость в нефрологии. Пути решения проблемы

Актуальная задача персонализированной медицины — наиболее эффективное использование лекарственных препаратов, особенно при тяжелых хронических заболеваниях, в частности при нефротическом синдроме. К важным проблемам терапии нефротического синдрома относится возникновение зависимости (или резистентности) от стандартной терапии глюкокортикостероидами, что приводит к уменьшению продолжительности ремиссии и необходимости либо повышения дозы препаратов, либо назначения новых, не безопасных средств. Кроме того, фармако-

резистентность существенно снижает качество жизни пациентов, повышая уровень смертности, а попытки ее преодоления зачастую приводят к применению сложных инвазивных методов лечения.

По данным различных авторов, генетические факторы, влияющие на индивидуальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль препаратов, могут обуславливать от 20 до 95% вариабельности эффективности и развития нежелательных явлений, возникающих при лечении нефротического синдрома. Изучение фармакокинетики, динамических и генетических аспектов кортикостероидов, используемых для лечения нефротического синдрома, а также возможность генотипирования пациента до начала терапии в перспективе позволят предотвратить возникновение множества нежелательных явлений и разработать схемы персонализированной терапии [16–18].

В последние годы обсуждается вопрос о роли гена множественной лекарственной устойчивости *ABCB1* (кодирует Р-гликопротеин) в формировании зависимости и резистентности стероидной терапии у детей с первичным нефротическим синдромом. Р-гликопротеин, также известный как MDR1 (Multiple Drug Resistance 1), *ABCB1* (ATP – binding cassette B 1) – один из самых важных белков клеточной мембраны, ответственных за перенос веществ из клетки в окружающую среду. Ген *ABCB1* находится на хромосоме 7q21 и относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров с широким спектром специфичности: его транспортные возможности распространяются на вещества массой от 300 до 2000 Да. Предполагается, что белок MDR1 массой 170 кДа эволюционно возник в качестве защитного механизма против токсичных субстанций, образующихся в клетке. Широкая экспрессия MDR1 в норме в различных тканях (гемопоэтической системе, клетках печени и почек, периферических мононуклеарных клетках крови, макрофагах, натуральных киллерах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах) служит для экспорта ксенобиотиков [19–22]. Предполагается, что отсутствие ответа или незначительный ответ на глюкокортикостероиды при нефротическом синдроме может быть обусловлен повышенной экспрессией гена *ABCB1*, так как установлено, что именно Р-гликопротеин ответственен за фоновый экспорт из клетки таких лекарственных средств, как винкристин, верапамил и, собственно, глюкокортикоиды.

В течение ряда лет в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева изучаются молекулярно-генетиче-

ские механизмы стероидной резистентности и стероидной зависимости при первичном нефротическом синдроме у детей. Цель исследования – повышение эффективности лечения детей с нефротическим синдромом на основании разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии.

Проведенное исследование продемонстрировало, что уровень экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома выше, чем у больных с ответом на стероидную терапию. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или сразу после его отмены, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона из клеток-мишеней и в дальнейшем, вероятно, потребует пересмотра схемы лечения [8, 22].

В отличие от предыдущих исследований в других центрах, где оценивался уровень экспрессии белка/рецептора, в настоящей работе определялась концентрация мРНК у конкретного пациента, что, вероятнее всего, будет более объективным показателем, не зависящим от сопутствующей терапии [23–25]. Это продемонстрировано результатами ранее проведенных работ с антагонистами рецептора *ABCB1*, в которых удавалось добиться снижения экспрессии белка на фоне приема циклоспорина [22, 23]. Указанные исследования лягут в основу создания диагностических панелей на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени, которые позволят до начала терапии глюкокортикостероидами определиться с оптимальной тактикой ведения пациента с нефротическим синдромом.

Таким образом, активное развитие принципов персонализированного подхода к диагностике и лечению в педиатрической нефрологии, особенно с использованием современных молекулярно-генетических методов, не только в разы увеличит диагностические возможности в верификации заболеваний почек, но и позволит определиться с индивидуальной терапией для каждого конкретного ребенка. Это приведет к повышению эффективности лечения, снижению частоты развития тяжелых побочных эффектов терапии и существенному улучшению качества жизни, социального и витального прогноза. Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, учитывая генетические особенности пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Res* 2009; 154(6): 277–287. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.09.005
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. за №186 «Об утверждении Концепции предиктив-

ной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 24, 2018 for N186 «On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine». (In Russ.)] <https://webmed.irkutsk.ru/doc/order/186.pdf>

3. Пальцев М.А. Персонализированная медицина. Наука в России 2011; 1: 12–17. [Paltsev M.A. Personified medicine. Nauka v Rossii 2011; 1: 12–17. (In Russ.)]
4. Chadwick R., O'Connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. Personalized Medicine 2013; 10(5): 463–471
5. Weston A.D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. J Prot Res 2004; 3(2): 179–196
6. Van Der Greef J., Hankemeier T., McBurney R.N. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n=1 clinical trials? Pharmacogenomics 2006; 7(7): 1087–1094. DOI: 10.2217/14622416.7.7.1087
7. Heidecker B., Hare J.M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. Heart Fail Rev 2007; 12(1): 1–11. DOI: 10.1007/s10741-007-9004-7
8. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 32–36. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new opportunities for the diagnosis of kidney diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 32–36. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
9. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей. М.: МИА. 2009; 287. [Ignatova M.S., Shatokhina O.V. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2009; 287. (In Russ.)]
10. Ruf G., Lichtenberger A., Karle M., Haas P., Anacleto F., Schultheiss M. et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 722–732. DOI: 10.1097/01.asn.0000113552.59155.72
11. Schumacher V., Scharer K., Wubl E., Altrogge H., Bonzel K.E., Guschmann M. et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. Kidney Int 1998; 53: 1594–1600. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00948.x
12. Новиков П.В. Клинико-генетические варианты гипопаратиреоза. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М.: Оверлей, 2014; 239–262. [Novikov P.V. Clinical and genetic variants of hypoparathyroidism. In: Hereditary diseases of the organ of the urinary system in children. M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). Moscow: Overlay, 2014; 239–262. (In Russ.)]
13. Carpenter T., Imel E., Holm I., Jan M., Insogna K. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011; 26(7): 1381–1388. DOI: 10.1002/jbmr.340
14. Gattineni J., Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. Pediatr Nephrol 2012; 27(9): 1477–1487. DOI: 10.1007/s00467-012-2103-2
15. Bergwitz C., Roslin N., Tieder M., Loreda-Osti J., Bastepe M., Abu-Zahra H. et al. SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter Na Pi-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. Am J Hum Genet 2006; 78(2): 179–192. DOI: 10.1086/499409
16. Ruochen C., Aihua Z. Mechanisms of Glucocorticoid Resistance in Idiopathic Nephrotic Syndrome. Kidney Blood Press Res 2013; 37: 360–378. DOI: 10.1159/000350163
17. Warejko J.K., Tan W., Daga A. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(1): 53–62. DOI: 10.2215/CJN.04120417
18. Морозов С.Л., Длин В.В. К вопросу о стероидной терапии первичного нефротического синдрома у детей. Практическая медицина 2020; 18(3): 26–31. [Morozov S.L., Dlin V.V. On the issue of steroid therapy of primary nephrotic syndrome in children. Prakticheskaya meditsina 2020; 18(3): 26–31. (In Russ.)]
19. Bauer B., Hartz A.M.S., Fricker G., Miller D.S. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. Mol Pharmacol 2004; 66(3): 413–419. DOI: 10.1124/mol.66.3
20. Bauer B., Hartz A.M.S., Pekcec A., Toellner K., Miller D.S., Potschka H. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. Mol Pharmacol 2008; 73(5): 1444–1453. DOI: 10.1124/mol.107.041210
21. Leopoldo M., Nardulli P., Contino M., Leonetti F., Luurtsema G., Colabufo N.A. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011–2018). Expert Opin Ther Pat 2019; 29(6): 455–461. DOI: 10.1080/13543776.2019.1618273
22. Морозов С.Л. Значение экспрессии гена MDR1 у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4): 278. [Morozov S.L. Significance of MDR1 gene expression in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(4): 278. (In Russ.)]
23. Doaa Mohammed Youssef, Rabab Mohammed Elbehidy, Hosam Salah Abdelhalim, Ghada Elsyde Amr. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. Iranian J Kidney Dis 2011; 5(3): 154–176. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2004.00340.x
24. Li Y., Hu X., Cai B., Chen J., Bai Y., Tang J. et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. Transpl Immunol. 2012; 27:12–18. DOI: 10.1016/j.trim.2012.03.006
25. Crettol S., Venetz J.P., Fontana M., Aubert J.-D., Ansermot N., Fathi M. et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients. Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 307–315. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f7046f

Поступила: 13.01.21

Received on: 2021.01.13

Источник финансирования:

Статья написана в рамках финансирования госзадания Министерства здравоохранения РФ «Клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» №2 00 080 056.

Source of financing:

The article was written under funding Gostaria the Ministry of health «Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy of primary nephrotic syndrome in children» №2 00 080 056.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

Синдром внезапной смерти младенцев (SIDS) – что нового?

Л.А. Кравцова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) – what is new?

L.A. Kravtsova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Под синдромом внезапной смерти младенцев (SIDS) понимают неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка первого года жизни, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти, данные анамнеза и патоморфологического исследования. Факторы риска при синдроме внезапной смерти младенцев делятся на 2 основные группы: модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым факторам риска относятся положение на животе во время сна, совместный сон младенца со взрослым, воздействие табачного дыма, наличие мягких постельных принадлежностей, недоношенность. К немодифицируемым факторам риска относятся уязвимость, обусловленная морфофункциональной незрелостью; критический возрастной период развития; экзогенный стрессор. На основании совокупного воздействия всех немодифицируемых факторов риска построена модель «тройного риска».

Показано, что в основе большинства современных концепций патогенеза синдрома внезапной смерти младенцев лежат генетические механизмы. Основными гипотезами танатогенеза при синдроме внезапной смерти младенцев являются врожденные дефекты метаболизма, иммунологическая некомпетентность, серотонинергическая дисфункция, SIDS-критическая диафрагменная недостаточность, кардиогенные механизмы. Главные успехи в снижении уровня синдрома внезапной смерти младенцев в настоящее время достигнуты благодаря контролю над модифицируемыми факторами риска, лежащими в основе развития синдрома.

Ключевые слова: младенцы, синдром внезапной смерти младенцев, SIDS, сон, факторы риска, механизмы развития.

Для цитирования: Кравцова Л.А. Синдром внезапной смерти младенцев (SIDS) – что нового? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 13–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-13-20

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is an unexpected non-violent death of an apparently healthy child in the first year of life, with no rational explanations for the death cause, anamnesis and pathomorphological studies. Risk factors of SIDS are divided into two main groups – modifiable and non-modifiable. Modifiable risk factors include: sleeping in the prone position, infant and adult sleeping together, tobacco smoke, soft bedding, and prematurity. Non-modifiable risk factors include: vulnerability due to morpho-functional immaturity; critical period of lifespan development; exogenous stress factor. The cumulative impact of all non-modifiable risk factors was used to develop a «triple risk» model.

Today, the majority of modern concepts of the sudden infant death syndrome pathogenesis are based on genetic mechanisms. The main hypotheses of thanatogenesis in SIDS are congenital metabolic defects, immunologic incompetence, serotonergic dysfunction, SIDS-critical diaphragmatic failure, cardiogenic mechanisms. The main success in reducing the SIDS rate has been achieved by controlling modifiable risk factors underlying the syndrome development.

Key words: infants, sudden infant death syndrome, SIDS, sleep, risk factors, mechanisms of development.

For citation: Kravtsova L.A. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) – what is new? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 13–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-13-20

Младенческая смертность – один из важнейших показателей состояния здоровья и уровня жизни страны. Важность этого демографического показателя определяется тем, что младенческая смертность занимает ведущее место в смертности детей до 14 лет [1]. В последние годы отмечена стойкая тенденция к снижению младенческой смертности, что в первую очередь связано с внедрением эффективных перинатальных техно-

логий, совершенствованием службы реанимации и интенсивной терапии [1].

При анализе статистических материалов по младенческой смертности обращает внимание графа «Смертность от прочих причин», где в том числе регистрируются случаи смерти, при которых по данным патологоанатомического исследования не удалось однозначно установить причину смерти. Так, по данным сайта Росстата, в Российской Федерации с января по декабрь 2018 г. смертность «от прочих причин» составила 8,3 на 10 тыс. родившихся (в тот же период 2017 г. – 8,0 на 10 тыс. родившихся). Ежегодно государственная статистика большинства стран фиксирует случаи внезапной смерти грудных детей, когда отсутствуют данные анамнеза и патоморфологические изменения по результатам аутопсии, позво-

© Кравцова Л.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Кравцова Любовь Арнольдовна – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6366-5585

e-mail: lkavcova@pedklin.ru

25412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ляющие убедительно объяснить наступление летального исхода. Наиболее часто причиной неожиданно наступившей внебольничной смерти ребенка служит синдром внезапной смерти младенцев (SIDS) [1]. Он признан одной из ведущих причин постнатальной младенческой смертности в большинстве экономически развитых стран мира, занимая третье место после врожденных пороков развития и смерти от перинатальных причин [2, 3].

Под синдромом внезапной смерти младенцев понимают неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка первого года жизни, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патоморфологического исследования [4, 5]. Всемирной организацией здравоохранения синдром внезапной смерти младенцев был признан как важная проблема в 1974 г., тогда же в США началась регистрация случаев внезапной, неожиданной смерти детей первого года жизни. В Российской Федерации синдром внезапной смерти младенцев начал регистрироваться с 1999 г. [1].

В МКБ-10 синдром внезапной смерти младенцев классифицируется как «внезапная смерть грудного ребенка» под рубрикой R 95 в разделе «неизвестные причины смерти». Кроме того, в МКБ-10 выделены такие позиции, как плохо определенная и неизвестная смерть (R99) и случайное удушение и удушье в постели (W75). Диагноз синдром внезапной смерти младенцев является «диагнозом исключения», когда после тщательной патологоанатомической экспертизы, исследования обстоятельств смерти и медицинской документации исключаются все возможные причины наступления смерти, в том числе насильственные [4, 5].

Классификация и категории синдрома внезапной смерти младенцев

Приоритет в изучении проблемы синдрома внезапной смерти младенцев в России принадлежит группе Санкт-Петербургских авторов – М.М. Воронцову, И.А. Кельмансону, А.В. Цинзерлингу, которые в 80-е годы прошлого столетия впервые в России проанализировали все случаи неожиданного наступления смерти детей первого года жизни вне больничных учреждений. Этими же авторами предложена классификация, согласно которой синдром внезапной смерти младенцев делят на 2 основные группы [6].

I группа: у умерших детей отсутствуют клинические и патологоанатомические признаки какого-либо заболевания. Результаты бактериологического, иммунофлюоресцентного и серологического исследований секционных материалов отрицательные. В этих случаях в качестве основного и единственного диагноза следует отмечать синдром внезапной смерти младенцев.

II группа: у умерших детей отсутствуют или минимально выражены клинические симптомы перед смертью, чаще всего укладывающиеся в клиническую картину минимально выраженного острого

респираторного вирусного заболевания, и/или имеются минимальные по своей выраженности признаки заболевания по данным вскрытия, явно недостаточные для объяснения наступления летального исхода. В этих случаях в качестве основного диагноза констатируют синдром внезапной смерти младенцев, а в качестве сопутствующего (фонового) отмечается то заболевание, признаки которого выявлены.

В 2004–2006 гг. группой авторов была предложена и опубликована в журнале «Pediatrics» новая классификация всех случаев внезапной ненасильственной смерти детей с выделением категорий, включающих клиническую картину, исследование обстоятельств смерти и результаты аутопсии [7, 8].

Категория IA синдрома внезапной смерти младенцев (типичная картина с полным обследованием)

Клинически: возраст старше 21 дня и до 9 мес жизни; нормальный анамнез, включая доношенность (≥ 37 нед гестации), нормальный рост и развитие, отсутствие похожих предшествующих случаев смерти сиблингов и ближайших родственников в семье.

Исследование обстоятельств смерти: исключена насильственная смерть.

Аутопсия: отсутствие потенциально смертельных патологических изменений, при этом возможной находкой могут быть минимально выраженные системные воспалительные инфильтраты; возможной, но не обязательной находкой являются внутригрудные геморрагические кровоизлияния; отсутствие непреднамеренных травм, жестокого обращения с ребенком; отсутствие стрессовых реакций тимуса; токсикологическое, микробиологическое, радиологическое исследование, химический анализ стекловидного тела, а также скрининговые исследования для выявления метаболических расстройств отрицательные.

Категория IB синдрома внезапной смерти младенцев (типичная картина с неполным обследованием)

Клиническая картина такая же, как в категории IA, за исключением: не представлено исследование обстоятельств смерти и/или не представлено одно или несколько из лабораторных исследований (токсикологическое, микробиологическое, радиологическое исследование, химический анализ стекловидного тела, а также скрининговые исследования на метаболические расстройства).

Категория II синдрома внезапной смерти младенцев

К этой категории относятся случаи смерти, которые соответствуют I категории, за исключением следующих критериев:

– клинические особенности: возраст от 0 до 21 дня или от 270 до 365 дней; в семье имелись похожие случаи смерти сиблингов и близких родственников, которые точно не связаны с детоубийством или выявленными генетическим расстройствами; у ребенка имелись перинатальные состояния (например, последствия преждевременных родов), которые полностью разрешены к моменту смерти;

– при исследовании обстоятельств смерти не представляется возможным полностью исключить механическую асфиксию или удушение;

– при аутопсии определены патологические отклонения роста и развития, а также незначительные воспалительные изменения, недостаточные по своей выраженности для объяснения наступления летального исхода.

Неклассифицируемая внезапная смерть младенцев (USID)

В эту категорию относят случаи смерти, которые не подходят под категорию I или II синдрома внезапной смерти младенцев, при которых, однако, альтернативные диагнозы сомнительны, или не проводится аутопсия.

Случаи после реанимации

Рассматриваются случаи смерти младенцев, которые были обнаружены в экстремальном состоянии и реанимированы, но позже умерли от синдрома внезапной смерти младенцев («временно прерванный синдром внезапной смерти младенцев»).

Внезапная неожиданная смерть в младенчестве (SUDI) — это термин, который относится ко всем случаям внезапной и неожиданной смерти младенцев, а не только к синдрому внезапной смерти младенцев. Смерть классифицируется как SUDI, если она происходит между полными 7 и 365 днями жизни и соответствует следующим критериям:

- смерть, неожиданная и необъяснимая по результатам аутопсии;
- смертельный случай во время острого заболевания, которое не было признано опасным для жизни;
- смертельный случай в исходе острого заболевания продолжительностью менее 24 ч у ранее здорового младенца (или смерть после этого, если жизнь была продлена только в результате интенсивной медицинской помощи);
- неожиданная смерть от ранее существовавших скрытых состояний;
- смерть от любой формы несчастного случая, травмы или отравления.

Внезапная необъяснимая смерть детей в возрасте старше года (SUDC) крайне редкое явление [9]. Согласно определению, предложенному H.F. Krous и соавт. [9] в 2005 г., к данной категории относится внезапная и неожиданная смерть ребенка старше 1 года, которая остается необъяснимой после тщательной экспертизы, включающей изучение медицинской документации, исследование обстоятельств смерти и полной аутопсии с лабораторными тестами.

Существуют 3 основных различия между синдромом внезапной смерти младенцев и внезапной необъяснимой смертью детей в возрасте старше 1 года (SIDS и SUDC):

1) синдром внезапной смерти младенцев встречается гораздо чаще: 38,7 смерти на 100 тыс. живорож-

дений, в то время как SUDC составляет от 1,4 до 1,8 на 100 тыс. рожденных живыми;

2) синдром внезапной смерти младенцев возникает у детей в возрасте до 1 года, а от SUDC умирают дети в возрасте старше 1 года (чаще всего в возрасте 1–4 года);

3) факторы риска синдрома внезапной смерти младенцев (такие как курение матери, совместный сон с матерью, положение на животе во время сна) нехарактерны для SUDC [9, 10].

При этом 90% случаев синдрома внезапной смерти младенцев происходят в первые 6 мес жизни с пиком смерти в возрасте от 2 до 4 мес — период, в который происходит кардинальная перестройка центральной нервной системы, особенно в структурах, обеспечивающих гомеостатический контроль [6, 11].

Факторы риска синдрома внезапной смерти младенцев

С учетом возможности воздействия на те или иные факторы риска их можно разделить на 2 группы: модифицируемые и немодифицируемые.

Модифицируемые факторы риска

1. *Положение на животе во время сна.* В 90-е годы XX века было проведено большое количество исследований, продемонстрировавших достоверное повышение риска синдрома внезапной смерти младенцев (в 3 раза и более) при положении на животе. В связи с этим в 1994 г. Американская педиатрическая академия рекомендовала родителям и лицам, осуществляющим уход за детьми, не выкладывать младенцев спать на живот, а только на спину или на бок. Проведение данной кампании службами общественного здоровья позволило сократить смертность от синдрома внезапной смерти младенцев на 20–50% за 3 года там, где эта работа активно проводилась, а именно в США, Новой Зеландии, Тасмании и ряде других стран [12, 13]. В настоящее время положение на животе во время сна признано ведущим фактором риска развития синдрома внезапной смерти младенцев [14].

2. *Совместный сон младенца со взрослым.* Соприжен с повышенным риском развития синдрома внезапной смерти младенцев. В исследовании, которое проводилось в Великобритании на протяжении 20 лет, было продемонстрировано увеличение числа случаев необъяснимой смерти младенцев при совместном сне со взрослым [15]. Риск значительно повышается, если младенец родился недоношенным или маловесным, если совместный сон происходит на мягком диване или софе, а также в случае, если родитель курит и/или находится в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [3, 16–19].

3. *Воздействие табачного дыма.* Наиболее стойкие положительные ассоциации прослеживаются между риском развития синдрома внезапной смерти младенцев и курением матери. Так, у детей, чьи матери курили во время беременности и на протяже-

нии первого года их жизни, риск внезапной смерти в несколько раз выше, чем у детей, чьи матери не курили [17, 18]. Риск развития синдрома внезапной смерти младенцев резко возрастает в случае употребления матерью наркотиков и алкоголя [19].

4. *Мягкие постельные принадлежности*, включая одеяла, подушки, игрушки и пр. в кроватке младенца ассоциируются с повышенным риском развития синдрома внезапной смерти [3, 14].

5. *Недоношенность*. Недоношенные, маловесные, а также дети с признаками морфофункциональной незрелости при рождении имеют риск внезапной смерти в 4 раза чаще, чем дети, рожденные в срок с нормальными массоростовыми показателями [5, 6, 20].

Немодифицируемые факторы риска

К таковым относятся следующие:

- уязвимость, обусловленная морфофункциональной незрелостью;
- критический возрастной период развития;
- экзогенный стрессор.

В 1994 г. J.J. Filiano и H.C. Kinney [21] предложили модель «тройного риска», согласно которой ряд факторов, взаимодействуя друг с другом, обуславливает повышенную уязвимость к синдрому внезапной смерти младенцев: критический период развития, базовая уязвимость и экзогенные стрессоры. Критический период развития обусловлен нестабильными механизмами гомеостатического контроля и вегетативной регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. На 1-м году жизни наиболее нестабильным периодом являются первые 2–4 мес жизни ребенка.

Базовая уязвимость включает генетическую восприимчивость к синдрому внезапной смерти младенцев, а также негенетические факторы: антенатальные (аномалии плаценты, плохой рост плода, преждевременные роды, внутриутробное воздействие сигаретного дыма и алкоголя), этнические и демографические. Экзогенные стрессоры, которые подвергают ребенка риску асфиксии, включают положение на животе, мягкое постельное белье, избыточную теплоизоляцию, тугое пеленание, совместное использование постели, постнатальное воздействие сигаретного дыма, легкие инфекции и недоношенность.

Особую группу детей с высоким риском развития синдрома внезапной смерти младенцев составляют дети с абортивно протекающими случаями SIDS. W.G. Guntheroth в 1963 г. впервые предложил термин «near-miss SIDS» для обозначения необъяснимых, внезапно возникающих у детей грудного возраста приступов цианоза, апноэ, брадикардии. Наличие подобной симптоматики у ребенка 1-го года жизни существенно повышает риск развития синдрома внезапной смерти младенцев.

Патофизиологические механизмы

За последние два десятилетия целевые генетические исследования причин синдрома внезапной

смерти младенцев привели к открытиям, свидетельствующим, что танатогенез внезапной смерти может быть раскрыт в ближайшее время. Проведение полноэкзомного секвенирования способствовало выявлению причинных генетических вариантов и идентификации генов, вызывающих высокую уязвимость к внезапной смерти в раннем возрасте [22]. При этом генетические варианты синдрома внезапной смерти младенцев попадают в одну из двух категорий генетических механизмов: 1) мутации, приводящие к смерти; 2) генетические полиморфизмы, повышающие уязвимость младенцев к внезапной смерти в критический период развития (2–4 мес жизни) при наличии экзогенных стрессоров [23]. Показано, что генетические механизмы лежат в основе большинства современных концепций патогенеза синдрома внезапной смерти младенцев.

Гипотезы развития синдрома внезапной смерти младенцев

– Врожденные дефекты метаболизма, например дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи [24, 25];

– гипотеза иммунологической некомпетентности. В данном случае генетические механизмы синдрома внезапной смерти младенцев опосредуются через систему цитокинов, играющих важную роль в иммунной системе, регулируя как интенсивность, так и продолжительность иммунного ответа [26]. В семейство цитокинов входят интерлейкины, интерфероны, хемокины, лимфокины и фактор некроза опухоли. Гены цитокинов очень полиморфны, описано огромное количество полиморфизмов, многие из которых находятся в пределах 5' и 3' регуляторных последовательностей и, таким образом, могут оказывать значительное влияние на транскрипцию [27]. При синдроме внезапной смерти младенцев был выявлен регионально-специфический паттерн экспрессии цитокинов IL-1β в стволе мозга, что служит отражением высокой иммунореактивности нейронов ствола мозга к IL-1β. Сверхэкспрессия IL-1β в стволе мозга у жертв синдрома внезапной смерти младенцев свидетельствует, что существует нейрочитокиновая связь, способная привести к нарушению гомеостатического контроля кардиореспираторной системы [28]. Во время инфекции периферические цитокины могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, связываясь со своими рецепторами на нейронах, опосредующих стрессовые реакции в гипоталамусе и/или стволе мозга, и тем самым вызывать угнетение дыхания и защитной arousal-реакции, т.е. отсутствие адекватной реакции на возникающую гипоксию. Этим определяется то, что у младенца с глубокой исходной уязвимостью даже легкая инфекция, которая запускает каскад цитокинов, может вызвать внезапную смерть [29];

– серотонинергическая дисфункция – генетические мутации или полиморфизмы в промоторной

области гена транспортера серотонина приводят к нарушению регуляции серотонина и синдрому внезапной смерти младенцев [30]. Серотонин (5-НТ) служит нейротрансммитером, влияющим на широкий спектр автономных функций (дыхание, кардиоваскулярная и циркадная регуляции), оказывая при этом стимулирующее влияние на центры продолговатого мозга, отвечающие за кардиореспираторный контроль. У младенцев, умерших от синдрома внезапной смерти, выявлен повышенный уровень метаболита серотонина — 5-гидрокситриптамина, что указывает на усиленный метаболизм серотонина, приводящий к уменьшению плотности его связывания с серотониновыми рецепторами. Несколько полиморфизмов были идентифицированы в зоне промотора гена *5-HTT (SLC6A4)*, L-аллель которого повышает эффективность промотора, способствуя уменьшению концентрации серотонина в нервных окончаниях. В то же время в некоторых других исследованиях не выявлена связь аллеля L и/или генотипа LL *5-HTT* с синдромом внезапной смерти младенцев [31];

- теория критической недостаточности диафрагмы; в основе этой теории лежит гипотеза о критическом нарушении функции диафрагмы после воздействия экзогенных стрессоров [32];

- кардиогенные механизмы синдрома внезапной смерти младенцев подразумевают развитие угрожающей жизни аритмии. Высказано предположение, что примерно 10% случаев синдрома внезапной смерти младенцев связано с кардиальными канналопатиями. Это обусловлено тем, что в ряде случаев синдрома были выявлены патогенные варианты одного или нескольких генов, нарушающих функцию ионных каналов. Данные мутации отвечают за развитие наследственных аритмических синдромов, таких как синдром удлиненного интервала *Q–T*, синдром Бругада и катехоламинергическая желудочковая тахикардия [33].

Гипотеза о возможной патогенетической связи между врожденным синдромом удлиненного интервала *QT* и синдромом внезапной смерти младенцев впервые предложена P.J. Schwartz и соавт. [34] в 1974 г. В 2001 г. P.J. Schwartz и соавт. сообщили о 2 случаях выявленных мутаций у детей первого года жизни: 1-й — о типичном клиническом случае «near-miss SIDS» у младенца, у которого был выявлен гетерозиготный миссенс-вариант в гене *SCN5A*; 2-й — о случае внезапной смерти младенца с посмертно выявленной мутацией *de novo* P117L в гене *KCNQ1* [34]. В тот же период M.J. Ackerman и соавт. [35] провели посмертную экспертизу 93 случаев младенческой смерти с неустановленной причиной и в 2 случаях идентифицировали миссенс-варианты в гене *SCN5A*. Дальнейшие сообщения о случаях синдрома связывают внезапную смерть младенцев с мутациями потери функции в *KCNH2* и минорных генах *KCNE2* и *KCNJ5*, которые вызывают синдром удлиненного интервала *Q–T*6-го и 13-го типов соответственно [36].

Наследственный аритмический синдром Бругада характеризуется неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, подъемом сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях электрокардиограммы и внезапной смертью. При этом смерть часто наступает во время сна, что может указывать на роль данного синдрома в патогенезе внезапной смерти младенцев [37].

Катехоламинергическая желудочковая тахикардия представляет собой канналопатию, приводящую к потенциально летальным аритмиям, обычно вызываемым стрессом. Такие стрессоры, как боль, голод, перегрев, табачный дым и инфекция способствуют резкому повышению симпатической активации, что может служить триггером к развитию угрожающей жизни аритмии у младенцев с мутацией в гене *RYR2* (аутосомно-доминантная форма катехоламинергической желудочковой тахикардии) или мутациями в обоих аллелях генов *CASQ2* или *TRDN* в случае аутосомно-рецессивной мутации [38].

В отечественных работах, посвященных кардиальным механизмам этого синдрома, продемонстрирована роль определенных фаз сна в возникновении электрической нестабильности миокарда. Показано, что продолжительность интервала *Q–T* положительно коррелирует с фазой быстрого сна. При этом увеличение продолжительности электрической систолы сердца обусловлено транзитным повышением парасимпатических влияний на ритм сердца, характерным для возраста 2–4 мес [39].

Профилактика синдрома внезапной смерти младенцев

Основные успехи в снижении частоты синдрома внезапной смерти младенцев достигнуты благодаря контролю над модифицируемыми факторами риска. В то же время после значительных успехов в этом плане (90-е годы XX века) общий коэффициент детской смертности, связанной со сном, с 2006 г. не снижается. В 2016 г. Американская педиатрическая академия приняла новые рекомендации, разработанные для снижения риска развития зависимых от сна фатальных событий, к числу которых в первую очередь относится синдром внезапной смерти младенцев [40].

1. Положение младенца строго на спине во время сна до достижения им возраста 1 год. Положение во сне на боку небезопасно и не рекомендуется. Недоношенных детей также необходимо стремиться выкладывать спать на спину как можно раньше. Как только младенец начинает переворачиваться со спины на живот и с живота на спину, ему может быть разрешено оставаться во время сна в том положении, которое он принимает.

2. Для снижения риска развития синдрома внезапной смерти или удушья младенцев для сна следует размещать на ровной твердой поверхности, например, на матрасе, накрытом простыней, без постель-

ных принадлежностей (одеяло) или мягких предметов (подушки, мягкие игрушки и т.п.).

3. Сохранить грудное вскармливание на максимальный срок. В отсутствие противопоказаний матери рекомендуется кормить исключительно грудью или сцеженным молоком (т.е. не предлагать смесей или других добавок, не основанных на молоке) в течение 6 мес [41].

4. Рекомендуется, чтобы младенцы спали в комнате родителей в отдельной кроватке, стоящей рядом с кроватью родителей, по меньшей мере в течение 6 мес. Данная рекомендация обусловлена тем, что получены убедительные данные о снижении риска развития синдрома внезапной смерти младенцев на целых 50%, если ребенок спит в комнате родителей, но на отдельной поверхности [14].

5. В связи с существующим риском удушья не допускать попадания в зону сна ребенка мягких предметов и постельных принадлежностей, таких как подушки, игрушки, одеяла.

6. Использование пустышки дает защитный эффект, который особенно важен при засыпании, даже если пустышка выпадает изо рта вскоре после наступления сна. Механизм, с помощью которого пустышка обеспечивает защиту, до сих пор неясен, тем не менее эксперты рекомендуют использовать пустышки для снижения риска развития синдрома внезапной смерти младенцев. Предполагается, что использование пустышки улучшает автономный кардиореспираторный контроль [41, 42].

7. Исключить курение матери во время беременности и после родов. Риск развития синдрома внезапной смерти младенцев особенно велик в случае, если младенец спит со взрослым курильщиком, даже если взрослый не курит в постели.

8. Исключить употребление алкоголя и наркотиков во время беременности и после родов.

9. Избегать перегрева и укрытия головы ребенка. Младенцы должны быть одеты в соответствии с температурой окружающей среды и иметь в своей одежде на один слой больше, чем окружающие взрослые.

10. Беременные женщины должны наблюдаться в женской консультации, соблюдать рекомендации по частоте посещения врача и проведению необходимых процедур. По имеющимся эпидемиологическим данным, риск развития синдрома внезапной смерти младенцев существенно ниже у детей, чьи матери получали регулярную родовую помощь.

11. Младенцы должны быть иммунизированы в соответствии с существующим национальным календарем прививок.

12. Избегать использования различных коммерческих устройств, декларирующих защиту младенцев от синдрома внезапной смерти и снижение риска развития синдрома.

13. Не использовать домашние кардиореспираторные мониторы в качестве средства профилак-

тики синдрома внезапной смерти младенцев. Ранее домашние мониторы рекомендовали для регистрации апноэ с подачей звукового сигнала при его возникновении. Однако последующие исследования показали, что увеличение частоты использования таких мониторов начиная с 70-х годов XX века не коррелировало со снижением смертности от синдрома внезапной смерти младенцев [43].

14. Рекомендуется контролировать младенца в дневное время, когда он находится в положении на животе.

15. Избегать тугого пеленания. Решение о пеленании должно приниматься индивидуально в зависимости от состояния и физиологических потребностей ребенка. Когда ребенок начинает переворачиваться, применять пеленание уже не следует.

16. Медицинские работники и другой персонал, осуществляющий уход за младенцами, должны обучаться «правилам безопасного сна» и строго соблюдать их. Медицинские работники должны рекомендовать эти правила при каждом патронаже грудного ребенка. Семьи, которые не имеют безопасного места сна для своего ребенка, должны получать информацию о недорогих или бесплатных кроватках. В грудных отделениях больниц также должны соблюдаться все требования в отношении детских спальных мест (люльки, кроватки), чтобы они соответствовали стандартам безопасного сна.

17. Все средства массовой информации, включая фильмы, телевидение, журналы, газеты, веб-сайты и пр., должны пропагандировать «правила безопасного сна».

18. Активно проводить кампанию «Безопасно спать», уделяя особое внимание способам снижения рисков всех связанных со сном случаев младенческой смерти, включая синдром внезапной смерти младенцев, удушье и другие непреднамеренные случаи смерти. Государственное образование по вопросам безопасного сна грудных детей должно быть представлено всем, кто ухаживает за младенцами, включая родителей (в том числе приемных), воспитателей, бабушек и дедушек, нянь. Кампания должна включать стратегии по пропаганде грудного вскармливания и одновременной ликвидации воздействия табачного дыма. Рекомендации по безопасному сну следует пересматривать и переиздавать не реже одного раза в 5 лет, чтобы адресовать новому поколению родителей.

19. Продолжать исследования факторов риска и основных патофизиологических механизмов синдрома внезапной смерти младенцев с конечной целью полной ликвидации этого синдрома. Рекомендуется проводить расследование каждого случая внезапной смерти младенца с полным внешним и внутренним обследованием всех основных органов и тканей, включая мозг, рентгенографическое обследование, а также метаболическое тестирование и токсикологический скрининг.

Таким образом, актуальной остается разработка методов профилактики синдрома внезапной смерти младенцев с особым вниманием к кардиальным и респираторным механизмам его развития.

Перспективны дальнейшие исследования синдрома в плане изучения патофизиологических и молекулярно-генетических механизмов его возникновения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Крючко Д.С., Рюмина И.И., Челышева В.В., Соколова Е.В., Байбарина Е.Н. Младенческая смертность вне лечебных учреждений и пути ее снижения. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(6): 434–441. [Kryuchko D.S., Ryumina I.I., Chelysheva V.V., Sokolova E.V., Bajbarina E.N. Infant mortality outside hospitals and ways to reduce it. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(6): 434–441. (in Russ.)]
2. US Centers for Disease Control and Prevention. Infant deaths: linked birth/infant death records. <https://wonder.cdc.gov/lbd.html>. Accessed May 5, 2016
3. Carlin R.F., Moon R.Y. Risk factors, protective factors, and current recommendations to reduce sudden infant death syndrome: A review. *JAMA Pediatr* 2017; 171(2): 175–180
4. Beckwith J.B. Discussion of the terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: A.B. Bergman, J.B. Beckwith, C.G. Ray (eds). *Proc. of the Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infants*. Seattle: University of Washington Press. 1970; 14–22
5. Goldstein R.D., Trachtenberg F.L., Sens M.A., Harty B.J., Kinney H.C. Overall postneonatal mortality and rates of SIDS. *Pediatrics* 2016; 137(1): 1–10. DOI: 10.1542/peds.2015-2298
6. Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В. Синдром внезапной смерти грудных детей. Ст.-Петербург: Спец. лит., 1995; 218. [Vorontsov I.M., Kel'manson I.A., Cincerling A.V. *Sudden Infant Death Syndrome*. St.-Peterburg: Spec. lit., 1995; 218. (in Russ.)]
7. Krous H.F., Beckwith J.B., Byard R.W., Rognum T.O., Bajanowski T., Corey T. et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114: 234–238. DOI: 10.1542/peds.114.1.234
8. Bajanowski T., Brinkmann B., Vennemann M. The San Diego definition of SIDS: Practical application and comparison with the GeSID classification. *Int J Leg Med* 2006; 120: 331–336. DOI: 10.1007/s00414-005-0043-0
9. Krous H.F., Chadwick A.E., Crandall L., Nadeau-Manning J.M. Sudden unexpected death in childhood: A report of 50 cases. *Pediatr Develop Pathol* 2005; 8: 307–319. DOI: 10.1007/s10024-005-1155-8
10. CDC. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. Available from: <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>. Accessed 13 September 2017
11. Fleming P.J., Blair P.S., Pease A. Sudden unexpected death in infancy: Aetiology, pathophysiology, epidemiology and prevention in 2015. *Arch Dis Child* 2015; 100: 984–988. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306424
12. Ponsonby A.L., Dwyer T., Gibbons L.E., Cochrane J.A., Wang Y.G. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with the prone position. *N Engl J Med* 1993; 329: 377–382. DOI: 10.1056/NEJM199308053290601
13. Scragg R.K.R., Mitchell E.A., Stewart A.W., Ford R.P.K., Taylor B.J., Hassall I.B. et al. Infant room-sharing and prone sleep position in sudden infant death syndrome. *Lancet* 1996; 347: 7–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)91554-8
14. Moon R.Y. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: Evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2016; 138(5): 20153275. DOI: 10.1542/peds.2016-2940
15. Blair P.S., Sidebotham P., Evason-Coombe C., Edmonds M., Heckstall-Smith E.M., Fleming P. Hazardous cosleeping environments and risk factors amenable to change: Case-control study of SIDS in south west England. *BMJ* 2009; 339: b3666. DOI: 10.1136/bmj.b3666
16. Colvin J.D., Collie-Akers V., Schunn C., Moon R.Y. Sleep environment risks for younger and older infants. *Pediatrics* 2014; 134(2): 406–412. DOI: 10.1542/peds.2014-0401
17. Patrick S.W., Warner K.E., Pordes E., Davis M.M. Cigarette tax increase and infant mortality. *Pediatrics* 2016; 137(1): 137. DOI: 10.1542/peds.2015-2901
18. Liebrechts-Akkerman G., Lao O., Liu F., van Sleuwen B.E., Engelberts A.C., L'hoir M.P. et al. Postnatal parental smoking: An important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr* 2011; 170(10): 1281–1291. DOI: 10.1007/s00431-011-1433-6
19. O'Leary C.M., Jacoby P.J., Bartu A., D'Antoine H., Bower C. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS. *Pediatrics* 2013; 131(3): 770–778. DOI: 10.1542/peds.2012-2907
20. Fyfe K.L., Yiallourou S.R., Wong F.Y., Odoi A., Walker A.M., Horne R.S. et al. The effect of gestational age at birth on post-term maturation of heart rate variability. *Sleep* 2015; 38(10): 1635–1644
21. Filiano J.J., Kinney H.C. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Biol Neonate* 1994; 65: 194–197. DOI: 10.1159/000244052
22. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G., Bartsch C., Medeiros-Domingo A., Berger W. et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(4): 404–409. DOI: 10.1038/ejhg.2016.199
23. Opdal S.H., Rognum T.O. Gene variants predisposing to SIDS: Current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol* 2011; 7(1): 26–36. DOI: 10.1007/s12024-010-9182-9
24. Yusupov R., Finegold D.N., Naylor E.W., Sahai I., Waisbren S., Levy H.L. Sudden death in medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MCADD) despite newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010; 101(1): 33–39. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.05.007
25. Rosenthal N.A., Currier R.J., Baer R.J., Feuchtbach L., Jelliffe-Pawlowski L.L. Undiagnosed metabolic dysfunction and sudden infant death syndrome — a case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(2): 151–155. DOI: 10.1111/ppe.12175
26. Ferrante L., Opdal S.H., Vege A., Rognum T. Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 2010; 99(3): 384–388. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01611.x
27. Ferrante L., Rognum T.O., Vege A., Nygard S., Opdal S.H. Altered gene expression and possible immunodeficiency in cases of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2016; 80(1): 77–84. DOI: 10.1038/pr.2016.45
28. Fard D., Laer K., Rothamel T., Schurmann P., Arnold M., Cohen M. et al. Candidate gene variants of the immune system and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2016; 130(4): 1025–1033. DOI: 10.1007/s00414-016-1347-y
29. Vennemann M.M., Loddenkotter B., Fracasso T., Mitchell E.A., Debertin A.S., Larsch K.P. et al. Cytokines and sudden infant

- death. *Int J Legal Med* 2012; 126(2): 279–284. DOI: 10.1007/s00414-011-0638-6
30. Duncan J.R., Paterson D.S., Hoffman J.M., Mokler D.J., Borenstein N.S., Belliveau R.A. et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2010; 303(5): 430–437. DOI: 10.1001/jama.2010.45
 31. Paterson D.S. Serotonin gene variants are unlikely to play a significant role in the pathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Resp Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 301–314. DOI: 10.1016/j.resp.2013.07.001
 32. Siren P.M. SIDS-CDF Hypothesis revisited: Cause vs contributing factors. *Front Neurol* 2016; 7: 244
 33. Tfelt-Hansen J., Winkel B.G., Grunnet M., Jespersen T. Cardiac channelopathies and sudden infant death syndrome. *Cardiol* 2011; 119 (1): 21–33. DOI: 10.1159/000329047
 34. Schwartz P.J., Priori S.G., Bloise R., Napolitano C., Ronchetti E., Piccinini A. et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358(9290): 1342–1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06450-9
 35. Ackerman M.J., Siu B.L., Sturner W.Q., Tester D.J., Valdivia C.R., Makielski J.C. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286(18): 2264–2269. DOI: 10.1001/jama.286.18.2264
 36. Nakano Y., Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Human Genet* 2016; 61(1): 51–55. DOI: 10.1038/jhg.2015.74
 37. Hu D., Barajas-Martinez H., Medeiros-Domingo A., Crotti L., Veltmann C., Schimpf R. et al. A novel rare variant in SCN1Bb linked to Brugada syndrome and SIDS by combined modulation of Na(v)1.5 and K(v)4.3 channel currents. *Heart Rhythm* 2012; 9(5): 760–769. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.12.006
 38. Franciosi S., Perry F.K.G., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auto Neurosci: Basic Clin* 2017; 205: 1–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.03.005
 39. Кравцова Л.А., Школьников М.А. Синдром внезапной смерти младенцев – взгляд на проблему из XXI века. *Вопросы современной педиатрии* 2011; 10(2): 71–76. [Kravcova L.A., Shkol'nikova M.A. Sudden Infant Death Syndrome – a look at the problem from the 21st century. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10(2): 71–76. (in Russ.)]
 40. SIDS and other sleep-related infant deaths: updated 2016 recommendations for a safe infant sleeping environment. Task force on sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2016; 138(5): 2016–2938. DOI: 10.1542/peds.2016-2938
 41. Alm B., Wennergren G., Mollborg P., Lagercrantz H. Breast-feeding and dummy use have a protective effect on sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 2016; 105(1): 31–38. DOI: 10.1111/apa.13124
 42. Yiallourou S.R., Poole H., Prathivadi P., Odoi A., Wong F.Y., Horne R.S. The effects of dummy/pacifier use on infant blood pressure and autonomic activity during sleep. *Sleep Med* 2014; 15(12): 1508–1516. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.07.011
 43. Ramanathan R., Corwin M.J., Hunt C.E., Lister G., Tinsley L.R., Baird T. et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285(17): 2199–2207. DOI: 10.1001/jama.285.17.2199

Поступила: 13.10.20

Received on: 2020.10.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии

А.В. Байрашевская, О.В. Кытько

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

Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features

A.V. Bairashevskaya, O.V. Kytko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Неонатальный тромбоз встречается у 2,4–7% новорожденных, среди которых более 50% являются недоношенными. Этот синдром характеризуется отеком конечности, болевым ощущением, гипертермией конечностей, выпотом в брюшную полость, гематурией и другими признаками. Причинами неонатального тромбоза считают как физиологические особенности системы гемостаза новорожденного, так и состояние здоровья матери, а также внешние факторы. В настоящее время для лечения больных с неонатальными тромбозами используют тромболитическую терапию, гепарины; в критических случаях выполняют тромбэктомию. В терапии особое внимание уделяется таким препаратам, как дабигатран, данапароид, гирудин, аргатробан, апиксабан, ривароксабан и фондапаринукс натрия, которые оказывают положительный эффект при лечении взрослых пациентов. Создание удобных форм антикоагулянтов, определение точных доз в соответствии с массой и возрастом ребенка, проведение исследований для оценки влияния тромболитических препаратов, применяемых во взрослой практике, на организм новорожденного, а также подтверждение эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — вопросы, которые необходимо решить, чтобы снизить риск развития неонатальных тромбов и их тяжелых последствий.

Ключевые слова: дети, новорожденные, неонатальные тромбозы, гемостаз, гепарин, дабигатран, тромбэктомию.

Для цитирования: Байрашевская А.В., Кытько О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 21–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–21–28

Neonatal thrombosis occurs in 2.4–7% of newborns, more than half of them are premature. The syndrome is characterized by limb edema, pain syndrome, hyperthermia of the extremities, abdominal effusion, hematuria and other symptoms. Both the physiological characteristics of the hemostasis system of the newborn, and the state of health of the mother and external factors are considered the causes of neonatal thrombosis. For the moment thrombolytic therapy, heparins and, in critical cases, thrombectomy are used to treat neonatal thrombosis. Particular attention is paid to drugs which have a positive effect in the treatment of adults, such as dabigatran, danaparoid, hirudin, argatroban, apixaban, rivaroxaban and sodium fondaparinux. Development of convenient forms of anticoagulants, determination of age- and weight-dependent doses, study of the effect of thrombolytic drugs used in adult practice on the newborn's body, as well as confirmation of the effectiveness of the recombinant tissue plasminogen activator — these are the questions that need to be resolved to reduce the risk of developing neonatal blood clots and their severe consequences.

Key words: children, newborns, neonatal thrombosis, hemostasis, heparin, dabigatran, thrombectomy.

For citation: Bairashevskaya A.V., Kytko O.V. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(2): 21–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–21–28

Введение

Неонатальный тромбоз — это тромботический синдром, развивающийся в период новорожденности или в утробе матери и характеризующийся формированием внутри сосудов сгустков, которые препятствуют свободному потоку крови по кровеносной системе. Неонатальный тромбоз встречается у 2,4–7% новорожденных, среди которых более 50% являются недоно-

шенными. Согласно результатам исследования тромбозы порталных вен составляют 57,37%, церебральных вен — 5,98%, вен сердца — 4,78%, почечных вен — 2%, вен конечностей — 16%, а на артериальные тромбозы приходится 5,18% [1]. Тромбозы, возникающие в неонатальном периоде, имеют большое значение в педиатрической практике, так как могут приводить к детской инвалидности или даже смерти пациентов [2, 3].

Существует множество факторов, которые способствуют образованию тромбов [4, 5]:

- гипоксия;
- инфекционные процессы;
- повреждения центральной нервной системы;
- генетически обусловленный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S);
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- обезвоживание и полицитемия;
- наследственная тромбофилия;
- катетеризация сосудов и др.

© Байрашевская А.В., Кытько О.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Байрашевская Анастасия Васильевна — студент III курса клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
ORCID: 0000-0003-3815-1325

e-mail: starnastya21@gmail.com

Кытько Олеся Васильевна — к.м.н., доц. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0001-5472-415X.

119146 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, с. 1

Особенности системы гемостаза новорожденных

Одними из наиболее важных факторов, влияющих на развитие тромбов в неонатальный период, являются физиологические особенности гемостаза новорожденных.

Тромбоцитарное звено. Уже на начальных этапах тромбообразования наблюдаются отличия новорожденных от взрослых. Так, у первых повышена концентрация тромбопоэтина, основного стимулирующего агента тромбоцитопоэза [6]. Предшественники мегакариоцитов обладают большей пролиферативной активностью, вследствие чего можно увидеть более крупные колонии клеток на твердых средах [7]. При этом сами мегакариоциты меньше по размерам и обладают меньшей плотностью, чем и объясняется тромбоцитопения, наблюдающаяся у большинства новорожденных [8–10]. Однако необходимо отметить, что мегакариоциты у новорожденных более зрелые, чем у взрослых, так как у новорожденных более высокий уровень экспрессии CD42b, а также лучше ультраструктурные показатели [11, 12]. Данные о функциональном различии тромбоцитов новорожденных и взрослых были получены после исследования, направленного на изучение агрегации тромбоцитов. В эксперименте было показано, что тромбоциты новорожденных менее чувствительны к аденозиндифосфату, эпинефрину, коллагену и тромбину [13].

Еще одна важная особенность состоит в сниженной экспрессии гликопротеина IIb–IIIa в активированной форме на поверхности тромбоцитов [14]. Как известно, активация тромбоцитов влечет за собой высвобождение плотных гранул (содержат аденозиндифосфат, серотонин, адреналин, норадреналин, ионы кальция) и альфа-гранул (содержат тромбоцитарный фактор IV, тромбоспондин, фибронектин и другие белки, участвующие в свертывании крови). Высвобождение гранулированного содержимого дополнительно способствует ауто- и паракринной стимуляции, укреплению адгезии тромбоцитов и активации соседних тромбоцитов. У новорожденных активность процесса высвобождения плотных гранул снижена, что было доказано с помощью анти-CD62P, маркеров высвобождения альфа-гранул [15]. Экспрессия Р-селектина значительно усиливается на поверхности тромбоцитов после их активации и секреции альфа-гранул. Экспрессия Р-селектина после стимуляции тромбином была ниже в тромбоцитах новорожденных, полученных из пуповинной крови и периферической крови, по сравнению с тромбоцитами взрослых. Это различие оставалось статистически значимым до 12-го дня жизни [16]. Секреция серотонина в ответ на коллаген была заметно снижена в тромбоцитах новорожденных, полученных из пуповинной крови, по сравнению с тромбоцитами взрослых. Кроме того, согласно

измерению поглощения мепакрина тромбоциты новорожденных (из пуповинной крови) содержали такое же количество плотных гранул, что и тромбоциты у взрослых, но высвобождение плотных гранул из тромбоцитов после стимуляции тромбином было нарушено [17].

В настоящее время для оценки активности тромбоцитов используют проточную цитометрию, которая основана на цитофлуориметрической детекции специфических антител и других маркеров, связывающихся с поверхностными антигенами и позволяющих оценить функциональное состояние тромбоцитов [18, 19]. Однако до сих пор отсутствует метод для определения молекулярных механизмов, обуславливающих различие тромбоцитов у новорожденных и взрослых. Поэтому сейчас ученые могут только предполагать, связано ли это с разной скоростью метаболизма фосфолипидов и тромбоксана, с мобилизацией кальция или внутриклеточной сигнализацией [20].

Плазменное звено. При рождении у ребенка отмечается снижение концентрации витамин К-зависимых факторов (I, VII, IX и X), факторов контактного пути (XI, XII, прекалликреин) и высокомолекулярного кининогена [21]. Как известно, коагуляционный каскад начинается с активации X фактора VII фактором, который активируется тканевым фактором. Однако у детей наблюдается увеличение содержания тканевого фактора в периферических сосудах [22]. Одни исследователи относят это к механизмам, защищающим от травм, а другие полагают, что это следствие родового процесса и дальнейшего перерезания пуповины [23]. Кроме того, у новорожденных снижены концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III и кофактора гепарина II) и уровни протеинов С и S, а концентрация α_2 -макроглобулина повышена [24, 25].

Система фибринолиза. Направленная на лизирование фибрина и образование продуктов его деградации система фибринолиза у новорожденных также отличается от таковой у взрослых. У новорожденных наблюдается повышенное содержание продуктов деградации фибрина и D-димеров, низкая концентрация фетального плазминогена и снижение его активности [26]. При этом отмечается общее снижение профибринолитиков и повышение уровня ингибиторов фибринолиза, например α_2 -макроглобулина [27]. Повышенный уровень D-димеров в плазме обусловлен расщеплением фибрина плазином и служит признаком активации гемостатической и фибринолитической системы. Однако система коагуляции также активируется при инфекциях, злокачественных новообразованиях и гипоксии; следовательно, уровни D-димера также повышаются в этих ситуациях [28]. Согласно некоторым исследованиям D-димер служит маркером таких заболеваний, как острый пиелонефрит,

синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и воспалительной реакции организма в виде сепсиса [29–31].

Сосудистое звено. Концентрации эндотелина-1 и тромбомодулина — маркеров дисфункции эпителия — повышены в плазме крови новорожденных [32]. При этом если на уровень эндотелина-1 гестационный возраст не влияет, то с тромбомодулином находится в обратной зависимости — чем меньше гестационный возраст ребенка, тем выше концентрация тромбомодулина [33].

Основные показатели системы гемостаза новорожденных и возраст достижения уровней, характерных для взрослых, отражены в табл. 1. Таким образом, повышенная концентрация фактора Виллебранта и ингибиторов фибринолиза, а также сниженная концентрация ингибиторов свертывания и активаторов фибринолиза являются факторами риска формирования тромба в сосудах новорожденных.

Помимо физиологических особенностей новорожденных, тромбообразованию также способствуют течение тяжелой инфекции/сепсиса, системные

Таблица 1. Основные показатели системы гемостаза новорожденных и возраст достижения значений, характерных для взрослых [34–41]

Table 1. The main components of the hemostasis system of newborns and the age at which adult values are reached [34–41]

Параметр	Характеристика в неонатальный период	Достигает значений взрослых
<i>Тромбоцитарное звено</i>		
Объем тромбоцита	Уменьшен на 70–80%	До 15 лет
Гликопротеин Ib и IIb/IIIa (общая форма)	Не отличается от такого же показателя у взрослых	—
Высвобождение тромбоксана A2	Повышен при стимуляции арахидоновой кислотой, снижен при стимуляции эпинефрином, однако при стимуляции тромбином идентичен взрослому	—
<i>Плазменное звено</i>		
Тромбоцитарный фактор	Повышен до 150%	—
Фактор Виллебранта	Повышен до 150%	3 мес
V фактор	Снижен до 70–95%	До 16 лет
VII фактор	Снижен до 65–85%	До 16 лет
VIII фактор	Не отличается	—
IX фактор	Снижен до 30–50%	До 16 лет
X фактор	Снижен до 45–50%	До 16 лет
XI фактор	Снижен до 30–60%	1 год
XII фактор	Снижен до 35–50%	До 16 лет
Ингибитор пути тканевого фактора	Снижен до 50–55%	До 16 лет
Протеины S и C	Снижен до 30–55%	1 мес (S), до 16 лет (C)
<i>Плазменное звено</i>		
α_2 -макроглобулин	Повышен до 130–170%	До 16 лет
Антитромбин III	Снижен до 35–65%	3 месяца
<i>Система фибринолиза</i>		
Плазминоген	Снижен до 30–60%	6 мес
Тканевой активатор плазминогена	Повышен до 120–190%	6 мес
Урокиназный активатор плазминогена	Снижен до 50–75%	7 мес
Ингибитор активатора плазминогена 1	Повышен до 180%	5 дней
α_2 -антиплазмин	Снижен до 80–90%	5 дней
<i>Сосудистое звено</i>		
Эндотелин-1	Повышен до 150%	—
Тромбомодулин	Повышен в 15 раз	—

воспалительные заболевания, наличие центрального венозного катетера, пороки развития сосудов и сердца, невротический синдром, дегидратация, тромбофилии и другие генетические факторы риска развития тромбозов.

Внутриутробный тромбоз, как правило, разделяют на тромбоз, возникший при внутриутробной компрессии, и тромбоз, обусловленный тромбоэмболическими явлениями. При этом компрессия часто связана с аномалиями развития плода, его неправильным предлежанием с выпадением конечностей, маловодием, обвитием пуповиной и наличием амниотических перетяжек. В то же время тромбоэмболия может быть обусловлена развитием в плаценте эмбола, который впоследствии, пройдя через овальное отверстие, попадет в артериальную систему плода и может вызвать некроз тканей. Кроме того, ишемия плода, вызванная тромбом или эмболом, может быть связана с наличием сахарного диабета у матери, преждевременными родами, полицитемией, фетоплацентарной трансфузией, недоношенностью и перинатальной асфиксией [42].

Клинические проявления, позволяющие предположить тромбоз у детей [43]:

- отек/пастозность конечности;
- болевой синдром;
- выраженность сосудистых коллатералей, особенно у недоношенных детей вследствие сниженного количества жировой клетчатки;
- гипертермия конечности;
- изменение цвета кожи;
- асцит;
- выпот в брюшной полости;
- нарастающая гепатоспленомегалия;
- гематурия, при поражении сосудов почек также отмечается олигурия/анурия;
- нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность;
- снижение насыщения крови кислородом;
- кашель, кровохарканье (при тромбоэмболии легочной артерии).

«Золотым стандартом» диагностики неонатальных тромбозов служит ангиография. Однако вслед-

ствие необходимости использования при этом систем и препаратов, предназначенных для наркоза, применение данного метода ограничено. Наиболее безопасный метод диагностики для новорожденных — ультразвуковое исследование, но его эффективность ниже, чем ангиография. В случае подозрения на церебральные венозные тромбозы необходимо проводить магнитно-резонансную томографию с режимом веносинусографии или компьютерную томографию с контрастированием.

Лечение при неонатальных тромбозах

Согласно Клиническим рекомендациям ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Национального общества детских гематологов, онкологов России 2015 г. [44], основными препаратами для лечения тромбозов в детском возрасте признаны гепарины и антагонисты витамина К, действие и побочные эффекты которых представлены в табл. 2. Однако в настоящее время все больше исследований проводится с применением дабигатрана. Это прямой конкурентный и обратимый моновалентный ингибитор тромбина, который связывается с активным центром этого фермента и ингибирует все процессы, где участвует тромбин: активация факторов V, VIII, XI и XIII, расщепление фибриногена, активация тромбоцитов и протеина С.

Дабигатран — это вещество для внутривенного введения, однако при замене в его молекуле двух высокополярных групп на эфирные образуется дабигатран этексилат, который, благодаря своей липофильности, способен всасываться в кровь при пероральном применении [48]. Дабигатран этексилат служит субстратом гликопротеина-Р, поэтому его нельзя принимать в сочетании с ингибиторами гликопротеина-Р (например, хинидин, кетоканозол, амиодарон, верапамил и др.), так как они увеличивают концентрацию дабигатрана в плазме крови.

Применение этого препарата у новорожденных сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, у новорожденного плохо развит произвольный глотательный рефлекс, поэтому требуется создать такую лекарственную форму, которую можно

Таблица 2. Краткая характеристика основных препаратов, применяемых при лечении тромбозов у детей [45–47]

Table 2. Description of the main drugs used in the treatment of thrombosis in children [45–47]

Препарат	Механизм действия	Побочные действия
Гепарин натрия	Специфически связывается с антитромбином III и повышает ингибирующее его ингибирующее действие к тромбину	Кровотечения Остеопороз Тромбоцитопения
Низкомолекулярные гепарины	Специфически связываются с антитромбином III и повышают его ингибирующее действие на Ха-фактор свертывания крови и тромбину	Кровотечения (встречаются не более чем у 3% пациентов)
Антагонисты витамина К	Снижение активности плазменных витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X)	Кровотечения Редко кальцинация трахеи, снижение плотности костной ткани, выпадение волос Варфариновый некроз

было бы использовать у новорожденных и детей первого года жизни (например, раствор). Во-вторых, определение терапевтической дозы в соответствии с возрастом и массой ребенка также вызывают сложности [49]. Как правило, за основу берут терапевтические дозы для взрослых и затем подбирают дозы индивидуально для каждого пациента. Открытыми остаются вопросы оптимального метода подбора дозы для детей разных возрастов и поиска подходов для мониторинга терапии дабигатраном этексилатом. Соответственно необходимо проводить исследования с включением большого числа пациентов, чтобы найти ответы на поставленные вопросы.

Кроме того, особый интерес представляют препараты данапароида, гирудина, аргатробана, аписабана, ривароксабана и фондапаринукса натрия, которые оказывают положительный эффект у взрослых, однако достоверных данных об исследованиях у детей пока нет [50, 51]. Изучение действия этих лекарственных средств на организм новорожденного, а также их эффективности могут помочь снизить риск развития тромбов до минимума и создать оптимальную лекарственную форму для введения детям.

Второй вариант лечения неонатальных тромбозов — тромболитическая терапия. Существуют три тромболитических агента: стрептокиназа, урокиназа и рекомбинантный тканевый активатор плазминогена [52]. Последний, в отличие от стрептокиназы и урокиназы, обладает повышенным сродством к фибрин-связанному плазминогену, что делает препарат более эффективным в непосредственной близости к тромбу, а также снижает риск кровотечения. Однако позволяющие подтвердить это теоретическое преимущество исследования *in vivo* не проводились. По данным литературы, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена чаще, чем стрептокиназа и урокиназа, использовался при тромболитической терапии у детей [53]. Точная дозировка препарата пока точно не установлена. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные медленно реагируют на тромболитические препараты, что может быть объяснено более низкими, чем у взрослых, уровнями плазминогена в плазме крови. Установлено, что введение плазмы ускоряет тромболитический процесс.

При тромболитической терапии важно соблюдать следующие правила:

- тромболитизис должен проводиться только в блоках интенсивной терапии или реанимационном отделении;
- в процессе тромболитизиса нельзя осуществлять внутримышечные инъекции;
- необходимо обеспечить пациенту максимальный покой;
- недопустимо применение с тромболитической терапией препаратов антагонистов витамина К или антиагрегантов;

– запрещены постановка мочевого катетера, ректальное измерение температуры тела и артериальные пункции в процессе тромболитической терапии.

Сотрудники Морозовской детской городской клинической больницы в 2019 г. провели системный тромболитизис с использованием уникальной технологии и получили положительный результат. Терапия состояла из 3 этапов [54].

На первом этапе осуществляют внутривенную инфузию гепарина (расчет 10 ЕД/(кг·ч). При дефиците плазминогена необходимо ввести свежезамороженную плазму из расчета 10–20 мл/кг каждые 8–12 ч или чаще (по требованию).

На втором этапе проводят непрерывную 6-часовую инфузию препаратом рекомбинантного тканевого активатора плазминогена из расчета 0,3–0,5 мг/(кг·ч). При этом необходимо обеспечить радиологический и клинический контроль эффективности терапии через 3–6 ч.

Третий этап терапии, который почти никогда не использовался в педиатрической практике, — тромбэктомия [55]. Данная процедура исключительно трудна из-за малого калибра сосудов у новорожденных. Кроме того, часто происходит повторная окклюзия [56]. Хирургическая тромбэктомия в правом предсердии — это высокоинвазивная и опасная процедура. Имеется всего несколько случаев ее применения у новорожденных. Примером хирургического вмешательства при наличии тромба в правом предсердии может служить опыт ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан [57]. Процесс тромбэктомии проходил следующим образом: доступ — срединная продольная стернотомия; подключение аппарата искусственного кровообращения; кардиоплегия; вскрытие полости правого предсердия и удаление тромба с его основанием; завершение операции: отключение аппарата искусственного кровообращения, восстановление ритма сердца, закрытие грудной клетки и ушивание кожной раны; в послеоперационном периоде назначение таких препаратов, как меропенем, ванкомицин, флуконазол, адреналин, допамин, фентанил, а также антикоагулянтной терапии гепарином.

Тромбэктомия может применяться в случае, если консервативные методы лечения неэффективны. Описан случай хирургического удаления тромба брюшной аорты девятидневной девочке через поперечную аортотомию. В течение 3 мес после операции пациентка продолжала прием терапевтического эноксапарина, а в течение 6 мес — ацетилсалициловой кислоты [58].

В 2019 г. российские ученые предложили использовать ультразвуковой метод для слежения за свертываемостью кровью. Исследователи разрабатывают новый подход к регистрации ранних этапов свертывания крови. На созданной модели сосудистого крово-

тока *in vitro* осуществляли непрерывный мониторинг агрегатного состояния крови с помощью ультразвука. Сделан вывод, что ультразвук помогает в регистрации той стадии тромбообразования, на которой тромболитическая терапия наиболее эффективна. Это позволяет предложить, что после неоднократных экспериментов и исследований будет разработана комплексная терапия неонатальных тромбозов [59].

Заключение

Неонатальный тромбоз — актуальная проблема, которая нуждается в поиске современных и эффек-

тивных подходов к диагностике и своевременному лечению. Создание удобных лекарственных форм антикоагулянтов, определение точных доз в соответствии с массой тела и возрастом ребенка, проведение исследований по оценке влияния на организм новорожденного тромболитических препаратов, применяемых во взрослой практике, а также подтверждение эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — вопросы, которые необходимо решить, чтобы в будущем снизить риск развития неонатальных тромбозов и их последствий, которые могут быть необратимыми.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shaik M., Patel D., Mihir B., Chan A.K.C., Paes B. Epidemiology, Diagnosis and Management of Neonatal Thrombosis. *Blood* 2019; 134: 3656. DOI: 10.1182/blood-2019-129914
2. Szpecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1399–1404. DOI: 10.1007/s00381-016-3127-x
3. Bikdeli B., Jiménez D., Hawkins M., Ortíz S., Prandoni P., Brenner B. et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018; 118(1): 214–224. DOI: 10.1160/TH17-07-0511
4. Sirachainan N., Limrungsikul A., Chuansumrit A., Nuntnarumit P., Thampratankul L., Wangruangsathit S. et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:347–351. DOI: 10.1080/14767058.2017.1285892
5. Haley K.M. Neonatal Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2017; 5: 136–142. DOI: 10.3389/fped.2017.00136
6. Sewell E.K., Forman K.R., Wong E.C.C., Gallagher M., Luban N.L.C., Massaro A.N. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F79–F84. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310545
7. Roshdy E.A. White Blood Cells and Platelets Indices as a Prognostic Factor in Neonatal Sepsis. *Case Med Res* 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03880305>
8. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Dashkevich N.M., Poletaev A.V. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med* 2018; 46:251–260. DOI: 10.1515/jpm-2016-0333
9. Khan A.O., Pike J.A. Super-resolution imaging and quantification of megakaryocytes and platelets. *Platelets* 2020; 1: 1–11. DOI: 10.1080/09537104.2020.1732321
10. Krapivina E.V., Novikova T.V. Functional features of hemostasis in physically weakened newborn piglets and calves. *BIO Web of Conferences* 2020; 17: 1–5. DOI: 10.1051/bio-conf/20201700162
11. Ngo A.T.P., Sheriff J., Rocheleau A.D., Bucher M., Jones K.R., Sepp A.L.I. et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets* 2020; 31(1): 68–78. DOI: 10.1080/09537104.2019.1573314
12. Cott E.V., Smock K., Lippi G. Innovations in Thrombosis and Hemostasis: A Glimpse Towards the Future of Diagnostic Analyzers. *Sem Thromb Hemost* 2019; 45(3): 225–227. DOI: 10.1055/s-0039-1683844
13. Ferrer-Marin F., Liu Z.J., Gutti R., Sola-Visner M. Neonatal Thrombocytopenia and Megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol* 2010; 47: 281–8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.04.002
14. Meyer A.D., Rishmawi A.R., Kamucheka R., Lafleur C., Batchinsky A.I., Mackman N. et al. Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 399–410. DOI: 10.1111/jth.14661
15. Urban D., Pluthero F., Christensen H., Baidya Sh., Rand M., Das A. et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematol* 2017; 102:e36–8. DOI: 10.3324/haematol.2016.152421
16. Sitaru A.G., Holzhauser S., Speer C.P., Singer D., Obergfell A., Walter U., Grossmann R. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets* 2005; 16:203–10. DOI: 10.1080/09537100400016862
17. Haley K., Recht M., McCarty O. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. *Pediatr Res* 2014; 76: 230–237. DOI: 10.1038/pr.2014.87
18. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? *Thromb Res* 2019; 173: 186–190. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.016
19. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res* 2019; 181: S33–S36. DOI: 10.1016/s0049-3848(19)30364-0
20. Federici E., Al-Mondhry H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A. *Thromb Res* 2019; 182:75–78. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.030
21. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. Практика педиатра 2020; 1:49–52. [Cherkasova S.V. Hemostasis of the newborn. *Praktika pediatra* 2020; 1:49–52. (in Russ.)]
22. Heavey E. Screening newborns for critical congenital heart defects. *Nursing* 2019; 49(1):17–18. DOI: 10.1097/01.nurse.0000549738.60681.f8
23. Koltsova E.M., Balashova E.N., Ignatova A.A., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Kuprash A.D. et al. Impaired platelet activity and hypercoagulation in healthy term and moderately preterm newborns during the early neonatal period. *Pediatr Res* 2019; 85:63–71. DOI: 10.1038/s41390-018-0184-8
24. Yurdakök K., Oran O., Tekinalp G., Dündar S., Yurdakök M. Plasma Protein C and Antithrombin III Levels in Polycythemic Newborns. *J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6(1):59–61. DOI: 10.3109/08880018909014583
25. Marco A., Marco P. Cerebral Venous Thrombosis in a Pediatric Patient with Antithrombin Deficiency. *J Clinical Case Rep Case Stud* 2019; 2(1):16–20. DOI: 10.29199/2637-9309/cccs.201020

26. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Seregina E.A., Dashkevich N.M. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med* 2017; 46(3):251–260. DOI: 10.1515/jpm-2016-0333
27. Nowak-Göttl U., Limperger V., Kenet G., Degenhardt F., Arlt R., Domschikowski J. et al. Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 2–13. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.11.012
28. Lokeshwar M.R., Sachdeva A. *Fetal & Neonatal Hematology, Oncology and Immunology*. London, Jaypee Brothers Medical Publishers; first edition. 2017; 135–137
29. Lee J.W., Her S.M., Kim J.H., Lee K.H., Eisenhut M., Park S.J., Shin J.I. D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(4):631–637. DOI: 10.1007/s00467-017-3843-9
30. Asakura H., Takahashi H., Uchiyama T., Eguchi Y., Okamoto K., Kawasaki K. et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis J* 2016; 14(1): 42. DOI: 10.1186/s12959-016-0117-x
31. Sharma A. Plasma Fibrinogen and D-dimer in Children With Sepsis: A Single-Center Experience. *Iran J Pathol* 2018; 13(2):272–275. DOI: 10.30699/ijp.13.2.272
32. Stefanov G., Puppala B.L., Pais G., Gulati A. Endothelin-1 levels, and renal function in newborns of various gestational ages. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9:145–152. DOI: 10.3233/NPM-16915078
33. El Shemi M.S., Tawfik S., Khafagy S.M., Hamza M.T., Youssef A.M.A. Endothelin 1 as a predictor marker for bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:79–83. DOI: 10.3233/NPM-1653
34. Sewell E.K., Forman K.R., Wong E.C.C., Gallagher M., Luban N.L.C., Massaro A.N. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F79–84. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310545
35. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Taran-dovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V. et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3418–3425. DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385
36. Koltsova E.M., Balashova E.N., Panteleev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. *Pediatr Hematol Oncol Immunopathol* 2018; 17(4): 100–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113
37. Strauss T., Elisha N., Ravid B., Rosenberg N., Lubetsky A., Levy-Mendelovich S. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates, *Blood Cell Mol Dis* 2017; 67: 14–17. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.12.013
38. Mutch N.J., Koikkalainen J.S., Fraser S.R., Duthie K.M., Griffin M., Mitchell J. et al. Model thrombi formed under flow reveal the role of factor XIII-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9): 2017–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03963.x
39. Bhat R., Monagle P. Anticoagulation in preterm and term neonates: Why are they special? *Thromb Res* 2020; 187: 113–121. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.12.019
40. Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M., McCarty O.J.T., Haley K.M. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 815–827. DOI: 10.1111/jth.13270
41. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17(4): 100–113. [Kol'tsova E.M., Balashova E.N., Panteleev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in newborns. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2018; 17(4): 100–113. (in Russ.)]
42. Abentaeva B., Charipova B., Aubakirova B. Clinical case neonatal thrombosis of preterm newborn. *J Clin Med Kaz* 2017; 3(45):84–88. DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00481
43. Darwood R., Berridge D.C., Kessel D.O., Robertson I., Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD002784. DOI: 10.1002/14651858.CD002784.pub3
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Национальное общество детских гематологов, онкологов России 2015 г. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. FSBI “FNKTS DPOI named after Dmitry Rogachev” of the Ministry of Health of Russia and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia 2015; <http://nodgo.org/sites/default/files/34.%20Тромбозы.pdf>]
45. Moustafa F., Pesavento R., Micco P.D., González-Martínez J., Quintavalla R., Peris M.I. et al. Real-life use of anticoagulants in venous thromboembolism, with focus on patients with exclusion criteria for direct oral anticoagulants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 103: 684–691. DOI: 10.1002/cpt.781
46. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2: 3292–3316. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024786
47. Iijima S. Seasonal and meteorological associations of vitamin K-dependent coagulation factors in 1-month-old infants. *Blood Coagul Fibrinol* 2020; 31(3): 233–236. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000896
48. Brett O.F., Brett C.N., Chin P.K.L. The effect of routine preoperative interruption of dabigatran therapy on coagulation parameters and dabigatran plasma levels in a mixed surgical population. *Anaesth Intens Care* 2019; 47(2): 183–188. DOI: 10.1177/0310057x19841009
49. Dieffenbach B. V., Nath B.D., Tracy E.T., Kim H.B. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep* 2019; 47: 1–4. DOI: 10.1016/j.epsc.2019.101247
50. Utne K.K., Dahm A., Wik H.S., Jelsness-Jørgensen L.P., Sandset P.M., Ghanima W. Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2018; 163: 6–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.013
51. Houghton D.E., Casanegra A., Peterson L.G., Cochuyt J., Hodge D.O., Vlazny D. et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Blood* 2019; 134(1): 2158. DOI: 10.1182/blood-2019-125099
52. Mantis C., Alexopoulos D. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation patients undergoing PCI: Is dual therapy the winner? *Thromb Res* 2019; 176: 133–139. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.02.022
53. Sol J.S., Loo M., Boerma M., Bergman K.A., Donker A.E., van der Hoeven M.A. et al. NEONatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 84. DOI: 10.1186/s12887-018-1000-7
54. Аксенов Д.В., Чусов К.П., Рябкова М.Г., Свиринов П.В., Круляков А.Ю., Дубенок С.Ю. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской городской кли-

- нической больницы. Неонатология: новости, мнения, обучение 2019; 7(2): 59–67. [Aksenov D.V., Chusov K.P., Ryabkova M.G., Svirin P.V., Kruglyakov A.Yu., Dubenok S.Yu. Thrombolytic therapy in a newborn with massive arteriovenous thrombosis. Experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2019; 7(2): 59–67. (in Russ.)]
55. Puangpunngam N. Endovascular thrombectomy versus open surgical thrombectomy for thrombosed arteriovenous hemodialysis graft. *Siriraj Med J* 2019; 71(6): 491–498. DOI: 10.33192/smj.2019.73
 56. Cournoyer-Rodrigue J., Bui T.B., Gilbert P., Soulez G., Perreault P., Bouchard L. et al. Percutaneous Thrombectomy with the JETi8 Peripheral Thrombectomy System for the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *J Vascular and Interventional Radiology* 2020; 31(3): 444–453. DOI: org/10.1016/j.jvir.2019.10.022
 57. Nurmeev I.N., Kostromin A.A., Okoye B. Treatment of the newborn with a floating thrombus in the right atrium: case report. *Russ Open Med J* 2019; 8:e0111
 58. Dieffenbach B. V., Nath B.D., Tracy E.T., Kim H.B. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep* 2019; 47: 1–4. DOI: 10.1016/j.epsc.2019.101247
 59. Iyev D.A., Shirinli S.N., Guria K.G., Uzlova S.G., Guria G.T. Control of fibrinolytic drug injection via real-time ultrasonic monitoring of blood coagulation. *PLOS ONE* 2019; 1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0211646

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза

Н.Л. Потапова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis

N.L. Potapova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы может возникнуть при любой тяжести заболевания. Определение предикторов фатального состояния позволит выделить группы высокого риска развития астматического статуса. В настоящее время традиционная интенсивная терапия астматического статуса дополняется инновационными подходами в респираторной поддержке, бронходилатационной терапии, базисном сопровождении пациентов, перенесших жизнеугрожающую астму. К предикторам жизнеугрожающей бронхиальной астмы относят риновирусную инфекцию, тяжелое обострение в анамнезе, грибковую сенсибилизацию и возраст пациентов. Данное состояние на 25% увеличивает риск развития повторных угрожающих жизни обострений, что требует особого подхода к терапии и наблюдению пациентов на амбулаторном этапе. Данный обзор обращает внимание на современные подходы в терапии таких пациентов с целью унификации тактики ведения детей с астматическим статусом в Российской Федерации.

Ключевые слова: дети, жизнеугрожающая астма, предикторы, тактика ведения.

Для цитирования: Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 29–34. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34

Life-threatening exacerbation of bronchial asthma can occur in patients with any severity of the disease. The selection of predictors of a fatal condition can help to identify the groups with high-risk of asthmatic status development. For the moment the traditional intensive care for asthmatic status has been supplemented with innovative approaches in respiratory support, bronchodilator therapy, and basic support for the patients after life-threatening asthma. The predictors of life-threatening bronchial asthma include rhinovirus infection, severe exacerbation in the anamnesis, fungal sensitization and age of patients. This condition increases the risk of repeated life-threatening exacerbations by 25%, and it requires a special approach to therapy and monitoring of patients at the outpatient stage. This review draws attention to modern approaches to the treatment of such patients in order to unify the management of children with asthmatic status in the Russian Federation.

Key words: children, life-threatening asthma, predictors, management

For citation: Potapova N.L. Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 29–34 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34

Бронхиальная астма относится к наиболее частой хронической патологии органов дыхания у детей. Доля тяжелой детской астмы относительно небольшая – в среднем 4–5%, но вносит значительный вклад в затраты на лечение [1]. В 2015 г. в мире регистрировалось 358 млн человек, страдающих бронхиальной астмой [2]. Астма приводит к инвалидизации еще в детском возрасте, заметно снижая качество жизни маленьких пациентов [3]. Несмотря на то что в целом смертность от астмы снижается, остается категория пациентов с риском развития угрожающих жизни состояний [4, 5].

Тактика ведения больных с тяжелой бронхиальной астмой и ее осложнениями соответствует единой точке зрения в мировом медицинском сообществе, однако в форме национальных руководств она доступна не во всех странах [6]. Преимущественно

зарубежная информационная платформа по вопросам угрожающих жизни обострений бронхиальной астмы в детском возрасте обусловила актуальность анализа новых подходов по данному аспекту [7].

Мы провели систематический поиск по электронным базам данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, КиберЛенинка. Запланированная глубина поиска: с 2010 по 2020 г. Использованы комбинации слов: бронхиальная астма; дети; астматический статус; астма, близкая к смерти; терапия.

Дефиниции угрожающих жизни состояний при бронхиальной астме

В настоящее время терминология данных состояний определена недостаточно четко. Для мирового медицинского сообщества необходимо унифицированное определение угрожающего жизни состояния [8–10]. В 2015 г. был предложен термин CAS (critical asthma syndrome – критический астматический синдром), включающий такие понятия, как «астматический статус», «острая тяжелая астма», «рефрактерная

© Потапова Н.Л., 2021

Адрес для корреспонденции: Потапова Наталья Леонидовна – к.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211

e-mail: nataliapotap@yandex.ru

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

астма», «фатальная, или почти смертельная астма» и «хрупкая астма». Для астматического статуса характерно отсутствие ответа на начальную интенсивную терапию, а жизнеугрожающая астма сопровождается развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности [11]. В 2019 г. список дополнен понятиями «потенциально фатальная астма» и отдельным фенотипом — астма, склонная к обострениям [12, 13].

В нашей стране наиболее часто используется термин «астматический статус», подразумевающий острое тяжелое, угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы, характеризующееся отсутствием ответа на бронходилататоры и требующее оказания экстренной помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии. Согласно отечественным клиническим рекомендациям (2019) астматический статус можно считать эквивалентным понятиям «почти смертельная астма» и «жизнеугрожающая астма» [14].

К критериям жизнеугрожающей астмы относят следующие:

- пиковая скорость выдоха 33% от лучших значений пациента;
- $SpO_2 < 92\%$, $PaO_2 < 60$ мм рт.ст.
- нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт.ст.)
- отрывочные фразы (невозможность говорить полными предложениями)
- парадоксальный пульс (снижение систолического артериального давления более чем на 10 мм рт.ст. во время вдоха при неизменном диастолическом давлении) более 15 мм рт.ст., брадикардия, гипотензия
- изменение психического статуса
- отсутствие дыхательных шумов в легком при аускультации
- цианоз, истощение дыхательной мускулатуры
- оглушение или кома [15].

Предикторы развития жизнеугрожающей астмы

Возраст. С возрастом увеличивается число детей, нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием угрожающих жизни состояний на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами [16, 17].

Рекуррентные инфекции. К наиболее частым вирусным инфекциям, провоцирующим тяжелое обострение бронхиальной астмы, относятся инфекции, вызываемые риновирусами и энтеровирусами, выявляющимися в секрете дыхательных путей в 55–78% случаев [18, 19]. Основа действия риновируса — формирование дисфункции эпителия во время репликации вируса и инициация Th_2 -опосредованного иммунного ответа [20, 21].

Аэросенсибилизация. К числу наиболее значимых предикторов относят аэросенсибилизацию, при этом высокий уровень грибковой чувствительности напрямую связан с фенотипом тяжелой астмы и числом

госпитализаций в отделении реанимации и интенсивной терапии [22, 23].

Предыдущее обострение. Наиболее значимый предиктор — наличие обострения в анамнезе [24, 25]. Предшествующее лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии повышает вероятность повторного поступления в это отделение в 3,2 раза [26]. Отсутствие целевых показателей контроля бронхиальной астмы увеличивает риск частых обострений в разы, при этом регистрируются изначально низкие показатели легочной вентиляции у детей в возрасте от 1 года до 13 лет [27].

Другие предикторы. К менее значимым отнесены следующие предикторы: отсутствие письменного плана действий при приступе, низкий социально-экономический статус, коморбидные заболевания — аллергический ринит, ожирение, сахарный диабет и др. [28].

Терапия жизнеугрожающей астмы в отделении реанимации и интенсивной терапии

Стандартная терапия первой линии включает респираторную поддержку, ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов и назначение системных стероидов [29, 30].

Респираторная поддержка (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). В мире отмечается тенденция к увеличению доли неинвазивной вентиляции легких, однако подчеркивается необходимость тщательного мониторинга больного во избежание возможной задержки интубации трахеи при нарастании тяжести состояния [31]. Использование гелий-кислородной смеси в соотношении от 80:20 до 60:40 демонстрирует значительное улучшение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей за счет более низкого сопротивления и уменьшения турбулентности воздушного потока [32]. Обсуждается опыт использования высокоточных назальных канюль, при этом отмечено общее удлинение периода респираторной поддержки при данном методе в сравнении с инвазивной вентиляцией легких [33]. Согласно данным F.K. Can и соавт. [34] прогностически благоприятным критерием для использования назальных канюль служит возраст младше 5 лет, высокие показатели SpO_2 при поступлении. Экстракорпоральная мембранная оксигенация приводит к лучшим исходам при астматическом статусе, однако опыт ее применения ограничен несколькими пациентами детского возраста и требуется дальнейшее продолжение исследования [35, 36].

Короткодействующие бронходилататоры (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Дети с тяжелым обострением должны получать 2,5 мг салбутамола в непрерывном режиме в течение 1 ч с последующей оценкой состояния. При улучшении состояния показан переход на прерывистый режим.

При ухудшении клинического состояния на фоне начальной терапии необходимо продолжать непрерывное ингалирование салбутамола (в дозе 7,5 мг/ч при массе тела <10 кг; 11,25 мг/ч при массе тела 10–20 кг или 15 мг/ч при массе тела >20 кг) [37, 38]. При введении салбутамола внутривенно следует учитывать нагрузочную дозу во избежание развития тахикардии и гипокалиемии под непрерывным контролем электрокардиограммы и мониторингом электролитов и лактата 2 раза в сутки [39].

Ипратропия бромид (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Доказана польза комбинированного ингалирования тиотропия бромида в дозе 0,25 (до 6 лет) и 0,5 мг (старше 6 лет) / 2,5 мл в течение 4–6 ч в сочетании с салбутамолом [40].

Глюкокортикостероиды (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Согласно данным Cochrane Airways Group ингаляционные глюкокортикостероиды при тяжелом обострении приводят к незначительному улучшению вентиляции легких, что не дает оснований применять их с достаточной эффективностью при угрозе жизни [41]. С большей значимостью данная группа используется при раннем назначении в качестве базисной терапии [42]. С целью оценки предпочтительного выбора преднизолона или дексаметазона проанализированы данные пациентов дошкольного возраста, при этом не выявлено значимых различий по эффективности этих препаратов [43].

Для купирования угрожающего жизни приступа используются пероральные формы глюкокортикостероидов в режиме от 3 до 5 дней в дозе 0,5–2 мг/кг/с, не более 80 мг по метилпреднизолону в сутки. Предлагается заменить одним приемом дексаметазона несколько приемов преднизолона, что может быть актуальным с учетом снижения минеральной аккреции костной ткани и повышения риска развития остеопении у детей с астмой при частом назначении пероральных курсов глюкокортикостероидов [44]. В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях значимой разницы между группами пациентов, получавшими дексаметазон 0,3 мг/кг однократно и преднизолон 1 мг/кг/с в течение 3 дней, по клинической эффективности не было выявлено [45].

Терапия препаратами второй линии

Аминофиллин (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Частота использования метилксантинов в последние годы существенно снизилась, что связано с другими эффективными моделями купирования бронхообструкции и побочным действием данных препаратов [46]. Более того, использование аминофиллина увеличивает среднюю длительность пребывания детей с астматическим статусом в отделении реанимации и интенсивной терапии и положительный эффект достигим только при добавлении этого препарата к основной тера-

пии в течение первых 6 ч [47]. Тем не менее аминофиллин продолжает использоваться в числе первых трех препаратов начальной терапии статуса — после салбутамола и сульфата магния или в комбинации с бронходилататорами короткого действия [48]. Таким образом, целесообразность использования аминофиллина в детской практике остается спорным, требующим решения вопросом.

Сульфат магния (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Внутривенное применение сульфата магния при среднетяжелых и тяжелых приступах приводит к улучшению вентиляционных показателей в сочетании со снижением частоты госпитализаций и инвазивной вентиляции легких. Наибольшую эффективность раствор сульфата магния показывает при использовании в течение первого часа интенсивной терапии детей; при сохранении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 60% рекомендуется продолжить его введение. Максимальный результат отмечается при болюсном введении препарата, при этом дозы значительно разнятся — от 25 до 75 мг/кг, но однозначно необходимой является доза, превышающая 20 мг/кг [49].

Небулизированный сульфат магния, по всей вероятности, не играет большой роли в лечении детей с обострением бронхиальной астмы [50]. При добавлении небулизированного раствора сульфата магния к ипратропия бромиду, салбутамолу отмечалось некоторое статистически незначимое улучшение состояния пациентов. Достоверность оценки осложняется невозможностью реально оценить изменение функции легких в некоторых возрастных группах.

Таким образом, сульфат магния может быть использован при среднетяжелых или тяжелых обострениях астмы с 2 лет у пациентов с минимальным ответом на бронходилататоры и кортикостероиды [51].

Ведение пациентов после выписки из стационара

Частота повторных госпитализаций позволяет оценить правильность ведения пациентов на амбулаторном этапе. Сочетание ингаляционных и системных глюкокортикостероидов приводит к повторной госпитализации на 14-й день у 1,3% детей, на 90-й день — у 6,3%. Важно, что в число повторно госпитализированных в эти сроки попадают 11% детей, которым затем потребовалось назначить системные стероиды перорально [52].

При назначении ингаляционных глюкокортикостероидов их доза должна быть увеличена не менее чем в 2 раза по сравнению с исходной на период не менее чем 6 мес [53]. Увеличение объема данной терапии в 4 раза уменьшает частоту обострений в целом, однако частота тяжелых состояний существенно не меняется [42]. Повышение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов приводит к уменьшению линейной скорости роста детей в 5 раз [54].

Отмечено, что прием системных стероидов в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 7 дней и более исключает их быструю отмену. Однако необходимо помнить и о побочных эффектах, возникающих на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов длинными (до 15 дней) и короткими (5–7 дней) курсами: от рвоты и изменения массы тела до летального исхода. Снизить частоту нежелательных явлений возможно заменой пероральных препаратов на внутримышечные формы [55]. Согласно рекомендациям дозу ингаляционных кортикостероидов увеличивают в 2 раза на срок не менее 6 мес; перорально или внутримышечно кортикостероиды продолжают получать пациенты, нуждавшиеся в их применении в течение 7 дней и более.

Прогноз

После перенесенного угрожающего жизни состояния риск тяжелого обострения достаточно высокий и составляет около 25% в течение ближайших 12 мес [56]. Тактика предотвращения летальных исходов должна складываться из мониторинга будущих рисков путем анализа спирометрических показателей, использования биомаркеров бронхиальной астмы (эозинофилы, иммуноглобулин Е в крови, оксид азота в выдыхаемом воздухе) в диагностике и подборе терапии [57]. При формировании групп риска необходимо учитывать следующие направления: частота госпитализаций, в том числе тяжесть и сроки предыдущего обострения, обраще-

ние за неотложной помощью и незапланированные визиты к врачу [1]. Обязателен учет аэросенсибилизации и уровня эозинофилов в крови ($>300\text{--}400/\text{мкл}$) для определения таргетной терапии в случае тяжелого или фатального течения [58]. Следующее важное направление в предотвращении развития угрожающего жизни обострения — повышение приверженности и контроля методами электронного мониторинга (напр., SMS-оповещения с напоминанием о визите к врачу) астмы любой степени тяжести [59, 60].

Заключение

Бронхиальная астма остается очень серьезной проблемой независимо от возраста пациентов. Все технологии, которые существуют и к которым стремимся в настоящее время, ориентированы на своевременную диагностику, адекватное лечение, улучшение качества жизни и снижение летальности при данном заболевании. Угрожающие жизни состояния при детской бронхиальной астме выявляются реже, чем в предыдущие годы, но нигде не исчезли. Продолжаются исследования по внедрению инновационных методов респираторной поддержки пациентов, вариантов бронходилатирующих комбинаций при астматическом статусе. Таким образом, все изложенное позволяет сделать вывод о необходимости разработки и внедрения рекомендаций по ведению пациентов с астматическим статусом на специализированном и амбулаторном этапе медицинской помощи в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and management 2019 [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 29.03.2020. URL: <https://ginasthma.org>
2. Brakema E.A., Tabyshova A., van der Kleij R.M.J.J., Soorobae T., Lionis C., Anastasaki M. et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe — an observational FRESH AIR study. *Eurostat Respir Res* 2019; 20(1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z
3. Husam A., Turner S. Severe asthma in children — a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(6): 778–787. DOI: 10.1002/ppul.24317
4. Craig S., Babl F.E., Dalziel S.R., Gray C., Powell C., Al Ansari K. Acute severe paediatric asthma: study protocol for the development of a core outcome set, a Pediatric Emergency Research Networks (PERN) study. *Trials* 2020; 21(1): 1–12. DOI: 10.1186/s13063-019-3785-6
5. Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарева М.С., Хузина Е.А. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой. *Доктор. Ру* 2018; 11(155): 43–49. [Furman E.G., Karzhavina L.I., Ponomareva M.S., Huzina E.A. Status Asthmaticus at an Early Age: Clinical Practice and Management of Patients with Bronchial Asthma. *Doktor. Ru* 2018; 11(155): 43–49. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49
6. Boeschoten Sh., de Hoog M., Kneyber M., Merkus P., Boehmer A., Buysse C. et al. Current practices in children with severe acute asthma across European PICUs: an ESPNIC survey. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 455–461. DOI: 10.1007/s00431-019-03502-9
7. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks W.H.J., Ian D. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006
8. Barsky E.E., Giancola M.L., Baxi N.S., Gaffin M.J. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 4: 399–408. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-637FR
9. McMurray A., Cunningham S., Fleming L. Defining Near Fatal asthma — an international eDelphi study. *Eur Respir J* 2019; 54: PA949. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA949
10. Bagnasco D., Folli Ch., Manfredi A., Menzella F., Caminati M., Paggiaro L.P. et al. Severe asthma: one disease many definitions. *Eur Respir J* 2019; 54: PA5060. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5060
11. Agnihotri N.T., Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 406–409. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4258
12. Kenyon N., Zeki A.A., Albertson E.T., Louie S. Definition of Critical Asthma Syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(1): 1–6. DOI: 10.1007/s12016-013-8395-6
13. Greenberger P.A. Potentially (near) fatal asthma. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 403–405. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4257
14. Denlinger L.C., Heymann P., Lutter R., Gern J.E. Exacerbation-Prone Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 474–482. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.009

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2017. [Federal clinical guidelines for Bronchial asthma, 2017. Электронный ресурс https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf
16. Ross K.R., Gupta R., DeBoer M.D., Zein J., Phillips B.R., Mauger D.T. et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 145(1): 140–146. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.030
17. Kostakou E., Kaniaris E., Filiou E., Vasileiadis I., Katsaounou P., Tzortzaki E. et al. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1283. DOI: 10.3390/jcm8091283
18. Adeli M., El-Shareif T., Hendaus M.A. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(9): 2753–2759. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_86_19
19. Гаймоленко И.Н., Петрова А.И., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста. *Забайкальский медицинский вестник* 2018; 2:77–82. [Gajmolenko I.N., Petrova A.I., Dutova A.A., Markovskij A.V. Bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in preschool children. *Zabaikal'skii medicinskii vestnik*. 2018; 2:77–82. (in Russ.)]
20. Ritchie A.I., Jackson D.J., Edwards M.R., Johnston S.L. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 55–63. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-421MG
21. Fedele G., Schiavoni I., Nenna R., Pierangeli A., Frassanito A., Leone P. et al. Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 555–557. DOI: 10.1111/pai.12919
22. Hadebe S., Brombacher F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Front Immunol* 2019; 10: 2696. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02696
23. Barnes C. Fungi and atopy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57(3): 439–448. DOI: 10.1007/s12016-019-08750-z
24. Ardura-Garcia C., Arias E., Hurtado P., Bonnett L.J., Sandoval C., Maldonado A. et al. Predictors of severe asthma attack re-attendance in Ecuadorian children: a cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54(5): 1802419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2018
25. Ardura-Garcia C., Stolbrink M., Zaidi S., Cooper P.J., Blakey J.D. Predictors of repeated acute hospital attendance for asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(9): 1179–1192. DOI: 10.1002/ppul.24068
26. Cundiff K.M., Gerard J.M., Flood R.J. Critical Care Interventions for Asthmatic Patients Admitted From the Emergency Department to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Emergency Care* 2018; 34(6): 385–389. DOI: 10.1097/pec.0000000000001163
27. Deliu M., Fontanella S., Haider S., Sperrin M., Geifman N., Murray C. et al. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin Exp Allergy* 2020; 50(3): 315–324. DOI: 10.1111/cea.13553
28. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramratnam S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.C. et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC
29. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В., Коноплева О.С., Алексеева О.В., Пастухова С.Ю. Астматический статус в педиатрической практике. Клинический случай. *Пермский медицинский журнал* 2019; 36 (4): 88–96. [Il'enkova N.A., Stepanova L.V., Konopleva O.S., Alekseeva O.V., Pastuhova S.Yu. Asthmatic status in pediatric practice. Clinical case. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2019; 36(4): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.17816/pmj36488-96
30. Ramsahai J.M., Hansbro Ph.M., Wark P.A.B. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 4: 423–432. DOI: 10.1164/rccm.201810-1931CI
31. Stefan M., Nathanson B., Lagu T., Priya A., Pekow P., Steingrub J. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(7): 1096–1104. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-701OC
32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven β_2 -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(1): 29–34. DOI: 10.1016/j.anai.2013.09.024
33. Pilar J., Modesto I., Alapont V., Lopez-Fernandez Y.M., Lopez-Macias O., Garcia-Urabayen D. et al. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: An observational cohort study. *Med Intensiva* 2017; 41(7): 418–424. DOI: 10.1016/j.medin.2017.01.001
34. Can F.K., Anil A.B., Anil M., Zengin N., Durak F., Alparslan C. et al. Predictive factors for the outcome of high flow nasal cannula therapy in a pediatric intensive care unit: Is the SpO_2/FiO_2 ratio useful? *J Crit Care* 2018; 44: 436–444. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.003
35. Vutipongsatorn K., Fujitake E.A., Singh S. Extracorporeal membrane oxygenation in life-threatening asthma unresponsive to mechanical ventilation: a comparison of patient demographics and outcomes between a large London-based intensive care unit and an international registry. *Clin Med* 2019; 19(3): 19. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3s-s19
36. Medar S.S., Derespina K.R., Jakobleff W.A., Ushay M.H., Peek G.J. A winter to remember! Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma in children: A case series and review of literature. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(2): E1–E4. DOI: 10.1002/ppul.24616
37. Vet N.J., de Winter B.C.M., Koninckx M., Boeschoten Sh. A., Boehmer A.L.M., Verhallen J.T. et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Salbutamol in Children with Refractory Status Asthmaticus. *Clinical Pharmacokinetics* 2020; 59: 257–264. DOI: 10.1007/s40262-019-00811-y
38. Indinnimeo L., Chiappini E., del Giudice M. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 46. DOI: 10.1186/s13052-018-0481-1
39. Vasileiadis I., Alevrakos E., Ampelioti S., Vagionas D., Rovina N., Koutsoukou A. Acid-Base Disturbances in Patients with Asthma: A Literature Review and Comments on Their Pathophysiology. *J Clin Med* 2019; 8(4): 563. DOI: 10.3390/jcm8040563
40. Iramain R., Castro Rodriguez J.A., Jara A., Cardozo L., Bogado N., Morinigo R. et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(4): 372–377. DOI: 10.1002/ppul.24244
41. O'Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019
42. McKeever T., Mortimer K., Wilson A., Walker S., Brightling C., Andrew Skeggs A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid

- Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 902–910. DOI: 10.1056/NEJMoa1714257
43. Ruth A., Laura J., Joseph Z.J. Dexamethasone Compared to Prednisone for the Treatment of Children With Acute Asthma Exacerbations. *Pediatric Emergency Care* 2018; 34 (1):53–58. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001371
 44. Lee S.Y., Won H.K., Kim B.K., Kim S.H., Chang Y.S., Cho S.H. *et al.* Identification of a key gene module associated with glucocorticoid- induced derangement in bone mineral density in patients with asthma. *Sci Rep* 2019; 9(1): 20133. DOI: 10.1038/s41598-019-56656-9
 45. Bravo-Soto G.A., Harismendy C., Rojas P., Silva R., von Borries P.I. Dexamethasone as effective as other corticosteroids for acute asthma exacerbation in children? *Medwave* 2017; 17 (Suppl 2): e6931. DOI: 10.5867/medwave.2017.6931
 46. Morikawa M., Hagiwara Y., Gibo K., Goto T., Watase H., Hasegawa K. Methylxanthine use for acute asthma in the emergency department in Japan: a multicenter observational study. *Acute Med Surg* 2019; 6(3): 279–286. DOI: 10.1002/ams2.408
 47. Amnuaypattanon K., Limjindaporn C., Srivilaithon W., Dasanadeba I. Characteristics and outcomes of treatment in status asthmaticus patients at emergency department. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37(2): 87–93. DOI: 10.12932/AP-261217-0224
 48. Le Conte Ph., Terzi N., Mortamet G., Abroug F., Carteaux G., Charasse C. *et al.* Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies *Ann Intensive Care* 2019; 9: 115. Published online 2019 Oct 10. DOI: 10.1186/s13613-019-0584-x
 49. Rower J.E., Liu X., Yu T., Mundorff M., Sherwin C.M.T., Johnson M.D. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 325–331. DOI: 10.1007/s00228-016-2165-3
 50. Knightly R., Milan S., Hughes R., Knopp-sihota J., Rowe B., Normansell R. *et al.* Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11): CD003898. DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub6
 51. Graff D.M., Stevenson M.D., Berkenbosch J.W. Safety of prolonged magnesium sulfate infusions during treatment for severe pediatric status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(12):1941–1947. DOI: org/10.1002/ppul.24499
 52. Brittan M., Richardson T., Kenyon C., Sills M.R., Fieldston E., Hall M. *et al.* Association between Postdischarge Oral Corticosteroid Prescription Fills and Readmission in Children with Asthma. *J Pediatr* 2017; 180: 163–169.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.034
 53. Engelkes M., Janssens H.M., de Ridder M.A., Sturkenboom M.C., de Jongste J.C., Verhamme K.M. Real life data on incidence and risk factors of severe asthma exacerbations in children in primary care. *Respir Med* 2016; 119: 48–54. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.016
 54. Jackson D.J., Bacharier L.B., Mauger D.T., Boehmer S., Beigelman A., Chmiel J.F. *et al.* Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 891–901. DOI: 10.1056/NEJMoa1710988
 55. Kirkland S.W., Cross E., Campbell S., Villa-Roel C., Rowe B.H. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012629. DOI: 10.1002/14651858.CD012629.pub2
 56. Hamelmann E., von Mutius E., Bush A., Szeftler S.J. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 31(3): 233–242. DOI: 10.1111/pai.13175
 57. Hamilton D., Lehman H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 59(2): 160–174. DOI: 10.1007/s12016-019-08760-x
 58. Mavissakalian M., Brady S. The Current State of Biologic Therapies for Treatment of Refractory Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 59(2): 195–207. DOI: 10.1007/s12016-020-08776-8
 59. Kenyon C.C., Gruschow S.M., Quarshie W.O., Griffiths H., Leach M.C., Zorc J.J. *et al.* Controller adherence following hospital discharge in high risk children: A pilot randomized trial of text message reminders. *J Asthma* 2019; 56(1): 95–103. DOI: 10.1080/02770903.2018.1424195
 60. Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: от парадоксов к оптимизации терапии. *Медицинский совет* 2018; 15: 38–42. [Fassahov R.S. Mild bronchial asthma: from paradoxes to optimization of therapy. *Meditsinskii sovet* 2018; 15: 38–42. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-38-42

Поступила: 06.05.20

Received on: 2020.05.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

The secondary hyperoxaluria in children: the therapeutic potential of prebiotics and probiotics

A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Цель работы состояла в представлении современных данных о способности про- и пребиотических препаратов предупреждать формирование вторичной гипероксалурии у детей. Для этого проведен анализ данных литературы с обобщением результатов оригинальных исследований, касающихся способности про- и пребиотиков предупреждать развитие и снижать выраженность лабораторных проявлений вторичной гипероксалурии путем улучшения состояния кишечной микрофлоры, участвующей в деградации оксалатов. Показана способность *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. участвовать в метаболизме оксалатов, снижать экскрецию оксалатов с мочой, тем самым уменьшая выраженность лабораторных проявлений вторичной гипероксалурии. Представлена возможность терапевтической коррекции заболевания путем улучшения состояния кишечной микрофлоры как препаратами пробиотического действия, содержащими в своем составе штаммы *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., так и пребиотическими средствами. Сделан вывод, что внедрение в терапию вторичной гипероксалурии препаратов, нормализующих состояние кишечной микрофлоры (про- и пребиотиков), поможет рационализировать тактику ведения пациентов и поспособствует уменьшению проявлений вторичной гипероксалурии.

Ключевые слова: дети, вторичная гипероксалурия, микрофлора кишечника, пробиотики, пребиотики.

Для цитирования: Обухова А.Н., Халецкая О.В. Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 35–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-35-40

The article presents modern data on the use of probiotic and prebiotic drugs to prevent the formation of secondary hyperoxaluria in children. The authors analyzed the literature data and generalized the available results of original studies on the use of probiotics and prebiotics to prevent the development and to reduce the laboratory manifestations of secondary hyperoxaluria by improving the state of the intestinal microflora involved in the degradation of oxalates. They demonstrated the ability of *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. bacteria to participate in the metabolism of oxalates, to reduce the excretion of oxalates with the urine, thereby reducing the laboratory manifestations of secondary hyperoxaluria. The article shows the therapeutic correction of the disease by improving the state of the intestinal microflora with both probiotic preparations containing *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. strains and prebiotic agents. The drugs that normalize the state of the intestinal microflora (probiotics and prebiotics) help to rationalize the management of patients with secondary hyperoxaluria and to reduce the manifestations of secondary hyperoxaluria.

Key words: children, secondary hyperoxaluria, intestinal microflora, probiotics, prebiotics.

For citation: Obukhova A.N., Khaletskaya O.V. The secondary hyperoxaluria in children: the therapeutic potential of prebiotics and probiotics. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 35–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-35-40

В современной педиатрии проблема обменной нефропатии весьма актуальна в связи с большой долей данной патологии в структуре нефрологических заболеваний детского возраста [1]. Обменная (дисметаболическая) нефропатия представляет собой полигенно наследуемую (мультифакторную) нефропатию, связанную с нарушением обмена щавелевой кислоты и проявляющуюся в условиях генетически детерминированной нестабильности цитомембран [2]. Главным клиническим проявлением обменной нефропатии служит кристаллурия, в боль-

шинстве случаев носящая оксалатно-кальциевый характер (68–71% в структуре кристаллурии) [3].

Согласно классификации выделяют первичную гипероксалурию – генетически обусловленное нарушение метаболизма глиоксиловой кислоты – и вторичную гипероксалурию, наиболее часто встречающуюся в клинической практике и представляющую собой вторичные тубулярные синдромы, сопровождающиеся кристаллуриями [2–4]. В патогенезе вторичной гипероксалурии доминируют два пути, приводящие к нарушению оксалатного обмена.

Экзогенный путь нарушения метаболизма оксалата обусловлен особенностями питания, т.е. алиментарными факторами. При избыточном употреблении продуктов с высокой оксалатной плотностью формируется алиментарная гипероксалурия. Однако на долю оксалата, попавшего в организм экзогенным путем, в сыворотке крови приходится лишь 30% [5].

© Обухова А.Н., Халецкая О.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Обухова Анна Николаевна – асп. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8070-5785
e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Халецкая Ольга Владимировна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8531-3174
603950, БОКС-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Эндогенное образование оксалата происходит при ишемии почечной ткани, активации эндогенных или бактериальных фосфолипаз, а также вследствие воздействия мембранотоксичных соединений [5, 6]. При этом происходит распад фосфолипидов клеточных мембран и образование оксалата через каскад биохимических реакций. Оксалат эндогенного происхождения превалирует в сыворотке крови (до 70%) [5].

В последнее время в литературе большое внимание в генезе оксалатно-кальцевой кристаллурии отводится кишечной микробиоте, участвующей в деградации оксалатов [7–10]. Известно, что кишечная микрофлора играет одну из ключевых ролей в поддержании здоровья человека через воздействие на метаболические процессы [11, 12]. При исследовании колонизации кишечника некоторыми бактериями была показана прямая зависимость экскреции оксалата с мочой от содержания бактерий тех или иных родов. В просвете кишечника оксалаты могут разрушаться под воздействием некоторых микроорганизмов, в частности *Oxalobacter formigenes*, который проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим уменьшением их концентрации в моче [13, 14].

В настоящее время обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов, в том числе *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [8, 15, 16]. Зарубежные исследователи изучали способность *Lactobacillus* spp. к деградации оксалата с целью профилактики образования оксалатно-кальцевых камней у крыс. Показано достоверное снижение уровня экскреции с мочой оксалатов в группе крыс, которые получали *Lactobacillus* spp. [17].

Вклад *Bifidobacterium* spp. изучали на мышах. Кишечник двух групп мышей заселяли *B. animalis* и *B. adolescentis*. Снижение экскреции оксалата с мочой происходило за счет внутрипросветной деградации оксалата и отмечалось в обеих группах мышей [16]. Представленные исследования подтверждают способность *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. к метаболизму оксалата.

Формировании кишечной микрофлоры в детском возрасте

Известно, что заселение кишечника бактериальной флорой происходит еще до рождения, когда плод заглатывает содержащую микроорганизмы амниотическую жидкость. Основным источником бактерий для новорожденного ребенка служит вагинальная, кишечная и кожная микрофлора матери, которая попадает в организм ребенка при прохождении через родовые пути и при первых контактах. Процесс нормальной колонизации кишечника может быть нарушен вследствие оперативного родоразрешения,

отсутствия грудного вскармливания, использования антибиотиков в неонатальном периоде [11, 12, 18].

У детей, появившихся на свет в результате кесарева сечения, в составе кишечной микрофлоры доминируют анаэробные бактерии (в частности, *Clostridium difficile*), что достоверно связано с повышенным риском развития у таких детей аллергических заболеваний и метаболических нарушений [19]. Естественные роды приводят к лучшему заселению кишечника новорожденного микроорганизмами родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [12, 20]. Грудное вскармливание также способствует увеличению в кишечнике количества *Bifidobacterium* spp. и разнообразию его микробного пейзажа в целом [12, 20, 21].

В процессе колонизации кишечника бактериями формируются две неидентичные между собой флоры: пристеночная и полостная. Наибольший интерес представляет пристеночный микробиотоп, в котором сосредоточена основная масса индигенной микрофлоры. Именно в нем возникают симбиотические взаимодействия организма человека с бактериями [17].

Микробиом человека резко меняется в интервале от рождения до двухлетнего возраста. К 2–3 годам жизни формирование микробиоты кишечника, как правило, завершается и соответствует таковой у взрослого человека [22].

Однако качественный и количественный состав микрофлоры может изменяться в зависимости от возраста (младенческий и старческий), климатогеографических условий, диеты (с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов), приема антибактериальных препаратов, воздействия бытовых и промышленных загрязнителей, наличия физического и эмоционального стресса, а также благодаря влиянию многих эндогенных факторов [11, 19, 22–24]. В связи с изменчивостью состава кишечной микрофлоры возрастает интерес к клиническому использованию про- и пребиотических препаратов, способствующих поддержанию ее стабильности [25, 26].

Таким образом, механизм участия кишечной микробиоты в деградации оксалатов видится основополагающим в разработке нового подхода к терапии вторичной гипероксалурии с позиции использования пре- и пробиотиков [10].

Применение про- и пребиотических средств для коррекции вторичной гипероксалурии

Термином «пробиотики» называют иммунобиологические препараты, содержащие культуру живых непатогенных бактерий (представителей нормальной микрофлоры кишечника человека) и предназначенные для коррекции качественного и количественного состава микрофлоры кишечника в случае ее нарушения [22]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении

в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма хозяина [26, 27]. В настоящее время они могут использоваться без возрастных ограничений, их побочные эффекты крайне редки [28].

По данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA), Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), пробиотические препараты являются безопасными, имеют статус GRAS (generally recognized as safe) и, как следствие, могут широко использоваться в фармацевтической и пищевой промышленности [29]. Известно, что их применение ведет к изменению состава кишечной микрофлоры. Наиболее достоверно доказаны следующие функции пробиотиков: антимикробная и защитная, проявляющаяся в усилении барьерной функции кишечного эпителия и модулировании иммунного ответа организма хозяина [30].

В той или иной ситуации назначение пробиотика может быть эффективным лишь при правильной идентификации микроорганизма на уровне вида и штамма. «Золотой стандарт» в верификации штамма — определение последовательности генома. Это позволяет получить информацию о безопасности и функциональных свойствах данного штамма [26].

Наиболее информативным и удобным в практическом использовании видится метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Суть этого метода состоит в комплементарном достраивании участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемом *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. Данный метод обладает высокой специфичностью, эффективностью в обнаружении сложнокультивируемых анаэробных бактерий и точностью при определении количественного соотношения определяемых микроорганизмов [31–33]. Использование метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволяет дать информацию о состоянии наиболее важной пристеночной резидентной микрофлоры. Таким образом, именно идентификация микроорганизмов служит первым шагом в выборе потенциальных пробиотиков [34, 35].

Следует отметить, что симбиотические взаимоотношения возникают на уровне штаммов, а не видов микроорганизмов. Известно, что штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, проявляют симбиоз во взаимоотношениях друг с другом [36].

В опытах *in vitro* подтверждена эффективность четырех бактериальных штаммов в лечении гипероксалурии: *L. plantarum* PBS067, *L. acidophilus* LA-14, *B. breve* PBS077, *B. longum* PBS078 [37, 38]. Однако штаммы *Lactobacillus* spp. (преимущественно *L. acidophilus*) были более эффективны, чем *Bifidobacterium* spp., в деградации оксалатов [38].

Некоторые штаммы пробиотиков, например *S. thermophilus*, способны создавать бескислородные условия, которые позволяют анаэробным бактериям (*Bifidobacterium* spp.) размножаться на поверхности слизистой оболочки кишечника, а также сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт [36]. Следовательно, для успешной колонизации кишечника экзогенными микроорганизмами необходимы создание симбиоза и синергического эффекта между различными штаммами и снижение антагонистической активности собственной (эндогенной) флоры кишечника против «чужеродных» штаммов.

Однако некоторые исследователи ставят под сомнение способность пробиотических микроорганизмов приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав индигенной микрофлоры определен генетически и основан на иммунных взаимодействиях с макроорганизмом. Следовательно, простого заселения кишечника чужеродными микроорганизмами недостаточно для проявления их функции в полной мере [39]. К тому же под агрессивным действием желудочного сока и содержащейся в нем соляной кислоты, желчных кислот и пищеварительных ферментов степень выживаемости экзогенных штаммов микроорганизмов (пробиотиков) соответствует 20–40% [40].

Поэтому обоснованным видится создание условий для увеличения числа собственных полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов. С этой целью должны использоваться пребиотические средства (фруктоолигосахариды, инулин, галактоолигосахариды, лактитол, лактулоза и др.) [36].

Пребиотики — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке [22, 40–42]. Эксперты в области микробиологии, питания и клинических исследований Международной научной ассоциации про- и пребиотиков определили пребиотик как субстрат, который избирательно используется кишечными микроорганизмами [29].

Пребиотики должны соответствовать трем критериям: 1) быть устойчивыми к кислой среде желудка, гидролизу ферментами и кишечной абсорбции; 2) поддаваться ферментации кишечной микробиотой; 3) селективно стимулировать рост и активность кишечных микроорганизмов, связанных с поддержанием здоровья человека [29, 41, 43]. Доказано положительное влияние пребиотиков на течение различных заболеваний, в частности функциональных нарушений в работе желудочно-кишечного тракта (запор, диарея, кишечная колика), ожирения, респираторных и аллергических заболеваний [41, 44, 45].

С учетом изложенного в дальнейшем изучении нуждается влияние пребиотиков на формирование и течение вторичной гипероксалурии. С этой целью необходимы исследования состояния кишечного микробиоценоза больного с гипероксалурией в динамике, до и после применения пребиотических препаратов.

Роль *Oxalobacter formigenes* в коррекции вторичной гипероксалурии

С учетом способности *O. formigenes* снижать абсорбцию оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче перспективным видится возможность включения *O. formigenes* в пробиотические препараты [46, 47]. Однако до сих пор остаются неясными взаимодействия *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. с популяцией *O. formigenes*. Доказательство возможного симбиотического влияния этих микроорганизмов может послужить созданию мультивидового пробиотика, содержащего штаммы указанных бактерий [48].

В экспериментальных исследованиях показано снижение экскреции оксалата с мочой при использовании в качестве пробиотика *O. formigenes* [49, 50]. Противоречивые данные относительно эффективности пробиотиков, низкой приживаемости экзогенных штаммов микроорганизмов обуславливают интерес к исследованиям по выделению *O. formigenes* из собственных фекалий пациента с гипероксалурией с последующим созданием на его основе пробиотического препарата, содержащего собственный штамм этой бактерии [36].

В настоящее время ключевым элементом в терапии вторичной гипероксалурии является соблю-

дение гипооксалатной диеты. Ввиду того что экзогенный алиментарный оксалат служит субстратом для *O. formigenes*, остается открытым вопрос о влиянии гипооксалатной диеты на популяцию *O. formigenes*, как и других метаболизирующих оксалат микроорганизмов в кишечнике [24]. С учетом имеющихся в литературе данных об эффективности применения пребиотических препаратов для увеличения числа собственных полезных анаэробных бактерий представляется возможным поддержать колонизацию *O. formigenes* путем применения пребиотиков [36].

Заключение

В настоящее время микрофлоре кишечника уделяется особое место в патогенезе вторичной гипероксалурии. Способность некоторых представителей кишечной микрофлоры предотвращать развитие вторичной гипероксалурии (прежде всего *O. formigenes*, бактерии рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) обуславливает интерес к новому подходу к терапии пациентов с избыточной мочевиной экскрецией оксалата — назначению пробиотиков. С этой целью оптимальным может быть использование пробиотических микроорганизмов с оксалатдеградирующей активностью на уровне кишечника. Кроме того, необходимо поддержание стабильного состава кишечной микрофлоры путем использования пребиотиков.

Дальнейшее исследование роли кишечных бактерий в предупреждении вторичной гипероксалурии у детей расширит наши знания о микробиоме кишечника и откроет новые перспективы относительно оптимизации тактики ведения пациентов путем назначения биопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Юрьева Э.А., Длин В.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.П. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(2): 28–34. [Yur'yeva E.A., Dlin V.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Knyazeva D.P. Metabolic nephropathies in children: causes of development, clinical and laboratory manifestations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(2): 28–34. (in Russ.)]
2. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакология 2013; 4(42): 8–16. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. Jefferktivnaya farmakologiya 2013; 4(42): 8–16. (in Russ.)]
3. Степаненко В.М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей. Курортная медицина 2017; 3:150–157. [Stepanenko V.M. Clinical and laboratory characteristics of metabolic nephropathy in children. Kurortnaya meditsina 2017; 3:150–157. (in Russ.)]
4. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и образования 2015; 3: 174–179. [Aver'yanova N.I., Baluyeva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Disorders of oxalic acid metabolism in children. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3: 174–179. (in Russ.)]
5. Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей. Практика педиатра. 2017; 4: 34–38. [Yur'yeva E.A., Morozov S.L. Dysmetabolic nephropathies in children. Praktika pediatri. 2017; 4: 34–38. (in Russ.)]
6. Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой (сост. С.Л. Морозов). 2-е изд., доп. М.: Оверлей, 2017. [Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. Urinary infection in children: a guide for physicians. Ed. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova (comp. S.L. Morozov). 2nd ed., suppl. M.: Overlei, 2017. (in Russ.)]
7. Suryavanshi M.V., Bhute S.S., Jadhav S.D., Bhatia M.S., Gune R.P., Shouche Y.S. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures. Scientific Reports 2016; 6: 1–15
8. Mehta M., Nazal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. Int J Surg 2016; 36: 607–612 DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.11.024

9. Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D. Microbial community transplant results in increased and long-term oxalate degradation. *Microb Ecol* 2016; 72 (2): 470–478. DOI: 10.1007/s00248-016-0800-2
10. Zhao C., Yang H., Zhu X., Li Y., Wang N., Han S. et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology* 2018; 113: 253.e1–253.e7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.038
11. Cresci G., Bawden E. Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (6): 734–746. DOI: 10.1177/0884533615609899
12. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(4): 1–67. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
13. Assimos D.G. Oxalobacter formigenes-Associated Host Features and Microbial Community Structures Examined Using the American Gut Project. *J Urol* 2018; 199(4):888. DOI: 10.1016/j.juro.2018.01.037
14. Liu M., Koh H., Kurtz Z.D., Battaqlia T., PeBenito A., Li H. et al. Oxalobacter formigenes-associated host features and microbial community structures examined using the American Gut Project. *Microbiome* 2017; 5(1):108. DOI: 10.1186/s40168-017-0316-0
15. Sadaf H., Raza S., Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017; 109: 287–291. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
16. Klimesova K., Whittamore J., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
17. Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Abhishek A., Paul E., Vasudevan V. et al. Recombinant Lactobacillus plantarum expressing and secreting heterologous oxalate decarboxylase prevents renal calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *J Biomed Sci* 2014; 30: 86–99. DOI: 10.1186/s12929-014-0086-y
18. Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Продеус А.П., Свирава Э.Г. Бактериальное приданое новорожденного. Смена парадигмы: нестерильность плода как норма. *Status Praesens. Педиатрия и неонатология* 2017; 2(41): 23–29. [Rymashevskiy A.N., Naboka Yu.L., Prodeus A.P., Svirava E.G. Bacterial dowry of the newborn. Paradigm shift: non-sterility of the fetus as the norm. *Status Praesens. Peditriya i neonatologiya* 2017; 2(41): 23–29. (in Russ.)]
19. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы. *Педиатрическая фармакология* 2015; 3(12): 296–303. [Belyayeva I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Potekhina T.V. Intestinal microbiota in premature babies-the current state of the problem. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 3(12): 296–303. (in Russ.)]
20. Moossavi S., Azad M.B. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes* 2019; 4: 1–10. DOI: 10.1080/19490976.2019.1667722
21. Turrone F., Milani C., Ferrario S., Lugli G.A., Mancabelli L., van Sinderen D. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(1): 103–118. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0
22. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? *Педиатрическая фармакология* 2015; 1(12): 38–45. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Intestinal microbiota and the use of probiotics in pediatrician practice. What's new? *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 1(12): 38–45. (in Russ.)]
23. Donovan S.M. Introduction to the special focus issue on the impact of diet on gut microbiota composition and function and future opportunities for nutritional modulation of the gut microbiome to improve human health. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 75–81. DOI: 10.1080/19490976.2017.1299309
24. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73–90. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
25. Lieske J.C. Probiotics for prevention of urinary stones. *Transl Med* 2017; 5(2): 1–8. DOI: 10.21037/atm.2016.11.86
26. Rodríguez J.M. Probiotics: from the lab to the consumer. *Nutr Hosp* 2015; 31: 33–47. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8705
27. Shokryazdan P., Faseleh Jahromi M., Liang J.B., Ho Y.W. Probiotics: From Isolation to Application. *J Am Coll Nutr* 2017; 36(8): 666–676. DOI: 10.1080/07315724.2017.1337529
28. Brunser O. Probiotics: innocuousness, prevention and risks. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(4): 534–540. DOI: 10.4067/S0370-41062017000400015
29. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(8): 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
30. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017; 9(9): 1021–1051. DOI: 10.3390/nu9091021
31. Matsuda K. PCR-Based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Adv Clin Chem* 2017; 80: 45–72. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.11.002
32. Krawczyk B., Kur J., Stojowska-Swedrzyńska K., Spibida M. Principles and applications of ligation mediated PCR methods for DNA-based typing of microbial organisms. *Acta Biochim Pol* 2016; 17; 63(1): 39–52. DOI: 10.18388/abp.2015_1192
33. Garofalo C., Bancalari E., Milanovic V., Cardinali F., Osimani A., Savo Sardaro M. L. et al. Study of the bacterial diversity of foods: PCR-DGGE versus LH-PCR. *Int J Food Microbiol* 2017; 2: 24–36. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.11.008
34. Padilha M., Villarreal Morales M.L., Silva Vieira A.D., Maia Costa M.G., Isay Saad S.M. A prebiotic mixture improved Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis gastrointestinal in vitro resistance in petit-suisse. *Food Funct* 2016; 7(5): 2312–2319. DOI: 10.1039/c5fo01592h
35. Cherdyntseva T.A., Kotova I.B., Netrusov A.I. The isolation, identification and analyses of Lactobacillus genus bacteria with probiotic potential. *Adv Exp Med Biol* 2016; 897: 103–111. DOI: 10.1007/5584_2015_5008
36. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Коррекции нарушений кишечного микробиоценоза: значение метаболических пробиотиков. *Практика педиатра* 2016; 4: 53–58. [Gasilina T.V., Bel'mer S.V. Correction of intestinal microbiocenosis disorders: the value of metabolic probiotics. *Praktika peditra* 2016; 4: 53–58. (in Russ.)]
37. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol* 2016; 69(3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976
38. Klimesova K., Whittamore J.M., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
39. Sanders M.E. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med* 2016; 14(1): 82–84. DOI: 10.1186/s12916-016-0629-z
40. Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 303–310. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47

41. Orel R., Reberšak L. Clinical effects of prebiotics in pediatric population. *Indian Pediatr* 2016; 53(12): 1083–1089
42. Rasmussen H.E., Hamaker B.R. Prebiotics and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46(4): 783–795. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.004
43. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
44. Singla V., Chakkaravarthi S. Applications of prebiotics in food industry: a review. *Food Sci Technol Int* 2017; 23(8): 649–667. DOI: 10.1177/1082013217721769
45. Wegh C.A.M., Schoterman M.H.C., Vaughan E.E., Belzer C., Benninga M.A. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(11): 1031–1045. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359539
46. Herve V., Junier T., Bindschedler S., Verrecchia E., Junier P. Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria. *World J Microbiol Biotechnol* 2016; 32(2): 28–36. DOI: 10.1007/s11274-015-1982-3
47. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M. et al. *Oxalobacter formigenes* – derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
48. Turroni F., Milani C., Duranti S., Mancabelli L., Mangifesta M., Viappiani A. et al. Deciphering bifidobacterial-mediated metabolic interactions and their impact on gut microbiota by a multi-omics approach. *ISME J* 2016; 10(7): 1656–1668. DOI: 10.1038/ismej.2015.236
49. Jairath A., Parekh N., Otano N., Mishra S., Ganpule A., Sabinis R. et al. *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol* 2015; 49(4): 334–337. DOI: 10.3109/21681805.2014.996251
50. Assimos D.G. *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol* 2015; 194(2): 424–425. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.039

Поступила: 02.03.20

Received on: 2020.03.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного

О.А. Савченко¹, Е.Б. Павлинова¹, Н.А. Полянская¹, И.А. Киришина¹, А.А. Губич¹, Ю.В. Чуприк²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn

O.A. Savchenko¹, E.B. Pavlinova¹, N.A. Polyanskaya¹, I.A. Kirshina¹, A.A. Gubich¹, Yu.V. Chuprik²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

Одна из важнейших задач современной перинатологии — оценка функции сердца плода и гемодинамическая стабилизация новорожденного ребенка в постнатальном периоде. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе дисфункции миокарда как у плода, так и у новорожденного, позволит разработать превентивные мероприятия и изменить терапевтический подход к данной категории детей. В обзоре освещены вопросы нарушения механизмов взаиморегуляции сердца плода и плаценты, а также представлены диагностические возможности применения в медицине плода и новорожденного современных биомаркеров дисфункции сердечно-сосудистой системы — тропонинов, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого супрессора онкогенности 2-го типа.

Ключевые слова: плод, новорожденный, гемодинамика, сердечная недостаточность, биомаркеры.

Для цитирования: Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Губич А.А., Чуприк Ю.В. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 41–48. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–41–48

The assessment of the cardiac function of the fetus and hemodynamic stabilization of the newborn in the postnatal period is one of the most important tasks of modern perinatology. Understanding the pathophysiological mechanisms, the basis of the myocardial dysfunction in both the fetus and the newborn, can help to develop preventive measures and change the therapeutic approach to this category of children. This review highlights the problems of the disruption of the mechanisms of interregulation in the fetal heart and placenta, as well as the diagnostic possibilities of modern biomarkers of cardiovascular dysfunction — troponins, N-terminal precursor of brain natriuretic peptide and soluble type 2 tumor suppressor — in fetal and newborn.

Key words: fetal, newborn, hemodynamics, heart failure, biomarkers.

For citation: Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Gubich A.A., Chuprik Yu.V. Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn. Ros Vestn Perinatol i Pediatrii 2021; 66:(2): 41–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–41–48

Поиск новых путей снижения заболеваемости и смертности новорожденных детей — одна из важнейших задач современной перинатологии. Успешная стабилизация гемодинамики у новорожденного — это понимание клиницистом принципов физиологии развития сердечно-сосудистой системы и оценка ее нарушений, которые возникают уже во внутриутробном периоде. Возникшая дисфункция миокарда может стать причиной сердечной недостаточности у плода. Гемодинамическая катастрофа, возникающая в постнатальном

периоде — это кульминация протекающих внутриутробно патологических процессов на уровне сердечно-сосудистой системы плода. С улучшением мониторинга гемодинамики пришло осознание того, как недостаточно изучена проблема дисфункции миокарда. Классический подход к гемодинамической стабилизации путем введения болюса жидкости и назначения инотропного/вазопрессорного препарата без установления основных причин патологического процесса не удовлетворяет требованиям настоящего времени [1].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653
e-mail: olgasav1978@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-6444-1871

Киришина Ирина Алексеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-3081-4676

Губич Анастасия Андреевна — аспирант, асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-5446-2126

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-8555-8761

644099 г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Чуприк Юлия Владимировна — врач высшей категории, зав. отделением лучевой диагностики — врач ультразвуковой диагностики Городского клинического перинатального центра
644007 г. Омск, ул. Герцена, д. 69

В данном обзоре освещены вопросы нарушения механизмов взаиморегуляции сердца плода и плаценты, а также диагностические возможности применения в неонатальной медицине современных биомаркеров дисфункции сердечно-сосудистой системы.

Механизм формирования и взаиморегуляции в оси плацента–сердце плода

Плацента — самый крупный орган плода. Между процессами развития плаценты и формирования сердца существует тесная связь. Экспериментальные модели на животных и исследования, проведенные на когорте генетически модифицированных мышей, представили новые данные гуморального и механического взаимодействия плаценты и сердца плода. Так, в исследованиях на моделях эмбрионов мышей установлено, что в формировании сердца плода и развитии плаценты участвуют одни и те же гены [2]. Эти данные свидетельствуют, что пороки развития сердца плода могут быть следствием дефектов развития плаценты.

Плацента к концу беременности получает 40% сердечного выброса плода. Таким образом, между плацентой и сердцем плода существует тесная гемодинамическая связь. Внутриплацентарное кровообращение, кровоток в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины в норме характеризуется прогрессивным снижением резистентности сосудистой сети, что отражает основные этапы морфогенеза плаценты. В свою очередь при ряде состояний, например при преэклампсии, происходит нарушение ремоделирования спиральных артерий. Клетки гладких мышц, окружающие плацентарные артерии, дифференцируются и принимают пролиферативный фенотип. Эти изменения приводят к повышению сопротивления в сосудах пуповины и оказывают значительное влияние на развивающееся сердце путем увеличения постнагрузки. Экспериментальные манипуляции на моделях M. Midgett и соавт. [3] на животных показали, что гемодинамика в пределах пупочной циркуляции может оказывать значительное влияние на дифференцировку кардиомиоцитов и развитие сердца.

Исследователями из Национального института здоровья детей и развития человека штата Мэриленд (США) во главе с N. Hamill [4] была проведена крупная исследовательская работа по оценке реакции сердечно-сосудистой системы плода на повышение сопротивления сосудов плаценты. Результаты этого исследования свидетельствуют, что увеличение плацентарного сосудистого сопротивления связано с изменениями в функции сердца у эмбриона. Желудочковый объем, особенно левого желудочка в конце систолы, ударный объем и сердечный выброс были значительно ниже по сравнению с таковыми у плодов без повышенного сопротивления сосудов плаценты. При повышенном сопротивлении сосудов плаценты фракция выброса левого желудочка выше,

чем правого. Уменьшение конечного систолического объема левого желудочка и высокая фракция выброса указывали на повышение инотропного эффекта. Следует отметить, что у некоторых плодов с повышенным сопротивлением сосудов плаценты наблюдается низкий сердечный выброс. Данный признак рассматривается как предиктор развития субклинической сердечной недостаточности. Таким образом, плацентарная недостаточность, сопряженная с повышенным плацентарно-сосудистым сопротивлением, может привести к диастолической дисфункции сердца и развитию метаболического ацидоза у плода. В свою очередь диастолическая дисфункция может рассматриваться в качестве одной из основных причин застойной сердечной недостаточности у плода.

Плацентарная недостаточность связана с существенным замедлением роста сердца у плода из-за подавления пролиферации и созревания кардиомиоцитов. Развитие плацентарной недостаточности приводит к гипоксемии, гипогликемии, гипоинсулинемии, гиперкортизолемии и гипотиреозу у плода. Трийодтиронин (T_3), фактор роста 1-го типа (IGF-1) и кортизол служат важными модуляторами роста и созревания кардиомиоцитов, дифференцировка которых у плода заканчивается к концу беременности [5].

У недоношенных детей нет адекватной реакции на повышение постнагрузки и изменение преднагрузки после рождения в связи с незрелостью миокарда. Поскольку плацента имеет самое низкое сосудистое сопротивление, внезапное прерывание плацентарного кровообращения приводит к резкому увеличению сопротивления в системных артериях и, следовательно, к увеличению постнагрузки на левый желудочек сердца. Кроме того, левый желудочек также может испытывать повышенную преднагрузку в связи с функционированием открытого артериального протока [6]. В первые часы и дни постнатальной жизни нарушения функции сердца могут иметь транзиторный характер.

Тяжелая гипоксия — мощный стимул для генерации активных форм кислорода. Чрезмерная выработка этих соединений в совокупности со сниженной антиоксидантной защитой плода может привести к повреждению кардиомиоцитов на молекулярном уровне [7, 8]. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС способствует острой, часто обратимой дисфункции сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Максимальные нарушения возникают на 2–3-й день от эпизода гипоксического поражения ЦНС с последующим постепенным восстановлением функции сердца [9]. Кроме того, у 30–82% новорожденных с тяжелой неонатальной энцефалопатией может наблюдаться дисфункция желудочков с нарушением сократимости миокарда и снижением сердечного выброса, приводящая к полиорганной недостаточности [10]. Сердце чаще поражено на всех уровнях, но особенно — на уровне

сосочковых мышц и в субэндокардиальной области. Необходимо отметить, что долгосрочные кардиальные последствия перинатального гипоксического поражения ЦНС неизвестны. Кроме того, отсутствует ясность в отношении стартовой терапии при данных состояниях. Широкое использование инотропных препаратов увеличивает риск поражения головного мозга вследствие реперфузии, так как имеются данные, что новорожденные с более высоким кровотоком в верхней полой вене подвергаются наибольшему риску геморрагического поражения ЦНС [11].

В отечественных клинических протоколах лечения состояний неонатального периода указаний к применению антигипоксантных препаратов нет. Однако нужно отметить, что к применению в неонатальном периоде разрешены отечественные сукцинатсодержащие системные антигипоксанты — препараты Цитофлавин и Реамберин («ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) [12]. За рубежом защита от окислительного стресса после окончания реанимационных мероприятий и стабилизации состояния новорожденного обеспечивается внутривенным введением препарата мелатонин [13, 14]. J.Q. Liu и соавт. [15] в качестве антиоксидантной защиты в своем исследовании у поросят применяли N-ацетилцистеин после реоксигенации 100%-м кислородом. Это улучшило сердечный индекс, ударный объем и системную доставку кислорода. Введение N-ацетилцистеина снижало окислительный стресс и улучшало работу миокарда.

Классические проявления сердечной недостаточности у недоношенного новорожденного в первые часы и дни после рождения могут отсутствовать. В связи с этим происходит недооценка или неправильная интерпретация изменений в состоянии новорожденного, что приводит к задержке начала кардиотропной терапии и утяжелению состояния ребенка. Таким образом, инструментальная диагностика сердечной недостаточности и дисфункции миокарда уступает в информативности лабораторной. Надо признать, что поиск биомаркеров в неонатальной кардиологии — предмет актуальных исследований в настоящее время.

Биомаркеры оценки кардиальной дисфункции у плода и новорожденного

Измерение уровня кардиоспецифического тропонина в сыворотке крови стало стандартным тестом в диагностике ишемии и инфаркта миокарда, а исследование кардиоспецифических сократительных белков, тропонинов Т и I превосходит прогностически определение креатинкиназы-МВ в связи с высокой чувствительностью, особенно в случаях незначительного повреждения миокарда. R. Santhanakrishnan и соавт. [16] установили, что в диагностике сердечной недостаточности повышение уровня тропонина информативнее, чем снижение систолической функ-

ции левого желудочка сердца при доплер-эхокардиографии. Концентрация кардиоспецифического тропонина в крови тесно связана с массой и размером левого желудочка, диаметром левого предсердия и тяжестью диастолической дисфункции сердца [17].

Тропонины — это интегральные регуляторные белки, расположенные на тонкой актиновой нити внутри миоцитов и высвобождающиеся при повреждении кардиомиоцитов. Комплекс кардиоспецифических тропонинов состоит из 3 различных субъединиц: кардиоспецифического тропонина С (компонент, связывающий кальций), кардиоспецифического тропонина Т (компонент, связывающий тропомиозин) и кардиоспецифического тропонина I (регулятор ингибирующей активности сайтов связывания миозина на актиновом слое филаментов). Кардиоспецифические тропонины Т и I экспрессируются исключительно в сердце, что делает их идеальными маркерами повреждения миокарда [18]. Однако недавние открытия показывают, что кардиоспецифический тропонин Т также экспрессируется в клетках гладких мышц различных органов человека, таких как аорта, трахея, кишечник и мочевой пузырь, поэтому повышение его концентрации в крови может быть связано не только с поражением кардиомиоцитов [19].

При рождении тропонины определяются в крови новорожденного и их уровень растет вплоть до 3–4-го дня жизни. Это связано с минимальными изменениями кардиомиоцитов при ремоделировании сердца в ходе адаптации к внеутробной жизни. После 3–4-го дня уровень тропонинов в крови постепенно снижается и в дальнейшем у новорожденного без патологии сердца равен нулю. При прочих равных условиях на уровень тропонина Т в крови новорожденного влияет гестационный возраст, но не пол и способ родоразрешения [20].

Уровни кардиоспецифических тропонинов Т и I в случаях кратковременной ишемии или повреждения миокарда будут быстро увеличиваться и снижаться в течение нескольких часов из-за относительно короткого периода полувыведения (2–4 ч). Однако в случае обширного и прогрессирующего повреждения сердечной мышцы, продолжающегося высвобождения связанного с миофибриллами тропонинов приводит к повышению содержания кардиоспецифических тропонинов Т и I на срок до 7–14 дней. Тропонин-I играет решающую роль в сокращении и расслаблении сердца, особенно в диастолической функции. В. Pan и соавт. [21] в своих исследованиях продемонстрировали, что дефицит тропонина I или мутации гена, кодирующего кардиоспецифический тропонин I, могут приводить к нарушению релаксации клеток миокарда и развитию диастолической дисфункции сердца [21, 22].

Известен некоронарный механизм острого повреждения сердца при ишемическом инсульте, который

возникает в результате дисфункции вегетативной нервной системы с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [23]. Отмечено повышение концентрации кардиоспецифических тропонинов в крови у 20% пациентов после субарахноидального кровоизлияния. Повышение уровня тропонина в пуповинной крови служит объективным ранним предиктором перинатальной смерти у доношенных детей [24]. Механизм повреждения сердца у детей данной категории обусловлен высвобождением катехоламинов в ответ на гипоперфузию заднего отдела гипоталамуса. Области мозга, связанные с повышением концентрации кардиоспецифического тропонина Т в крови, включают островковую долю и правую нижнюю теменную долю. Исходя из этого кардиоспецифические тропонины могут рассматриваться как биохимические маркеры не только повреждения миокарда, но и гипоксического поражения ЦНС. Р. Montaldo и соавт. [25] доказали, что тропонины — прогностический маркер смерти и неблагоприятных исходов у новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией. Кроме того, они установили корреляцию маркера с развитием нервной системы в возрасте 18 месяцев у данной категории детей.

Второй биомаркер в диагностике сердечной недостаточности — натрийуретический пептид [26]. У взрослых оценка концентрации натрийуретического пептида в крови считается «золотым стандартом» диагностики сердечной недостаточности, в том числе субклинической диастолической дисфункции; она увеличивается пропорционально степени тяжести заболевания. Натрийуретические пептиды участвуют в морфогенезе различных систем органов, особенно в морфогенезе сердца. Действуя как вазодилататор, они регулируют гемодинамику на уровне плаценты и плода [27].

Семейство натрийуретических пептидов состоит из предсердных, мозговых и натрийуретического пептида типа С: ANP — предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide), BNP — мозговой натрийуретический пептид (B-type natriuretic peptide) с вариантом NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro B-type natriuretic peptide). Во II триместре беременности натрийуретическая пептидная система, по-видимому, принимает функцию, которую она выполняет в постнатальном периоде жизни. Система натрийуретических пептидов начинает функционировать к середине внутриутробного периода, чтобы реагировать на объемные стимулы и регулировать кровяное давление, солевой и водный баланс в развивающемся эмбрионе [28]. Все натрийуретические пептиды подавляют рост фибробластов сердца [29]. Это повышает вероятность того, что натрийуретические пептиды могут участвовать в органогенезе сердечно-сосудистой системы эмбриона [30].

Период полураспада в плазме ANP, BNP и NT-proBNP составляет 1, 20 и 120 мин соответственно. Это делает NT-proBNP предпочтительным пептидом для исследования в клинической практике [31–34].

Стимулы высвобождения натрийуретических пептидов включают растяжение кардиомиоцитов, гипоксию или ишемию миокарда и повышение уровня циркулирующего ангиотензина. В результате растяжения миокарда активируется ген натрийуретического пептида В-типа и вырабатывается NT-proBNP. Он подавляет симпатическую нервную систему, стимулирует диурез, снижают периферическое сопротивление и расслабляют гладкие мышцы.

Уровни BNP и NT-proBNP повышаются при рождении и достигают плато на 3–4-й день, после чего следует устойчивое падение до постоянного уровня в младенчестве [35]. Этот всплеск, вероятно, многофакторный, но может быть связан с потерей плацентарной системы низкого давления и воздействием первоначального надсистемного легочного давления, которое подвергает желудочки большому объему и давлению. Такой скачок уровней BNP при рождении может играть регулируемую роль в гемодинамических изменениях, связанных с переходом к внематочной жизни. Считается, что NT-proBNP не проникает через плаценту, поэтому любые изменения данного маркера связаны с процессами, протекающими у плода и новорожденного ребенка [36].

Сердце недоношенного новорожденного отличается от сердца доношенного ребенка уникальными характеристиками. Миокард новорожденного имеет более высокую концентрацию воды и большую долю коллагена, что в отсутствие адекватной реакции на повышение постнагрузки после рождения приводит к диастолической дисфункции и плохому наполнению желудочков. Данная проблема усугубляется гипоксией, анемией и механической вентилиацией легких, которая снижает венозный возврат и препятствует эффективному сокращению. Этот факт может объяснить более высокие концентрации NT-proBNP у недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными.

В проспективном исследовании с включением недоношенных детей с гестационным возрастом 24–32 нед, у которых были исключены гемодинамически значимый открытый артериальный проток и врожденный порок сердца, установлено повышение уровня BNP в первый постнатальный день со снижением к 6-му дню жизни. Гестационный возраст не влиял на уровень данного биомаркера [37]. Ирландские исследователи предложили в качестве маркера функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока определять уровень NT-proBNP в плазме крови на 3-й день постнатальной жизни у недоношенных детей [38].

При спонтанном закрытии открытого артериального протока в первые 48 ч жизни уровень NT-proBNP при динамическом определении становится существенно ниже, а при персистенции протока продолжает расти [39, 40]. Несмотря на достаточное количество исследований, в отношении гемодинамической значимости открытого артериального протока у недоношенных детей консенсус по применению данного биомаркера не достигнут.

C. Leufgen [41] в исследовании установил, что определение NT-proBNP в околоплодных водах служит методом диагностики дисфункции миокарда у плода. Хроническая перегрузка объемом, пред- или постнагрузка приводят к вторичной экспрессии генов, участвующих в развитии сердца плода, с последующим ремоделированием сердца, которое опосредуется через BNP. Японские ученые у мышей с нарушением выработки BNP наблюдали мультифокальные фиброзные поражения в желудочках. Это исследование устанавливает BNP как антифибротический фактор кардиомиоцитов *in vivo* и доказывает его роль в качестве регулятора ремоделирования желудочков [42]. Во время внутриутробной жизни ремоделирование миокарда плода является выражением пластичности развития, поэтому BNP может служить полезным маркером в исследованиях по программированию развития сердца плода.

Турецкие исследователи установили, что уровень NT-proBNP в плазме повышается при возникновении диастолической сердечной недостаточности без гипертрофии левых отделов сердца и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [43]. Данный факт придает NT-proBNP высокую диагностическую ценность [44, 45].

Новейшим маркером сердечной недостаточности и прогноза летального исхода служит протеин ST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, растворимый супрессор онкогенности 2-го типа) [46]. В последние годы знания о роли этого протеина в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний широко расширились, выявлены прочные связи с дисфункцией миокарда, фиброзом и ремоделированием. ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 с двумя основными изоформами: клеточной (ST2L) и растворимой, или циркулирующей (sST2) формами [47].

ST2 — рецептор интерлейкина-33, который представляет собой интерлейкин-1-подобный цитокин и может секретироваться живыми клетками в ответ на их повреждение. ST2 высвобождается кардиомиоцитами и фибробластами в ответ на повреждение. Взаимодействие между интерлейкином-33 (IL-33) и клеточной формой ST2L оказывает защитное действие на миокард: уменьшает фиброз, гипертрофию кардиомиоцитов, апоптоз и улучшает функцию миокарда. Растворимая изоформа (sST2) действует как конкурирующий рецептор — ловушка для интерлейкина-33, снижая его кардиопротективный

эффект [48]. Таким образом, sST2 — ложный рецептор IL-33, который блокирует его связывание с ST2L и запуск кардиозащитного механизма.

Уровень sST2 повышен у взрослых пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью и коррелируют с тяжестью течения заболевания. Кроме того, сочетанное повышение уровня sST2 и NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с высоким риском летального исхода. У людей с низкой концентрацией sST2 был низкий уровень смертности. Высокий уровень sST2 связан с повышенным риском ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности [49].

Благодаря этим открытиям определение уровня sST2 в крови было принято новым «золотым стандартом» для прогноза и мониторинга состояния при сердечной недостаточности [50]. Тем не менее данный тест еще не получил широкого клинического применения. V. Zach и соавт. [51] установили, что высокий уровень биомаркера sST2 в крови связан с повышением смертности при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Однако кроме прогностической информации, полученной на основе уровня растворимого ST2 в сыворотке, мало что известно о продукции этого биомаркера миокардом и регуляции экспрессии ST2, ST2L и инетрлейкина-33 в сердечно-сосудистой системе. Исследователи из Бельгии под руководством J. Bartunek [52] сделали попытку установить связь ST2 с гемодинамическими нарушениями и определить источник продукции ST2, интерлейкина-33 в сердечно-сосудистой системе. Уровень ST2 коррелировал с уровнем NT-proBNP, C-реактивного белка и гемодинамическими переменными, такими как повышение конечного диастолического давления левого желудочка. Уровни ST2, ST2L и интерлейкина-33 измеряли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в биоптатах миокарда и лейкоцитах у когорты взрослых пациентов с перегрузкой давлением левого желудочка. Продукцию белка ST2 оценивали в эндотелиальных клетках человека. Экспрессию белка интерлейкина-33 определяли иммуногистохимическим методом в эндотелии коронарной артерии. В ходе этих исследований установлено, что сердце, эндотелий и лейкоциты экспрессируют компоненты пути ST2/ST2L/IL-33, однако источник циркулирующего сывороточного ST2 (sST2) не миокард, а эндотелиальные клетки. Полученные данные указывают, что диастолическая нагрузка служит преобладающим гемодинамическим фактором, который способствует выработке ST2 [52].

Позже исследователи из Норвегии в продолжение данного исследования оценили связь между уровнями sST2 и гемодинамическими параметрами, отражающими пред- и постнагрузку правого и левого желудочков сердца. Показано, что высокий уровень sST2 связан с выраженными нарушениями в гемо-

динамике, но эта связь ослабевала по мере клинического улучшения. Уровень sST2 не зависел от степени фиброза миокарда. Результаты данного исследования демонстрируют, что при сердечной недостаточности sST2 отражает гемодинамический стресс, а не патологические процессы в миокарде [53]. На наш взгляд, данные исследования крайне перспективны в оценке степени нарушения гемодинамики и нуждаются в дальнейшем изучении. Опыт оценки уровня sST2 у детей незначительный. Имеются единичные данные о повышении этого показателя у детей с легочной гипертензией и врожденным пороком сердца [54]. Н. You и соавт. [55] провели первое крупное продольное проспективное исследование, связывающее уровень sST2 с исходом у детей с дилатационной кардиомиопатией. Высокое содержание sST2 в крови было связано с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Кроме того, комплексное определение sST2 с BNP привело к повышению точности прогноза течения и исхода заболевания, что создает многообещающий и полезный алгоритм для оценки состояния ребенка с сердечной недостаточностью [55].

Белок ST2 может представлять собой важный предиктор иммунного ответа у новорожденных. Стойкое повышение концентрации sST2 в сыворотке крови у детей с сепсисом коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью [56]. В 2013 г. T. Stampalija и соавт. [57] установили, что синдром воспалительной реакции плода ассоциирован с повышением концентрации sST2 в пуповинной крови. Исследование демонстрировало высокие уровни sST2 в плазме на протяжении всей беременности у женщин, которые впоследствии перенесли преэклампсию. Эти изменения наблюдались за 6 нед до клинического проявления преэклампсии. У пациентов с преэклампсией с ранним началом наблюдалось существенное изменение концентрации sST2 в плазме крови матери,

начиная с 22 нед беременности. Однако неясно, указывает ли повышение уровня sST2 на иммунные или гемодинамические нарушения, дисфункцию эндотелия у женщины до начала преэклампсии или это повышение концентрации sST2 связано со сдвигом материнского иммунного ответа на тип Th1 (путем ингибирования IL-33) в результате преэклампсии [58].

У новорожденных уровень sST2 не зависит от пола, гестационного возраста и массы тела. Исследования, изучающие связь между концентрацией sST2 в плазме новорожденных с неблагоприятными неонатальными исходами, перспективны [59].

Заключение

Увеличение числа преждевременных родов и рождение недоношенных новорожденных ставит перед медицинским сообществом огромную задачу по сохранению здоровья и жизни каждого ребенка. Данная задача неосуществима без адекватной оценки и своевременного начала поддержки не только респираторной, но и кардиальной функции. Наше внимание должно быть смещено на возможности выявления плодов, которые с наибольшей вероятностью могут иметь сердечно-сосудистые нарушения в постнатальном периоде. С учетом механизма развития кардиальной дисфункции у недоношенных детей в план обследования новорожденных данной категории должны быть включены определения биомаркеров сердечной недостаточности — NB-proBNP и ST2 и повреждения кардиомиоцитов — тропонин I, что позволит улучшить диагностику и начать своевременное лечение по коррекции кардиальной дисфункции. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе дисфункции миокарда как у плода, так и у новорожденного, позволит разработать превентивные мероприятия и изменить терапевтический подход к этим детям.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Burton G.J., Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent? *Front Physiol* 2018; 9: 373. DOI: 10.3389/fphys.2018.00373
2. Linask K.K. The heart-placenta axis in the first month of pregnancy: induction and prevention of cardiovascular birth defects. *J Pregnancy* 2013; 2013:320413. DOI: 10.1155/2013/320413
3. Midgett M., Thornburg K., Rugonyi S. Blood flow patterns underlie developmental heart defects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(3): 632–642. DOI: 10.1152/ajpheart.00641.2016
4. Hamill N., Romero R., Hassan S., Lee W., Myers S.A., Mittal P. The fetal cardiovascular response to increased placental vascular impedance to flow determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2): 153.e1–13. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.043
5. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S): 745–761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
6. Toyoshima K., Kawataki M., Ohyama M., Shibasaki J., Yamaguchi N., Hoshino R. Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants. *J Formos Med Assoc* 2013; 112(9): 510–517. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.02.011
7. Giussani D.A., Camm E.J., Niu Y., Richter H.G., Blanco C.E., Gottschalk R., Blake E.Z. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PLoS One* 2012; 7(2): e31017. DOI: 10.1371/journal.pone.0031017
8. Botting K.J., Skeffington K.L., Niu Y., Allison B.J., Brain K.L., Itani N. Translatable mitochondria-targeted protection against programmed cardiovascular dysfunction. *Sci Adv* 2020; 6(34): eabb1929. DOI: 10.1126/sciadv.abb1929
9. Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E.J. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012; 97(4): 372–5. DOI: 10.1136/adc.2011.214205
10. Giesinger R.E., Bailey L.J., Deshpande P., McNamara P.J. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypo-

- thermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr* 2017; 180: 22–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.009
11. Levy P.T., Tissot C., Horsberg Eriksen B., Nestaas E., Rogerson S., McNamara P.J. European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2018; 84(1): 78–88. DOI: 10.1038/s41390-018-0075-z
12. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксическо-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 40–45. [Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i pediatrii* 2018; 63(1): 40–45. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45
13. Tapia-Rombo C.A., Carpio-Hernández J.C., Salazar-Acuña A.H., Alvarez-Vázquez E., Mendoza-Zanella R.M. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res* 2000; 31(4): 377–383. DOI: 10.1016/s0188-4409(00)00088-6
14. Robertson N.J., Faulkner S., Fleiss B., Bainbridge A., Andorka C., Price D. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain* 2013; 136(1): 90–105. DOI: 10.1093/brain/awt285
15. Liu J.Q., Lee T.F., Bigam D.L., Cheung P.Y. Effects of post-resuscitation treatment with N-acetylcysteine on cardiac recovery in hypoxic newborn piglets. *PLoS One* 2010; 5(12): 15322. DOI: 10.1371/journal.pone.0015322
16. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., Ling L.H., Sim D., Leong K.T. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(12): 1338–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs130
17. Jhund P.S., Claggett B.L., Voors A.A., Zile M.R., Packer M., Pieske B.M. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 953–959. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427
18. Sternberg M., Pasini E., Chen-Scarabelli C., Corsetti G., Patel H., Linardi D. Elevated Cardiac Troponin in Clinical Scenarios Beyond Obstructive Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit* 2019; 25: 7115–7125. DOI: 10.12659/MSM.915830
19. Kajioka S., Takahashi-Yanaga F., Shahab N., Onimaru M., Matsuda M., Takahashi R. Endogenous cardiac troponin T modulates Ca(2+)-mediated smooth muscle contraction. *Sci Rep* 2012; 2: 979. DOI: 10.1038/srep00979
20. Tarkowska A., Furmaga-Jabłońska W. The Evaluation of Cardiac Troponin T in Newborns. *Biomed Hub* 2017; 2(3): 1–7. DOI: 10.1159/000481086
21. Pan B., Xu Z.W., Xu Y., Liu L.J., Zhu J., Wang X. Diastolic dysfunction and cardiac troponin I decrease in aging hearts. *Arch Biochem Biophys* 2016; 603: 20–8. DOI: 10.1016/j.ab.2016.05.008
22. Li Y., Zhang L., Jean-Charles P.Y., Nan C., Chen G., Tian J. Dose-dependent diastolic dysfunction and early death in a mouse model with cardiac troponin mutations. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 62: 227–236. DOI: 10.1016/j.jmcc.2013.06.007
23. Lin X.Q., Zheng L.R. Myocardial ischemic changes of electrocardiogram in intracerebral hemorrhage: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2019; 7(21): 3603–3614. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3603
24. Neves A.L., Henriques-Coelho T., Leite-Moreira A., Areias J.C. Cardiac injury biomarkers in paediatric age: Are we there yet? *Heart Fail Rev* 2016; 21(6): 771–781. DOI: 10.1007/s10741-016-9567-2
25. Montaldo P., Rosso R., Chello G., Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. *J Perinatol* 2014; 34(4): 292–295. DOI: 10.1038/jp.2014.1
26. Lin D.C., Diamandis E.P., Januzzi J.L. Jr., Maisel A., Jaffe A.S., Clerico A. Natriuretic peptides in heart failure. *Clin Chem* 2014; 60(8): 1040–1046. DOI: 10.1373/clinchem.2014.223057
27. Stebbing P.N., Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. Alpha-atrial natriuretic peptide-induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta. *J Perinat Med* 1996; 24(3): 253–60. DOI: 10.1515/jpme.1996.24.3.253
28. Cameron V.A., Ellmers L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinol* 2003; 144(6): 2191–2194. DOI: 10.1210/en.2003-0127
29. Baldini P.M., De Vito P., Fraziano M., Mattioli P., Luly P., Di Nardo P. Atrial natriuretic factor inhibits mitogen-induced growth in aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2002; 193(1): 103–109. DOI: 10.1002/jcp.10155
30. Cameron V.A., Ellmers L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinol* 2003; 144(6): 2191–2194. DOI: 10.1210/en.2003-0127
31. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57(2): 131–140. DOI: 10.1016/j.jicc.2011.01.002
32. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A., Santaguida P.L., Ali U., Balion C. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev* 2014; 19(4): 413–419. DOI: 10.1007/s10741-014-9440-0
33. Girsén A., Ala-Kopsala M., Mäkilä K., Vuolteenaho O., Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(3): 296–303. DOI: 10.1002/uog.3934
34. Moriichi A., Cho K., Mizushima M., Furuse Y., Akimoto T., Yamada T. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr Int* 2012; 54(1): 89–93. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03500.x
35. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev* 2019; 5(1): 50–56. DOI: 10.15420/cfr.2018.27.2
36. Kindler A., Seipolt B., Heilmann A., Range U., Rüdiger M., Hofmann S.R. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr* 2017; 5: 280. DOI: 10.3389/fped.2017.00280
37. Tauber K.A., Doyle R., Granina E., Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr* 2016; 105(8): e352–355. DOI: 10.1111/apa.13480
38. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D., Guerin H., Corcoran J.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(4): 257–260. DOI: 10.1136/adc.2007.120691
39. El-Khuffash A., Molloy E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants. *Int J Pediatr* 2009; 2009: 175216. DOI: 10.1155/2009/175216
40. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D., Guerin H., Corcoran J.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(4): F257–260. DOI: 10.1136/adc.2007.120691

41. Leufgen C., Gembruch U., Stoffel-Wagner B., Fimmers R., Merz W.M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in amniotic fluid of fetuses with known or suspected cardiac load. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177253. DOI: 10.1371/journal.pone.0177253
42. Liu Y., Huang Z.L., Gong L., Zhang Z., Zhang S.C., Zhou Y.X. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: How and when? *Clin Hemorheol Microcirc* 2020; 75(3): 335–347. DOI:10.3233/CH-190803
43. Tu cu A., Yildirimtürk O., Aytekin S. Diyastolik kalp yetersizli i tanisinda N-terminal B-tipi natriüretik peptidin yeri: Eko-kardiyografi bulgulari ile kar ila tirma [The diagnostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with echocardiographic findings]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37(2):112–121. (In Turkish.)
44. Tschöpe C., Kasner M., Westermann D., Gaub R., Poller W.C., Schultheiss H.P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2277–2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi406
45. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev* 2019; 5(1): 50–56. DOI: 10.15420/cfr.2018.27.2
46. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015; 115(7): 3–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034
47. Luo K., Zhang W., Sui L., Li N., Zhang M., Ma X. et al. DlgR1, a novel membrane receptor of the immunoglobulin gene superfamily, is preferentially expressed by antigen-presenting cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(1): 35–41. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5539
48. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5): 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
49. Jirak P., Mirna M., Wernly B., Paar V., Hoppe U.C., Lichtenaue M. Assessment of Cardiac Remodeling-A Chance for Novel Cardiac Biomarkers? *J Clin Med* 2020; 9(7): 2087. DOI: 10.3390/jcm9072087
50. Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19): 2389–2392. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.031
51. Zach V., Bähr F.L., Edelmann F. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev* 2020; 6: 1–7. DOI: 10.15420/cfr.2019.10
52. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2166–2174. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
53. Broch K., Andreassen A.K., Ueland T., Michelsen A.E., Stueflotten W., Aukrust P. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 179: 378–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.003
54. Greenway S.C. The Continuation of Trickle-Down Medicine: Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Pediatric Heart Failure. *Can J Cardiol* 2019; 35(6): 692–693. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.025
55. You H., Jiang W., Jiao M., Wang X., Jia L., You S. Association of Soluble ST2 Serum Levels With Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2019; 35(6): 727–735. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.016
56. Hoogerwerf J.J., Tanck M.W., van Zoelen M.A., Wittebole X., Laterre P.F., van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36(4): 630–637. DOI: 10.1007/s00134-010-1773-0.
57. Stampalija T., Romero R., Korzeniewski S.J., Chaemsaitong P., Miranda J., Yeo L. Soluble ST2 in the fetal inflammatory response syndrome: in vivo evidence of activation of the anti-inflammatory limb of the immune response. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(14): 1384–1393. DOI: 10.3109/14767058.2013.784258.
58. Romero R., Chaemsaitong P., Tarca A.L., Korzeniewski S.J., Maymon E., Pacora P. Maternal plasma-soluble ST2 concentrations are elevated prior to the development of early and late onset preeclampsia – a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(4): 418–432. DOI: 10.1080/14767058.2017.1286319
59. Meeusen J.W., Johnson J.N., Gray A., Wendt P., Jefferies J.L., Jaffe A.S. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem* 2015; 48(18): 1337–1340. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.08.007

Поступила: 04.02.21

Received on: 2021.02.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.

Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона

О.П. Ковтун¹, Е.А. Качанова², А.Н. Плаксина¹, А.В. Панова²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Уральский институт управления, Екатеринбург, Россия

Approaches to the assessment of the economic potential of assisted reproductive technologies in the region

O.P. Kovtun¹, E.A. Kachanova², A.N. Plaksina¹, A.V. Panova²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Ekaterinburg, Russia

Цель исследования. Формулировка основных теоретико-методологических подходов к содержанию и оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий конкретного региона в целях прогнозирования спроса на данный вид медицинских услуг и объемы его бюджетного и внебюджетного финансирования на среднесрочный период. **Материал и методы.** В работе использованы методы системного и сравнительного анализа, контент-анализ, методы обобщения, дедукции и индукции, экономико-статистические методы обработки информации.

Результаты. Проведенный анализ продемонстрировал увеличение доступности вспомогательных репродуктивных технологий, проводимых за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), для семей, имеющих бесплодие. Несмотря на отрицательную динамику показателей естественного движения населения, в регионе отмечается увеличение рождаемости детей после применения репродуктивных технологий. Для расчета вклада в экономический потенциал вспомогательных репродуктивных технологий здоровья детей, рожденных при помощи репродуктивных методик, необходимо получение информации из ТФОМС Свердловской области относительно застрахованной женщины, которой была проведена процедура, случаев медицинской помощи ребенку с указанием условия оказания помощи, диагнозом по МКБ-10, наименованием услуги, а также фактической и экспертной денежной суммой для ее оплаты.

Заключение. Учитывая возникающие глобальные вызовы, сложившуюся экологическую ситуацию и возрастание роли инновационных технологий в здравоохранении, следует отметить необходимость обоснования в экономике здравоохранения понятия и показателей состояния экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий с позиции практического применения для регулирования воспроизводственных и социальных процессов на территории региона.

Ключевые слова: дети, здоровье, вспомогательные репродуктивные технологии, экономический потенциал.

Для цитирования: Ковтун О.П., Качанова Е.А., Плаксина А.Н., Панова А.В. Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 49–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-49-55

Objective. To formulate the main theoretical and methodological approaches to the content and assessment of the economic potential of the assisted reproductive technologies (ART) in a particular region in order to forecast the demand, budget and extra-budgetary funding for this medical service in the medium term.

Material and methods. The study uses the system and comparative analysis, content analysis, methods of generalization, deduction and induction, economic and statistical methods of data processing.

Results. The analysis showed an increase in the availability of ART performed at the expense of Compulsory Medical Insurance Fund (CMIF) for families with infertility. Despite the negative dynamics of indicators of natural movement of the population in the region, there is an increase in the birth rate due to reproductive technologies. To calculate the contribution of the ART for the health of children born using reproductive techniques to the economic potential it is necessary to obtain data from the Territorial Compulsory Health Insurance Fund (TCHIF) of Sverdlovsk region on the insured women who underwent the procedure, cases of medical assistance to a child with the conditions of assistance, a diagnosis according to ICD-10, name of the services and the actual and expert payment.

Conclusion. Taking into account the emerging global challenges, current environmental situation and increasing role of innovative technologies in health care, we should substantiate the concept and indicators of the economic potential of assisted reproductive technologies from the point of view of their practical application in regulation of reproductive and social processes in the region

Key words: children, health, assisted reproductive technologies, economic potential.

For citation: Kovtun O.P., Kachanova E.A., Plaksina A.N., Panova A.V. Approaches to the assessment of the economic potential of assisted reproductive technologies in the region. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 49–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-49-55

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4462-4179
e-mail: usma@usma.ru

Плаксина Анна Николаевна — к.м.н., асс. кафедры физической и реабилитационной медицины Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3119-478X
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Качанова Елена Анатольевна — д.э.н., проф. кафедры экономики и управления Уральского института управления, филиала Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-0625-4936

Панова Анастасия Владиславовна — магистрант Уральского института управления, филиала Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-0022-3883
620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 66

Актуальность темы публикации обоснована высокой потребностью в применении методов вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия. Эта патология — одна из приоритетных медицинских и социально-демографических проблем в настоящее время, которая не потеряла актуальности в условиях глобальных вызовов, обусловленных развернувшейся пандемией COVID-19. Снижение рождаемости в регионах Российской Федерации вызывает серьезную озабоченность не только гражданского общества, профессионального врачебного сообщества, но и публично-правовых организаций всех уровней. Свердловская область как старопромышленный, экономически устойчивый регион не исключение.

В соответствии с Национальным проектом «Демография» и Национальным проектом «Здравоохранение», принятыми на 2019–2024 гг., в России сформулирована цель: достижение устойчивого естественного роста численности населения. В Свердловской области утвержден проект «Финансовая поддержка семей при рождении детей», который направлен на увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,9 в 2024 г. (1,7 — плановый показатель к 2024 г. в РФ). В рамках проекта предусмотрены меры по увеличению количества применяемых вспомогательных репродуктивных технологий (3500 — плановый показатель 2024 г.). Однако анализ ситуации демонстрирует, что в настоящее время показатель уже превышает целевые значения. С 2016 г. оказание медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием экстракорпорального оплодотворения осуществляется в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС), что стимулирует рост числа бесплодных пар, желающих воспользоваться данной медицинской услугой, а также клиник, готовых ее оказать. В клиниках, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением, отмечается общая тенденция — уменьшение числа коммерческих процедур при одновременном увеличении количества процедур, исполненных за счет средств ОМС (ежегодно в среднем на 10%), что свидетельствует о большей доступности методов вспомогательных репродуктивных технологий для разных категорий населения. В условиях создавшегося острого дефицита как бюджетных, так и внебюджетных финансовых ресурсов, выделяемых на развитие здравоохранения, государство тем не менее наращивает финансирование базовой процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Важнейшая составляющая социально-экономического развития любого общества — демографические процессы и репродуктивное поведение населения. Проведенный авторами анализ первичных источников показал, что среди факторов, отрицательно влияющих на репродуктивный выбор женщины и рождаемость в целом, можно выделить

следующие: социально-экономические (структура и состав населения, доля женщин фертильного возраста в общей численности населения, средний возраст матери при рождении первого и последующих детей, низкий уровень жизни и денежных доходов, отсутствие нормальных жилищных условий), современная структура семьи (динамика брачности, ориентация на малодетность, увеличение числа неполных семей) [1], низкий уровень репродуктивного здоровья [2], большое число прерываний беременности (абортов) [3] и др.

Следует отметить, что репродуктивное здоровье — также одна из важных составляющих, от которой во многом зависит здоровье и будущее нации. Бесплодие — неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары, добиться беременности в течение одного года [4]. Частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет около 15% (48,5 млн пар в мире) [5]. Одна из восьми пар сталкивается с проблемами при планировании первого ребенка и одна из шести — при планировании второго [6]. Так, по оценке специалистов, в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США — 8–15%, в Канаде — около 17%, в Австралии — 15,4% [7].

В настоящее время в Российской Федерации проживают 78,7 млн женщин, из них 35,1 млн — репродуктивного возраста (15–49 лет) [8]. При этом, по сведениям Научного центра акушерства и гинекологии Минздрава РФ, 7–8 млн из них страдают бесплодием. Есть еще 3–4 млн бесплодных мужчин (из 68,1 млн) [9]. Таким образом, в России доля бесплодных браков достигает 17,5%, в отдельных регионах этот показатель приближается к 20%, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем, отрицательно влияющим на демографические показатели.

В качестве основных факторов риска, приводящих к нарушению репродуктивного здоровья и, соответственно, развитию причин бесплодия, авторы выделяют эндогенные (внутренние) и экзогенные (внешние). К внутренним прежде всего относятся факторы здоровья: наличие хронических, врожденных, инфекционно-воспалительных заболеваний, последствия прерывания беременности, стрессовые и психологические факторы, наследственность и др. Внешние факторы — образ жизни, экономические факторы (уровень материального благосостояния, уровень доходов и качество жизни), культура отношений в области репродукции, особенности профессии, условия труда на производстве, экологическая ситуация и т.д.

Практика подтверждает, что снижение репродуктивной функции особенно значительно среди женщин и мужчин, живущих в городах с развитой промышленностью и ухудшением экологического фона [10]. К данным регионам преимущественно и относятся регионы Урала [11].

Цель исследования: сформулировать основные теоретико-методологические подходы к содержанию и оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий в конкретном регионе в целях прогнозирования спроса на данный вид медицинских услуг и объем его бюджетного и внебюджетного финансирования на среднесрочный период.

Материал и методы исследования

В работе использованы методы системного и сравнительного анализа, контент-анализ, методы обобщения, дедукции и индукции, экономико-статистические методы обработки информации.

Эмпирическую базу исследования составили следующие документы:

1. Федеральные и региональные нормативные правовые акты, программы и государственные стандарты, регламентирующие сферу применения вспомогательных репродуктивных технологий: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 55), Приказ Министерства здравоохранения России от 30 августа 2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 23 октября 2019 г. № 2086-п «О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования», клинические рекомендации «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация».

2. Статистические данные Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстата) – демографические показатели; данные Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО), данные Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, данные отчетов Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (2016–2017 гг.), материалы официальных сайтов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"» – показатели репродуктивного здоровья и практики применения вспомогательных репродуктивных технологий в России и регионе.

3. Материалы всероссийских, международных научно-практических конференций, научно-исследовательских работ отечественных и зарубежных авторов по проблемам репродуктивного здоровья населения и практике применения вспомогательных репродуктивных технологий.

4. Идеи и положения, представленные в научных работах отечественных специалистов в области экономики и управления народным хозяйством, медицинских наук, опубликованные в монографиях и ведущих научных журналах.

Результаты и обсуждение

Проанализировав состояние демографических проблем на территории региона со специфическим набором факторов природно-географического и социально-экономического развития, считаем необходимым отметить, что Свердловская область относится к числу динамично развивающихся субъектов Российской Федерации, расположенных на границе Европы и Азии. Здесь сосредоточены мощное промышленное производство, богатые природные ресурсы, крупные транспортные потоки, солидный научный и человеческий потенциал [12]. Основные экономические отрасли региона – горнодобывающая, металлургическая, химическая промышленность, где производственные процессы сопровождаются наличием потенциально опасных для репродуктивного здоровья веществ (химических элементов и соединений) и физических факторов. Сохранение и развитие человеческого потенциала составляют основную задачу долгосрочного развития региона.

Население региона составляет естественную основу трудовых ресурсов. Важнейший признак населения – его способность к количественному и качественному воспроизводству [13]. Численность населения оказывает значительное влияние на экономический потенциал региона, развитие производительных сил общества. По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области, численность постоянного населения Свердловской области на 01.01.2020 г. составила 4 310,7 тыс., в том числе городское население – 3 664,7 тыс., сельское – 646,1 тыс. [14]. С начала года численность населения сократилась на 5 018, или на 0,12% по сравнению с уровнем прошлого года. В настоящее время в регионе сохраняется неблагоприятная демографическая ситуация, характеризующаяся естественной убылью населения (табл. 1).

В 2012 г. в регионе зафиксировано преодоление «русского креста» – впервые за последние 22 года естественный прирост населения сменил естественную убыль и составил 1,5 тыс. человек. Однако с 2015 г. в регионе отмечается устойчивая тенденция к снижению рождаемости, что связано с особенностями демографической ситуации, сложившейся в Российской Федерации в 1992–1999 гг. Пик рождаемости в Свердловской области отмечен в 2014 г., когда было зарегистрировано 63 478 актов о рождении. В 2018 г. отмечен самый низкий показатель рождаемости с 2008 г. [15]; общая численность родившихся детей составила 50 254.

Таблица 1. Динамика показателей естественного движения населения Свердловской области за период 2012–2018 гг.
Table 1. Dynamics of indicators of natural population movement Sverdlovsk region for the period 2012–2018

Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число родившихся (на 1000 человек)	14,3	14,4	14,5	14,4	13,8	12,3	11,6
Число умерших (на 1000 человек)	14,0	13,7	14,0	14,1	14,0	13,3	13,5
Естественный прирост (убыль)	0,3	0,7	0,5	0,3	–0,2	–1,0	–1,9

Одним из наиболее точных показателей воспроизводства населения служит суммарный коэффициент рождаемости, который характеризует среднее число рождений у одной женщины в гипотетическом поколении за всю ее жизнь. В Свердловской области данный показатель характеризуется негативной тенденцией, к 2018 г. он снизился на 12,8% и составил 1,7 (в 2015 г. – 1,95). Разделив значение показателя за 2018 г. на его критическое значение 2,12, можно сделать вывод, что современный уровень рождаемости в регионе обеспечивает лишь 80% воспроизводства населения, а это обуславливает отрицательный демографический баланс.

Так, в Свердловской области число женщин репродуктивного возраста за последние годы сократилось на 38,5 тыс. (на 01.01.2015 г. – 1027,5 тыс.; на 01.01.2019 г. – 989,1 тыс.) [14]; увеличилось число обращений в учреждения здравоохранения по поводу нарушения репродуктивного здоровья. По данным Министерства здравоохранения, число бесплодных супружеских пар в регионе превышает 18%. Негативные тенденции приводят к увеличению числа пар, нуждающихся в применении вспомогательных репродуктивных технологий. Для многих бесплодных пар – это единственная возможность иметь ребенка, однако услуга искусственного оплодотворения довольно дорогостоящая. Средняя стоимость процедуры вспомогательных репродуктивных технологий в клиниках Екатеринбурга с учетом лекарственных препаратов в 2019 г. составила 150–250 тыс. руб.; без учета лекарственных препаратов – 90 тыс. руб. [16]. С 2016 г. базовая процедура включена в перечень процедур, осуществляемых за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), т.е. предоставляется бесплатно в рамках выделенных квот.

Анализ практики реализации услуг вспомогательных репродуктивных технологий за счет средств ТФОМС позволяет обозначить ряд системообразующих проблем:

- высокая бюрократизированность системы: сложная процедура оформления заявки на получение квоты; длительный период ожидания процедуры;
- увеличение реальной стоимости услуги в процессе ее получения, что приводит к дополнительным и высоким расходам пользователей;
- не всегда прозрачные и понятные критерии отбора пользователей услуг для получения квоты,

что может приводить к неравенству и несоблюдению принципов социальной справедливости;

- риск получения отрицательных результатов процедуры (эффективность технологий составляет от 30 до 50%), что требует времени и финансовых средств для профилактики рисков и проведения повторных процедур.

Необходимость разрешения обозначенных проблем обусловила введение в научный оборот понятия «Экономический потенциал вспомогательных репродуктивных технологий», под которым подразумевается система экономических отношений между публично-правовыми образованиями федерального и регионального уровня, государственными и негосударственными учреждениями здравоохранения, отдельными социальными группами населения по поводу способности методов вспомогательных репродуктивных технологий воздействовать на воспроизводство населения как в количественном, так и в качественном выражении.

Оценку экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий проводят по следующим показателям:

- объемы бюджетного и внебюджетного финансирования услуг вспомогательных репродуктивных технологий;
- количество и категории граждан, воспользовавшихся и претендующих на эти услуги на территории региона;
- количество учреждений здравоохранения, предоставляющих услуги на территории региона;
- прогнозируемый спрос на указанные услуги на среднесрочный период исходя из потребности населения и уровня доходов;
- оценка будущих затрат системы социального обеспечения отдельных групп и слоев населения по результатам негативных последствий вспомогательных репродуктивных технологий.

Практическая значимость анализа и прогноза экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий состоит в планировании объемов и источников бюджетного и внебюджетного финансирования процедуры исходя из демографической ситуации в регионе. Следует отметить, что оценка этого экономического потенциала на территории региона предполагает контент-анализ правовых источников и практики реализации подобного вида медицинских услуг.

На территории Свердловской области в настоящее время во исполнение национального проекта «Демография», государственной программы «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 года» утвержден Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 23 октября 2019 г. №2086-п «О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования». Основные аспекты предоставления вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) за счет средств обязательного медицинского страхования содержатся в среднесрочной Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области, ключевые мероприятия и плановые показатели которой утверждаются ежегодно, с учетом прошлых достигнутых результатов и изменений социально-экономической среды. Базовый критерий эффективности реализации программ экстракорпорального оплодотворения за счет средств ОМС, его плановые и фактические значения за период 2018–2020 гг. представлены в табл. 2.

Финансовое обеспечение вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), включая лекарственное обеспечение, на территории Свердловской области осуществляется за счет средств и в соответствии с базовой программой ОМС. Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай экстракорпорального оплодотворения составляют: на 2019 г. — 126 551,2 руб., на 2020 г. — 131 866,4 руб., на 2021 г. — 138 008,1 руб. [19]. Норматив финансовых затрат на 1 случай экстракорпорального оплодотворения составляет: на 2020 г. — 131 890,7 руб., на 2021 г. — 138 573,4 руб., на 2022 г. — 142 839,6 руб. [20].

В регионе отработана система оказания медицинской помощи бесплодным парам. На базе медицинских организаций создано 10 межмуниципальных кабинетов по бесплодному браку. ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"» проводит областные комиссии по отбору пациентов, нуждающихся в использовании вспомогательных репродуктивных

технологий с включением бесплодной пары в областной реестр ожидания вспомогательных репродуктивных технологий. Применение указанных технологий у нуждающихся бесплодных пар осуществляют 7 медицинских организаций Свердловской области и Екатеринбурга.

Ежегодно спрос на данные услуги показывает положительную динамику. Так, если в 2016 г. квоты на экстракорпоральное оплодотворение получили 2 728 бесплодных пар, то в 2019 г. клиниками Екатеринбурга было освоено 3 585 квот [21] (плановый показатель 2019 г. — 3 380 квот), т.е. за 4 года показатель увеличился на 31,4%. На 2020 г. выделено 3 694 квоты за счет средств ТФОМС [22].

При мониторинге качества и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий на территории Свердловской области Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» зафиксировал с 2015 по 2018 г. ежегодное увеличение количества новорожденных, родившихся в результате вспомогательных технологий. Так, в 2015 г. были рождены 1328 младенцев, в 2016 г. — 1050, в 2017 г. — 1380, а в 2018 г. — 1687.

Заключение

Выполненный анализ продемонстрировал увеличение доступности вспомогательных репродуктивных технологий, проводимых за счет средств ТФОМС, для семей, имеющих бесплодие. Несмотря на отрицательную динамику показателей естественного движения населения в регионе, отмечается увеличение рождаемости детей после применения репродуктивных технологий. Количественные показатели, а именно увеличение рождаемости, для промышленного региона в последующем напрямую отразятся на трудовой деятельности взрослого населения при условии удовлетворительного здоровья. Для расчета вклада в экономический потенциал вспомогательных репродуктивных технологий здоровья детей, рожденных при помощи репродуктивных методик, необходимо получение информации из ТФОМС Свердловской области относительно застрахованной женщины, которой была проведена процедура, случаев медицинской помощи ребенку с указанием условия оказания помощи, диагнозом

Таблица 2. Показатели реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области в разрезе мероприятий реализации вспомогательных репродуктивных технологий [17–20]

Table 2. Indicators of implementation of the Territorial program of state guarantees of free medical care to citizens in the Sverdlovsk region in the context of art implementation measures [17–20]

Показатель	Показатель реализации территориальной программы					
	2018		2019		2020	
	план	факт	план	факт	план	факт
Доля женщин, которым проведено экстракорпоральное оплодотворение, в общем количестве женщин с бесплодием, %	28	28	28	—	48,5	—

по МКБ-10, наименованием услуги, а также фактической и экспертной суммой за нее.

Таким образом, учитывая возникающие глобальные вызовы, сложившуюся экологическую ситуацию и возрастание роли инновационных технологий в здравоохранении, следует отметить необходимость

обоснования в экономике здравоохранения понятия и показателей состояния экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий с позиции практического применения для регулирования воспроизводственных и социальных процессов на территории региона.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 09.10.2007 №1351 (ред. от 01.07.2014). Доступ из справ.-прав. системы «КонсультантПлюс». [On the approval of the Concept of Demographic Policy of the Russian Federation for the period up to 2025: Decree of the President of the Russian Federation of 09.10.2007 No. 1351 (ed. of 01.07.2014). Access from help.-right. system "ConsultantPlus" (in Russ.)]
2. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год. http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. Ссылка активна на 12.07.2020. [ART Register of the Russian Association of Human Reproduction. Report for 2017. http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
3. Итоговый отчет «Репродуктивное здоровье населения России 2011». Росстат, Минздрав РФ, ЮНФПА, Отдел репродуктивного здоровья Центров по контролю и профилактике заболеваний (США), Информационно-издательский центр «Статистика России». М.: Росстат, 2013; 343. [The final report "Reproductive health of the population of Russia 2011". Rosstat, Ministry of Health of the Russian Federation, UNFPA, Department of Reproductive Health of the Centers for Disease Control and Prevention (USA), Information and Publishing Center "Statistics of Russia". Moscow: Rosstat, 2013; 343. (in Russ.)]
4. Сексуальное и репродуктивное здоровье. Официальный сайт Всемирной организации здоровья (ВОЗ). <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/> Ссылка активна на 12.07.2020. [Sexual and reproductive health. Official website of the World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/> Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
5. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13(1): 37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
6. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A., Weidner W. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2015; 48(5): 703–711. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.06.002
7. Женское бесплодие. Официальный сайт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. https://www.ncagp.ru/index.php?_t8=323. Ссылка активна на 12.07.2020. [Female infertility. Official website of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation. https://www.ncagp.ru/index.php?_t8=323. Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
8. Население: численность и распределение по возрастным группам. Официальный портал Федеральной службы государственной статистики. <https://www.gks.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 12.07.2020. [Population: size and distribution by age group. Official portal of the Federal State Statistics Service. <https://www.gks.ru/folder/12781>. Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
9. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019; 4: 4–13. [Male infertility in the Russian Federation: statistical data for the years 2000–2018. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2019; 4: 4–13. (in Russ.)]
10. Вдовенко И.А., Сетко Н.П., Константинова О.Д. Экологические проблемы репродуктивного здоровья. Гигиена и санитария 2013; 4: 24–27. [Vdovenko I.A., Setko N.P., Konstantinova O.D. Ecological problems of reproductive health. *Gigiena i sanitariya* 2013; 4: 24–27. (in Russ.)]
11. Влияние условий труда на репродуктивное здоровье. Официальный портал Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области. http://www.66.rospotrebnadzor.ru/news-all/-/asset_publisher/3Bmy/content. Ссылка активна на 12.07.2020. [The impact of working conditions on reproductive health. Official portal of the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Sverdlovsk Region. http://www.66.rospotrebnadzor.ru/news-all/-/asset_publisher/3Bmy/content. Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
12. Об утверждении долгосрочного прогноза социально-экономического развития Свердловской области на период до 2030 года: Постановление Правительства Свердловской области от 23 октября 2015 г. №979-ПП. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». [On approval of the long-term forecast of the social and economic development of the Sverdlovsk Region for the period up to 2030: Resolution of the Government of the Sverdlovsk Region of October 23, 2015 No. 979-PP. Access from the "Garant" legal system. (in Russ.)]
13. Алимарданова Н.А., Серебренникова М.С., Фатеева Н.Б. Анализ показателей демографической ситуации за 1990–2013 гг. (на примере Свердловской области). Аграрное образование и наука 2015; 1: 2. [Alimardanova N.A., Serebrennikova M.S., Fateeva N.B. Analysis of demographic situation indicators for 1990–2013 (on the example of the Sverdlovsk region). *Agrarnoe obrazovanie i nauka* 2015; 1: 2. (in Russ.)]
14. Численность и половозрастной состав населения Свердловской области. Официальный портал Управления Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области. <https://sverdl.gks.ru/folder/29698>. Ссылка активна на 12.07.2020. [The number and gender-age composition of the population of the Sverdlovsk region. The official portal of the Department of the Federal State Statistics Service for the Sverdlovsk Region and the Kurgan Region. <https://sverdl.gks.ru/folder/29698>. Link active on 07/12/2020 (in Russ.)]
15. Об утверждении ежегодного государственного доклада «О положении семьи и детей в Свердловской области» по итогам 2018 года: Постановление Правительства Свердловской области от 30 октября 2019 г. №748-ПП. Официальный интернет-портал правовой информации Свердловской области. <http://www.pravo.gov66.ru/23028/> Опубликовано №23028 от 30 октября 2019 г. Ссылка

- активна на 12.07.2020. [On the approval of the annual state report "On the situation of families and children in the Sverdlovsk Region" based on the results of 2018: Resolution of the Government of the Sverdlovsk Region No. 748-PP of October 30, 2019. The official Internet portal of legal information of the Sverdlovsk region. <http://www.pravo.gov66.ru/23028/Publication/#23028> dated October 30, 2019. Link active on 07/12/2020 (in Russ.)]
16. Стоимость ЭКО в регионах России в 2019 году. Регистр бесплодных пар России. <https://registr-eco.ru/tseny-na-eko/stoimost-eko-v-regionah-rossii-2018.html>. Ссылка активна на 12.07.2020. [The cost of IVF in the regions of Russia in 2019. Register of infertile couples of Russia. <https://registr-eco.ru/tseny-na-eko/stoimost-eko-v-regionah-rossii-2018.html>. Link active on 07/12/2020. (in Russ.)]
17. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов: Постановление Правительства Свердловской области от 21.12.2017 №1006-ПП. Доступ из справ.-прав. системы «КонсультантПлюс». [On the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in the Sverdlovsk Region for 2018 and for the planning period of 2019 and 2020: Resolution of the Government of the Sverdlovsk Region of 21.12.2017 No. 1006-PP. Access from "ConsultantPlus" legal system. (in Russ.)]
18. Об итогах реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области за 2018 год: Постановление Правительства Свердловской области от 20.05.2019 №294-ПП. Доступ из справ.-прав. системы «КонсультантПлюс». [On the results of the implementation of the Territorial Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in the Sverdlovsk region for 2018: Resolution of the Government of the Sverdlovsk region of 20.05.2019 No. 294-PP. Access from "ConsultantPlus" legal system. (in Russ.)]
19. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: Постановление Правительства Свердловской области от 26.12.2018 №959-ПП. Доступ из справ.-прав. системы «КонсультантПлюс». [On the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in the Sverdlovsk Region for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021: Resolution of the Government of the Sverdlovsk Region of 26.12.2018 No. 959-PP. Access from "ConsultantPlus" legal system. (in Russ.)]
20. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов: Постановление Правительства Свердловской области от 25.12.2019 №994-ПП. Доступ из справ.-прав. системы «КонсультантПлюс». [On the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in the Sverdlovsk Region for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022: Resolution of the Government of the Sverdlovsk Region of 25.12.2019 No. 994-PP. Access from "ConsultantPlus" legal system. (in Russ.)]
21. Официальный сайт Министерства здравоохранения Свердловской области. <https://minzdrav.midural.ru/article/show/id/1301>. Ссылка активна на 15.07.2020. [Official website of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region. <https://minzdrav.midural.ru/article/show/id/1301>. Link active on 07/15/2020. (in Russ.)]
22. Официальный сайт ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». http://xn--52-6kc3besvhp0j.xn--p1ai/pacientam/proverit_ochered_na_eko/ Ссылка активна на 15.07.2020. [Official website of the State Medical Institution SB "Clinical and Diagnostic Center" Mother and Child Health Protection". http://xn--52-6kc3besvhp0j.xn--p1ai/pacientam/proverit_ochered_na_eko/ Link active on 07/15/2020 (in Russ.)]

Поступила: 02.11.20

Received on: 2020.11.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия

Л.С. Устьянцева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, В.Е. Рюмин

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical characteristics and features of the monocytic link of innate immunity in children with extremely low body weight and severe bronchopulmonary dysplasia

L.S. Ustyantseva, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, V.E. Ryumin

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

С целью оценки показателей иммунитета детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов (22–27 нед), проведено динамическое обследование 24 новорожденных: 11 с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени (1-я группа) и 13 без бронхолегочной дисплазии (2-я группа). Методом проточной цитометрии определяли количество моноцитов (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

Выявлены особенности иммунного статуса детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени. Установлено, что спектр моноцитарно-макрофагальных факторов защиты детей с экстремально низкой массой тела оказался существенно ограничен за счет снижения адгезии и миграции клеток (CD14+CD64+) в очаг воспаления, а также презентации антигенов инфекционных патогенов — вирусов или бактерий (CD14+HLA-DR+). Это может быть причиной развития бактериальных осложнений и длительного течения воспалительного процесса, служащего одним из основных факторов формирования тяжелой бронхолегочной дисплазии. Выявленные особенности иммунного статуса у новорожденных с бронхолегочной дисплазией могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: дети, недоношенность, экстремально низкая масса тела, бронхолегочная дисплазия, врожденный иммунитет.

Для цитирования: Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 56–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-56-61

In order to assess the immunity indicators of early premature children born in the period from 22 to 27 weeks the researchers conducted a dynamic examination of 24 newborns: 11 children with severe bronchopulmonary dysplasia (Group 1) and 13 children without bronchopulmonary dysplasia (Group 2). They used flow cytometry to determine monocyte counts (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

The authors determined the peculiarities of the immune status of children with severe bronchopulmonary dysplasia. They found that the spectrum of monocyte-macrophage protection factors of the children with extremely low body weight was significantly reduced due to a decrease in cell adhesion and migration of the (CD14+CD64+) cells to the inflammation site, as well as the presentation of infectious pathogens — viruses or bacteria (CD14+HLA-DR+), which may be the reason for the development of bacterial complications and prolonged course of the inflammatory process, one of the main factors in the development of severe bronchopulmonary dysplasia.

The revealed features of the immune status in infants with bronchopulmonary dysplasia can be used to evaluate the effectiveness of the therapy, which dictates the need for further studies.

Key words: children, prematurity, extremely low body weight, bronchopulmonary dysplasia, innate immunity.

For citation: Ustyantseva L.S., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Ryumin V.E. Clinical characteristics and features of the monocytic link of innate immunity in children with extremely low body weight and severe bronchopulmonary dysplasia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 56–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-56-61

Колоссальное развитие перинатальных технологий в лечении и реабилитации глубоко недоношенных детей в последние десятилетия привело к существенному изменению распространенности, клинического течения и структуры исходов бронхолегочной дисплазии [1]. С улучшением исходов

реабилитации детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, возросла роль бронхолегочной дисплазии в структуре заболеваемости детей раннего возраста, что играет ключевую роль в ухудшении состояния их здоровья и снижении качества жизни.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Устьянцева Людмила Станиславовна — ст. науч. сотр. отделения репродуктивных функций Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0003-2636-4673

e-mail: liudmilaangolt@rambler.ru

Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-0852-6766

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ст. науч. сотр. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-4238-4642

Рюмин Владислав Евгеньевич — врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-3572-678X

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Распространенность бронхолегочной дисплазии значительно различается в разных странах мира. По данным О.В. Лебедевой [2], частота развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигает 46,6%. По данным зарубежных авторов, частота этого заболевания у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед варьирует от 29 до 49%, а с гестационным возрастом при рождении менее 28 нед возрастает до 67% [3]. Несмотря на мультифакторную этиологию, в основе патогенеза бронхолегочной дисплазии лежит воспаление, прогрессирующее в последующем, что связано с прямым воздействием медиаторов воспаления на мембрану альвеолярных капилляров, вызывающим повышение их проницаемости, утечку альбумина в альвеолярное пространство, развитие отека легких, инактивацию сурфактанта и изменение сосудистой перфузии в зоне воспаления [4]. Однако источников, содержащих информацию о факторах врожденного иммунитета, а именно моноцитарного звена, влияющих на тяжесть течения и исход заболевания, крайне мало, что и послужило целью настоящего исследования. Эти данные в последующем позволят создать алгоритм обследования и наблюдения на стационарном и амбулаторном этапе, тем самым снизив процент инвалидности и улучшив качество жизни глубоко недоношенных детей.

Цель исследования: клиническая характеристика и оценка показателей врожденного иммунитета пуповинной и периферической крови у детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени, родившихся с экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

Выполнен проспективный анализ 24 обменных карт (форма 113/у) беременных женщин и историй родов, а также 24 историй развития и болезни новорожденных (форма 027/у). Всем новорожденным проводилась оценка антропометрических показателей при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием центильных таблиц (Т.Р. Fenton, 2013), анализ структуры заболеваемости в периоде постнатальной адаптации до достижения постконцептуального возраста 38–40 нед.

Проспективное исследование включало оценку иммунологических показателей пуповинной и периферической крови 24 детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (22–27 нед): 11 детей, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия тяжелой степени к постконцептуальному возрасту 38–40 нед (1-я группа); группу сравнения (2-я группа) составили 13 детей без бронхолегочной дисплазии.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. От всех матерей получены

информированные добровольные согласия на обработку персональных данных, лечение, обследование и забор биологического материала у детей.

Иммунофенотипирование моноцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur («Becton Dickinson», США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя. Определяли количество субпопуляций активированных моноцитов (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение количественного признака, SD – стандартное отклонение среднего. Различия между группами устанавливали при помощи критерия χ^2 (качественные), критерия Стьюдента (количественные). При отклонении распределения от нормального данные представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}]$). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости межгрупповых различий принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Глубоко недоношенные дети родились с низкими оценками по шкале Апгар, что отражает тяжесть перенесенной асфиксии и внутриутробного страдания. Асфиксия тяжелой степени тяжести была диагностирована в 18,2 и 30,8% случаев в обеих группах. Дети от сверхранних преждевременных родов, у которых впоследствии сформировалась бронхолегочная дисплазия тяжелой степени, имели меньший гестационный возраст ($25,73 \pm 0,9$ нед против $26,69 \pm 0,48$ нед; $p=0,0015$) и массу тела при рождении ($770,18 \pm 99,05$ г против $922,31 \pm 108,26$ г; $p=0,0009$). Синдром задержки развития плода в 1-й группе детей регистрировался в 4,7 раза чаще, чем у детей 2-й группы (36,4% случаев против 7,7%; $p=0,04$), что связано с нарушением маточно-плацентарного кровотока и клиническими проявлениями хронической плацентарной недостаточности у их матерей.

Из операционно-родового блока все глубоко недоношенные дети с экстремально низкой массой тела переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии для создания оптимальных условий выхаживания. В указанном отделении с первых суток жизни большинство находилось на искусственной вентиляции легких – 81,8 и 84,6%, которая продолжалась наиболее длительно у детей 1-й группы ($18,64 \pm 12,72$ сут против $7,23 \pm 6,14$ сут; $p=0,0045$),

что было обусловлено тяжестью состояния и большей незрелостью альвеол, и соответственно привело к более поздней стабилизации жизненно важных функций. Для продолжения выхаживания и лечения эти дети были позднее переведены в отделение патологии новорожденных ($30,91 \pm 15,95$ сут у 1-й группы против $12,08 \pm 5,56$ сут у 2-й группы; $p=0,0003$). Отмечены отрицательная корреляция частоты развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени с массой тела при рождении ($r=-0,64$; $p=0,003$) и положительная корреляция с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких ($r=0,76$; $p=0,002$), что подтверждается данными литературы [2]. Среди причинно-значимых факторов развития бронхолегочной дисплазии недоношенных также выделяют незрелость анатомических структур легких, системы сурфактанта, избыточное растяжение дыхательных путей — факторы, предрасполагающие к баротравме и повреждению кислородом при получении респираторной поддержки [5].

В структуре заболеваемости глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела отмечалась сочетанная патология. Все недоношенные дети перенесли различной степени тяжести респираторный дистресс-синдром и гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени. Перинатальная гипоксия, сопряженная с морфофункциональной незрелостью, анатомо-физиологическими и адаптационными возможностями организма оказывает выраженное влияние на течение неонатального периода и отдаленный прогноз у глубоконедоношенного новорожденного ребенка [6]. В связи с глубокой незрелостью головного мозга и механизмов компенсации, способных обеспечить его защиту, перинатальные повреждающие факторы и срыв адаптации ребенка к внеутробной жизни могут нарушить генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов и стать субстратом для реализации патологического процесса, особенно в перивентрикулярных зонах [7]. По результатам нейросонографии более чем у 50% обследованных детей диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести ($54,5\%$ против $38,5\%$; $p>0,05$). Тяжелая степень геморрагического поражения ЦНС была диагностирована только у детей 2-й группы ($15,4\%$ случаев). Высокая частота внутрижелудочковых кровоизлияний обусловлена прежде всего хорошим кровоснабжением герминативного матрикса, сосуды которого имеют широкие просветы без мышечных волокон и базальной мембраны, что способствует высокой ранимости.

В связи с повышенной восприимчивостью недоношенных детей к возбудителям инфекций отмечалась высокая частота развития инфекционно-воспалительной патологии, более характерная для детей 1-й группы. Так, пневмония и сепсис диагностиро-

вались соответственно в $90,9$ и $36,3\%$ случаев против $38,5\%$ ($p=0,02$) и $15,4\%$ ($p>0,05$) у детей 2-й группы. Неонатальный сепсис служит фактором риска развития отсроченных неврологических осложнений и ведущей причиной летальности, составляя по данным разных авторов от 25 до 45% [8–10]. По частоте развития цитомегаловирусной инфекции ($36,5\%$ против $7,7\%$; $p=0,045$) и менингита ($18,1\%$ против 0 ; $p>0,05$) достоверных различий не выявлено. Врожденная цитомегаловирусная инфекция диагностировалась только в 9% случаев у детей 1-й группы. Предрасположенность детей с экстремально низкой массой тела к генерализованному инфекционному процессу обусловлена несостоятельностью иммунной системы, незрелостью кожных и эпителиальных барьеров, высокой частотой инвазивных манипуляций.

К причинам, ухудшающим качество жизни детей с экстремально низкой массой тела, относится анемия недоношенных, которая развивается на фоне быстрого роста ребенка в связи с увеличением объема циркулирующей крови, несоизмеримой со скоростью эритропоэза, короткой продолжительностью жизни фетальных эритроцитов, низкой продукцией эритропоэтина. Поэтому неоднократные гемотрансфузии являются сопутствующим компонентом терапии [11]. Анемии развиваются тем чаще, чем меньше срок гестации и масса тела ребенка при рождении. Анемия тяжелой степени чаще диагностировалась нами у детей 1-й группы ($54,6\%$ против $38,5\%$ случаев; $p>0,05$), что связано с факторами незавершенного онтогенеза, а также может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее постнатальным развитием, частота гемотрансфузий у детей этой группы в $1,4$ раза превышала показатели 2-й группы ($1,13 \pm 0,64$ и $0,83 \pm 0,41$ раза; $p>0,05$).

Наиболее распространенная патология у детей с экстремально низкой массой тела — ретинопатия недоношенных, причиной развития которой служит комбинация различных факторов риска, приводящих к нарушению полноценного васкулогенеза сетчатки. По данным литературы, дети с меньшей массой тела и сроком гестации имеют большую вероятность формирования более тяжелой ретинопатии. Достоверные различия выявлены по частоте развития ретинопатии, характерной исключительно для недоношенных детей, тяжесть которой обратно пропорциональна сроку гестации ребенка [12]. Частота развития ретинопатии II стадии была достоверно выше во 2-й группе ($18,2\%$ против $61,5\%$; $p_{1-2}=0,0014$), тогда как ретинопатия III стадии определялась в $2,11$ раза чаще у детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией ($81,8\%$ против $38,5\%$; $p_{1-2}=0,039$), по поводу которой детям проводилась лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки. Ретинопатия недоношенных V стадии не выявлена ни у одного ребенка.

Паховые грыжи у детей обеих групп встречались чаще, чем пупочные. Отмечены достоверные разли-

чия по частоте формирования паховых грыж: 54,5% в 1-й группе против 7,7% во 2-й группе ($p=0,015$).

В течение периода выхаживания все недоношенные дети получали антибактериальную терапию, продолжительность которой была больше у 1-й группы детей ($56,4 \pm 13,83$ дня против $34,29 \pm 10,29$ дня; $p=0,005$). Это связано с более высокой частотой развития инфекционно-воспалительной патологии и длительным пребыванием в условиях стационара.

Перспективы полноценной реабилитации глуконедоношенных детей во многом определяются состоянием иммунной системы [13]. Доказано, что иммунная система ребенка играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний. Незрелость иммунной системы в условиях повышенной антигенной нагрузки в перинатальном периоде предотвращает избыточное реагирование. В то же время механизмы врожденного иммунитета предупреждают развитие инфекционного процесса на самых ранних этапах в результате быстрого выведения патогенов, когда механизмы адаптивного иммунитета еще не функционируют [14].

Моноциты и макрофаги, происходящие от общего миелоидного предшественника, играют важную роль в иммунной системе [15]. В ответ на дифференцировочные факторы некоторые моноциты мигрируют и заполняют ткани организма, тем самым уходя от апоптоза. Моноциты и их предшественники могут активировать или ингибировать иммунный ответ в зависимости от местных и системных сигналов.

Активация позитивных нейтрофилов CD64 считается ранним признаком иммунного ответа на бактериальную инфекцию, что происходит примерно через 1 ч после инфекционной инвазии. Обнаружено, что экспрессия CD64 усиливается в образцах крови новорожденных, подверженных сепсису, однако в пуповинной крови детей обеих групп статистически значимых различий не выявлено, что, возможно, связано с меньшей активностью моноцитов по сравнению с нейтрофилами [16]. Рецептор трансферина (CD71+) служит маркером ранней активации моноцитов, и повышение уровня его экспрессии отмечалось на пролиферирующих моноцитах у детей 1-й группы с тяжелой бронхолегочной дисплазией по сравнению со 2-й группой ($p=0,012$) (см. таблицу).

Маркер CD11b опосредует воспаление путем регулирования адгезии и миграции лейкоцитов. В случае развития инфекционного процесса экспрессия CD11b увеличивается на нейтрофилах и моноцитах, что чаще диагностировалось у детей 1-й группы.

Белок HLA-DR служит рецептором класса II главного комплекса гистосовместимости, образующего лиганд Т-клеточного рецептора Т-хелперов. По данным F. Kanakoudi-Tsakalidou (2001) [17], экспрессия HLA-DR на моноцитах может быть повышена также при респираторном дистресс-синдроме. Вместе

с тем уменьшение экспрессии HLA-DR на циркулирующих моноцитах отмечалось у новорожденных с сепсисом [18]. При корреляционном анализе нами отмечена сильная положительная связь между количеством CD14+HLA-DR+ в пуповинной крови с развитием сепсиса у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов ($r=0,73$; $p_{1-2}=0,004$) и формированием тяжелой формы бронхолегочной дисплазии ($r=0,52$; $p_{1-2}=0,018$).

При сравнении показателей врожденного иммунитета новорожденных от сверхранних преждевременных родов в возрасте 1 мес жизни выявлено достоверное уменьшение абсолютного и относительного количества CD14+HLA-DR+. Численность клеток CD14+CD64+ была снижена только у детей с тяжелой формой бронхолегочной дисплазии ($p_{1-2}=0,07$), что обусловлено высоким процентом случаев инфекционно-воспалительных заболеваний в этой группе.

При исследовании маркеров активации моноцитов периферической крови у новорожденных от сверхранних преждевременных родов, у которых сформировалась впоследствии бронхолегочная дисплазия тяжелой степени, к постконцептуальному возрасту 38–40 нед отмечалось уменьшение количества клеток CD64+CD14+ ($p_{1-2}=0,007$) по сравнению с показателями детей без бронхолегочной дисплазии того же гестационного возраста. Абсолютное и относительное количество моноцитов CD14+HLA-DR+ у всех детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией было значительно снижено ($p_{1-2}=0,06$; $p_{1-2}=0,01$ соответственно).

Заключение

Таким образом, постнатальный период у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела характеризуется тяжелой сочетанной патологией. Исследования показали, что все дети, у которых впоследствии развилась тяжелая бронхолегочная дисплазия, имели более низкую массу тела и гестационный возраст, у них чаще формировались ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, инфекционно-воспалительная патология, тяжелая анемия, они переносили большее число гемотрансфузий. Спектр моноцитарно-макрофагальных факторов защиты детей с экстремально низкой массой тела оказался существенно ограничен за счет снижения адгезии и миграции клеток в очаг воспаления (CD14+CD64+), а также презентации антигенов инфекционных патогенов — вирусов или бактерий (CD14+HLA-DR+). Это может служить причиной бактериальных осложнений и длительного течения воспалительного процесса, служащего одним из основных факторов развития тяжелой бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем необходимо детальнее изучить взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета у детей с экстремально низкой массой

Таблица. Маркеры активации моноцитов пуповинной и периферической крови недоношенных детей, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия, Me [$Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$]

Table. Markers of activation of monocytes of umbilical cord and peripheral blood of premature babies that formed bronchopulmonary dysplasia, Me [$Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$]

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Пуповинная кровь			
CD11b+CD14+, %	20,0 [15; 36]	21,5 [10,5; 45,25]	>0,05
CD11b+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,13 [0,07; 0,16]	0,08 [0,03; 0,13]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [7,75; 38,25]	28,5 [20,25; 36,75]	>0,05
CD64+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,09 [0,04; 0,22]	0,29 [0,16; 0,41]	>0,05
CD14+HLA-DR+, %	23,0 [14,25; 29,0]	11 [7; 22]	>0,05
CD14+HLA-DR+, $10^9/\text{л}$	0,10 [0,09; 0,31]	0,06 [0,04; 0,19]	>0,05
CD71+CD14+, %	18 [16,5; 20,5]	10,0 [8,75; 14,0]	0,012
CD71+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15 [0,05; 0,22]	0,02 [0,02; 0,09]	0,012
Периферическая кровь в возрасте 1 мес			
CD11b+CD14+, %	65 [59; 67]	71 [66,25; 76,25]	>0,05
CD11b+CD14+, абс.	0,85 [0,76; 1,07]	0,74 [0,58; 0,87]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [13,8; 22,5]	41 [22; 60]	0,007
CD64+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15 [0,05; 0,24]	0,53 [0,28; 0,79]	0,07
CD14+HLA-DR+, %	64 [59; 69]	84 [76,5; 87,5]	0,01
CD14+HLA-DR+, $10^9/\text{л}$	0,88 [0,79; 0,92]	1,45 [1,05; 1,56]	0,06
CD71+CD14+, %	8 [7; 16]	12 [8; 49,5]	>0,05
CD71+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 [0,09; 0,85]	>0,05
Периферическая кровь в ПКВ 38–40 нед			
CD11b+CD14+, %	65 [59; 67]	71 [66,25; 76,25]	>0,05
CD11b+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,85 [0,76; 1,07]	0,74 [0,58; 0,87]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [13,8; 22,5]	41 [22; 60]	0,007
CD64+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15 [0,05; 0,24]	0,53 [0,28; 0,79]	0,07
CD14+HLA-DR+, %	64 [59; 69]	84 [76,5; 87,5]	0,01
CD14+HLA-DR+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,88 [0,79; 0,92]	1,45 [1,05; 1,56]	0,06
CD71+CD14+, %	8 [7; 16]	12 [8; 49,5]	>0,05
CD71+CD14+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 [0,09; 0,85]	>0,05

Примечание. p — для различий между группами детей. ПКВ — постконцептуальный возраст.

тела в динамике постнатального периода, что позволяет углубленно оценить слаженность иммунных процессов и составить представление по различным

механизмам иммунологического реагирования глуконедоношенных детей в формировании бронхолегочной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Keller R.L., Feng R., DeMauro S.B., Ferkol T., Hardie W., Rogers E.E. et al. Bronchopulmonary dysplasia in newborns born at extremely low gestational age: a prospective cohort study. *Pediatr* 2017; 187: 89–97. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.026
- Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрическая фармакология* 2014; 14(3): 37–41. [Lebedeva O.V. Risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in newborns with very low and extremely low birth weight. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2014; 14(3): 37–41. (In Russ.)]
- Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шоккин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия* 2013; 5: 32–39. [Degtyareva E.A., Ovsjannikov D.Yu.,

- Zaitceva N.O., Shokin A.A. Pulmonary hypertension and pulmonary heart at children with bronchopulmonary dysplasia: risk factors, diagnostics, possibilities of therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 2013; 5: 32–39. (In Russ.)]
4. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2015; 3: 50–68. [Belashova M.A., Ovsjannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of development of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 3: 50–68. (in Russ.)]
5. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H., Freudenthal F., Harikrishnan S. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456
6. Klinger G., Levy I., Sirota L. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125(4): 736–740. DOI: 10.1542/peds.2009-2017
7. Hintz S.R., Kendrick D.E., Wilson-Costello D.E., Das A., Bell E.F., Vohr B.R. et al. Early-Childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011; 127(1): 62–70. DOI: 10.1542/peds.2010-1150
8. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс] 2012; 6. Электронный журнал – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/lang.ru/>. [Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Mladencheskaja smertnost' v Rossii s pozicij dostovernosti ee registracii. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Jelektronnyj resurs]. 2012; 6. Jelektronnyj zhurnal – Rezhim dostupa: <http://vestnik.mednet.ru/>. (in Russ.)]
9. Hammoud M.S., Al-Taiar A., Thalib L., Al-Sweih N., Pathan S., Isaacs D. Incidence, etiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012; 23: 1–6. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2012.02432.x
10. Mularoni A., Madrid M., Azpeitia A., Soler A.V. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(5): 121–125. DOI: 10.1097/INF.000000000000175
11. Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. СПб.: Информ-Навигатор, 2013; 132. [Ivanov D.O., Kapustina O.G., Mavropulo T.K. Features of the provision of medical slop to children born at a gestational age of 22–27 weeks. SPb.: Inform-Navigator, 2013; 132. (in Russ.)]
12. Виноградова И.В., Краснов М.В., Ногтева Л.Г. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении. *Практическая медицина* 2008; 7: 67–69. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Nogteva L.G. Follow-up observation of children with extremely low birth weight. *Prakticheskaya meditsina* 2008; 7: 67–69. (in Russ.)]
13. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. М.: Практическая медицина, 2006; 72–74. [Vorob'ev A.A., Bykov A.S., Karaulov A.V. Immunology and Allergology. Moscow: Prakticheskaja meditsina 2006; 72–74. (in Russ.)]
14. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцева А.С., Котов А.Ю., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. *International Journal on Immunorehabilitation* 2000; 2(1): 175–185. [Volodin N.N., Degtyareva M.V., Simbirceva A.S., Kotov A.Yu., Kovalchuk L.V., Gankovskaya A.V. et al. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the immune adaptation of newborns. *International Journal on Immuno rehabilitation* 2000; 2(1): 175–185. (in Russ.)]
15. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 669–692. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557
16. Du J., Li L., Dou Y., Pelpel L., Chen R., Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One* 2014; 9(7): 1026–1047. DOI: 10.1371/journal.pone.0102647
17. Kanakoudi-Tsakalidou F., Debonera F., Drossou-Agacidou V., Sarafidis K., Tzimouli V., Taparkou A. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection. *Clin Exp Immunol* 2001; 123(3): 402–407. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01471.x
18. Genel F., Atlihan F., Ozsu E., Ozbek E. Monocyte HLADR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect* 2010; 60(3): 224–228. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.004

Поступила: 26.05.20

Received on: 2020.05.26

Источник финансирования:

Исследование проведено при финансовой поддержке Минобрнауки, грант Президента Российской Федерации № МК-1140.2020.7.

Source of financing:

The study was carried with financial support from the Ministry of Education and Science, grant of the President of the Russian Federation No. MK-1140.2020.7.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики

А.М. Коновалова¹, Д.В. Печкуров¹, А.А. Тяжева¹, О.Н. Зайнуллина²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Persistent diarrhea as manifestation of gastrointestinal food allergy in young children: diagnostic possibilities

A.M. Konovalova¹, D.V. Pechkurov¹, A.A. Tyazheva¹, O.N. Zainullina²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Персистирующая диарея может быть признаком ряда заболеваний, в том числе гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. Диагностика в детском возрасте малоинформативна, поскольку аллергические заболевания в этом возрасте нередко имеют не IgE-зависимый механизм развития.

Цель исследования. Изучить диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин кала для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с персистирующей диареей.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 70 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет с персистирующей диареей и 20 условно здоровых детей безотягощенного аллергологического фона. У всех детей определяли уровни эозинофильного нейротоксина в кале. По результатам этого обследования были выделены 2 группы с нормальным и повышенным уровнями нейротоксина.

Результаты. Физическое развитие детей с персистирующей диареей при высоком уровне эозинофильного нейротоксина чаще оценивалось как низкое и очень низкое. При персистирующей диарее кровь и слизь в стуле достоверно чаще обнаруживалась у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина. Персистирующая диарея, протекающая с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина, достоверно чаще сочеталась с атопическим дерматитом, что отражает ее аллергическую природу.

Тест на уровень общего IgE оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы персистирующей диареи, однако он обладает низкой чувствительностью и был положительным только у 26,3% детей с повышенным эозинофильным нейротоксином. Это подтверждает представления о том, что среди механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не-IgE зависимые.

Заключение. Показана высокая дифференциально-диагностическая ценность теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей при персистирующей диарее. Выявлена статистически значимая связь высокого уровня эозинофильного нейротоксина с другими маркерами аллергии. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на эозинофильный нейротоксин как неинвазивного метода в диагностике гастроинтестинальной формы пищевой аллергии.

Ключевые слова: дети, персистирующая диарея, эозинофильный нейротоксин, гастроинтестинальная аллергия, физическое развитие.

Для цитирования: Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Зайнуллина О.Н. Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 62–68. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–62–68

Persistent diarrhea can be a sign of a number of medical conditions, including a gastrointestinal food allergy. Diagnosis in childhood is not very informative, since allergic diseases at this age often have a non-IgE-dependent mechanism of development.

Objective. To study the diagnostic value of the fecal eosinophilic neurotoxin test for the diagnosis of gastrointestinal food allergy in young children with persistent diarrhea.

Material and methods. The authors examined 70 young children (from 1 month to 3 years) with persistent diarrhea and 20 conditionally healthy children of the same age without burdened allergic background. They determined fecal eosinophilic neurotoxin levels in all children. The children were divided into 2 groups according to the results of this examination: Group with normal level of neurotoxin and Group with increased level of neurotoxin.

Results. The physical development of children with persistent diarrhea with high levels of eosinophilic neurotoxin is often assessed as low or very low. With persistent diarrhea, blood and mucus in the stool was significantly more often detected in children with a high level of eosinophilic neurotoxin. Persistent diarrhea with an increased level of eosinophilic neurotoxin, was significantly more often combined with atopic dermatitis reflecting its allergic nature.

The total IgE test turned out to be a highly specific marker of the allergic nature of persistent diarrhea, however, it has a low sensitivity and it is positive only in 26.3% of children with an increased eosinophilic neurotoxin. This fact confirms the non-IgE dependent pathogenetic mechanisms of gastrointestinal allergy.

Conclusion: The study demonstrated a high differential diagnostic value of the eosinophilic neurotoxin test in the feces of children with persistent diarrhea. The authors revealed a statistical interconnection of a high level of eosinophilic neurotoxin and other markers of allergy. The results obtained substantiate the advisability of the eosinophilic neurotoxin test as a non-invasive method in the diagnosis of gastrointestinal food allergy.

Key words: children, persistent diarrhea, eosinophilic neurotoxin, gastrointestinal allergy, physical development.

For citation: Konovalova A.M., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Zainullina O.N. Persistent diarrhea as manifestation of gastrointestinal food allergy in young children: diagnostic possibilities. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(2): 62–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–62–68

Персистирующая диарея может быть проявлением более сотни заболеваний, при этом она гетерогенна по патогенезу и клинической картине. Особую тревогу представляет диарея в раннем детском возрасте, поскольку она ассоциируется с синдромом нарушенного кишечного всасывания основных нутриентов, в связи с чем у детей могут наблюдаться нарушения роста и развития, трофические изменения кожи и ее придатков, полигиповитаминоз, остеопороз, снижение резистентности, полигландулярная недостаточность [1].

В структуре персистирующей диареи у детей раннего возраста, по разным данным, 18–36% занимают диареи, связанные с пищевой аллергией [2, 3]. Пищевая аллергия может протекать по различным механизмам: IgE- и не IgE-опосредованным, иммунно-комплексным реакциям и гиперчувствительности замедленного типа. Тем не менее считается, что патогенетическую основу пищевой аллергии в большинстве случаев составляет сочетание различных типов иммунологических реакций [4, 5].

Персистирующая диарея у детей раннего возраста, особенно с наличием крови и слизи в кале, может служить симптомом аллергического колита. При этом в крови может быть повышен IgE, в части случаев аллергический колит протекает по клеточному механизму сенсибилизации [6].

Лабораторная диагностика истинной пищевой аллергии направлена на установление причинно-значимых аллергенов, специфических аллергических антител или продуктов специфического взаимодействия антител с антигенами, а также на выявление реакций на пищевые продукты, протекающих по механизму гиперчувствительности замедленного типа [7]. Полученные данные должны быть интерпретированы в комплексе с клинической картиной и результатами диетодиагностики с учетом возможности ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В частности, дети с гастроинтестинальными проявлениями часто имеют нормальный уровень IgE, что не исключает наличия у них пищевой аллергии [4, 5, 8].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Коновалова Анна Михайловна — асп. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2585-8068

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Печуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5869-2893

Тяжева Алена Александровна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8552-1662

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Зайнуллина Олеся Николаевна — к.м.н., асс. кафедры дерматовенерологии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6366-3595

450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3

В настоящее время встает вопрос о маркерах пищевой аллергии, обладающих большей чувствительностью и специфичностью [9]. Привлекает внимание эозинофильный нейротоксин, или эозинофильный протеин X — один из протеинов эозинофилов, высвобождающийся из гранул в ответ на стимуляцию аллергеном [10]. Повышение его концентрации в копрофильtrate отражает участие желудочно-кишечного тракта в аллергическом процессе [11, 12].

Цель исследования: изучить диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин кала для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с персистирующей диареей.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования соответствует проспективному когортному исследованию случай–контроль. В исследование были включены 70 детей раннего возраста (от 1 мес до 3 лет) с персистирующей диареей (основная группа), обратившихся на амбулаторный прием к гастроэнтерологу или аллергологу консультативной поликлиники ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина г. Самары, и 20 детей того же возраста из I–II групп здоровья (контрольная группа), не имеющих отягощенного аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергических заболеваний. Критериями исключения были наличие инфекционных и паразитарных заболеваний кишечника и установленный диагноз гастроэнтерологической патологии, протекающей с синдромом мальабсорбции.

У всех детей определяли уровень эозинофильного нейротоксина в кале, для чего был использован количественный метод, основанный на иммуноферментном анализе по методу «сэндвич» [13]. С помощью набора Immundiagnostik END ELISA Kit стандарты, контроль и предварительно разведенные образцы вносят в лунки микропланшета, покрытые высокоаффинными моноклональными антителами к эозинофильному нейротоксину человека; нейротоксин связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. Затем во все лунки вносят поликлональные антитела к эозинофильному нейротоксину, конъюгированные с пероксидазой. В качестве субстрата пероксидазы используют тетраметилбензидин. Для остановки цветной реакции в лунки вносят кислый стоп-раствор. Окрашивание меняется с голубого на желтое. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации эозинофильного нейротоксина в кале.

По результатам обследования на эозинофильный нейротоксин дети основной группы были разделены на 2 подгруппы: с нормальным (соответствующим значениям контрольной группы) и повышенным уровнем данного белка в кале (рис. 1). Затем было проведено сравнение клинико-анамнестических и лабораторных

данных в обеих подгруппах. Анализ количественных данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica v.12.5 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий категориальных переменных применяли критерий Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали антропометрические показатели детей с персистирующей диареей с помощью программы Всемирной организации здравоохранения Anthro по показателям Z-score роста, массы тела и индекса массы тела относительно возраста, а также Z-score массы тела относительно роста. Было выявлено, что дети с персистирующей диареей имели диапазон массы тела в пределах от 4,51 до 19 кг, рост — 56–104 см. Z-score роста относительно возраста составил 0,37 [–1,69; 4,29]; Z-score массы тела относительно возраста составил 0,33 [–2,62; 3,52]; Z-score массы тела относительно роста достигал –0,15 [–2,69; 2,64]; Z-score индекса массы тела относительно возраста был –0,28 [–2,96; 2,52].

При сравнении показателей физического развития в группах детей с нормальным и высоким уровнем эозинофильного нейротоксина установлено, что при высоком уровне чаще встречаются низкие

и очень низкие показатели роста относительно возраста и массы тела относительно роста, однако подсчет критерия Фишера выявил, что эта закономерность имеет слабую зависимость (табл. 1). По-видимому, это указывает на то, что ведущую роль в задержке физического развития играет наличие персистирующей диареи, а не ее этиология.

Согласно мнению ряда авторитетных исследователей помимо диарейного синдрома гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей может проявляться коликами, срыгиваниями и расстройствами дефекации [9, 14, 15]. Однако мы в ходе выполнения данной работы не нашли статистически значимого различия между группами с повышенным и нормальным уровнями эозинофильного нейротоксина по частоте срыгиваний и запоров, а частота возникновения кишечной колики у детей с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина оказалась достоверно выше ($p < 0,05$; рис. 2).

Нами была изучена частота ряда общепризнанных факторов риска развития пищевой аллергии в группах сравнения: питание беременной и младенца, отягощенность антенатального анамнеза, наследственная отягощенность, применение антибиотиков в неонатальном периоде и др. Выявлено,

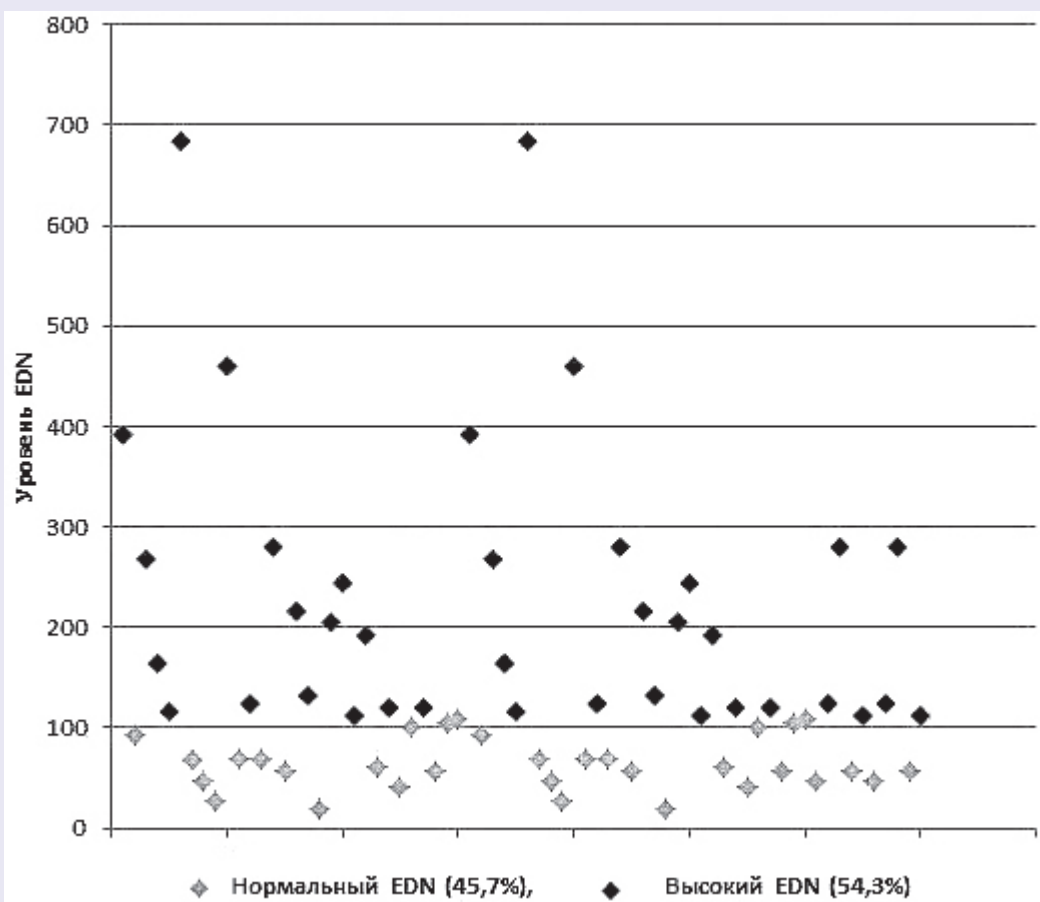


Рис. 1. Распределение уровня эозинофильного нейротоксина (EDN) у детей основной группы.

Fig. 1. Distribution of EDN level in children of the main group

что у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина достоверно выше отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям ($p<0,05$). По-видимому этим объясняется и то, что женщины, имеющие аллергическую патологию, чаще придерживались гипоаллергенной диеты ($p<0,05$). Диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин как маркера аллергической природы персистирующей диареи подтверждает и то, что нами получены достоверные различия в группах сравнения по частоте раннего (до 3 мес) искусственного вскармливания и нерационального прикорма — раннее (до 4 мес), позднее (после 6 мес) введение либо неправильный выбор продуктов прикорма (табл. 2).

Характерным признаком диарейного синдрома при аллергии служит наличие крови и большого количества слизи в стуле как проявление одной из форм поражения желудочно-кишечного тракта — аллергического проктоколита/проктосигмоидита [9]. Нами установлено, что указанный симптом достоверно чаще обнаруживается у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина. Кроме того, по нашим данным, персистирующая диарея, протекающая с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина, достоверно чаще сочетается с атопическим дерматитом и геморрагическим проктоколитом, что отражает ее аллергическую природу (табл. 3).

Таблица 1. Частота снижения параметров физического развития у детей с персистирующей диареей

Table 1. Frequency of decrease in physical development parameters in children with persistent diarrhea

Показатель	Дети с высоким уровнем EDN в кале ($n=38$)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале ($n=32$)	Точный критерий Фишера (двусторонний)
Рост/возраст	8 (21,1%)	3 (9,4%)	$C=0,18$ (при $C_{\max}=0,7$)
Масса тела/возраст	4 (10,5%)	6 (18,8%)	$C=0,10$ (при $C_{\max}=0,7$)
Масса тела/рост	10 (26,3%)	3 (9,4%)	$C=0,21$ (при $C_{\max}=0,7$)
ИМТ/возраст	7 (18,4%)	7 (21,9%)	$C=0,04$ (при $C_{\max}=0,7$)

Примечание. EDN — эозинофильный нейротоксин; ИМТ — индекс массы тела.

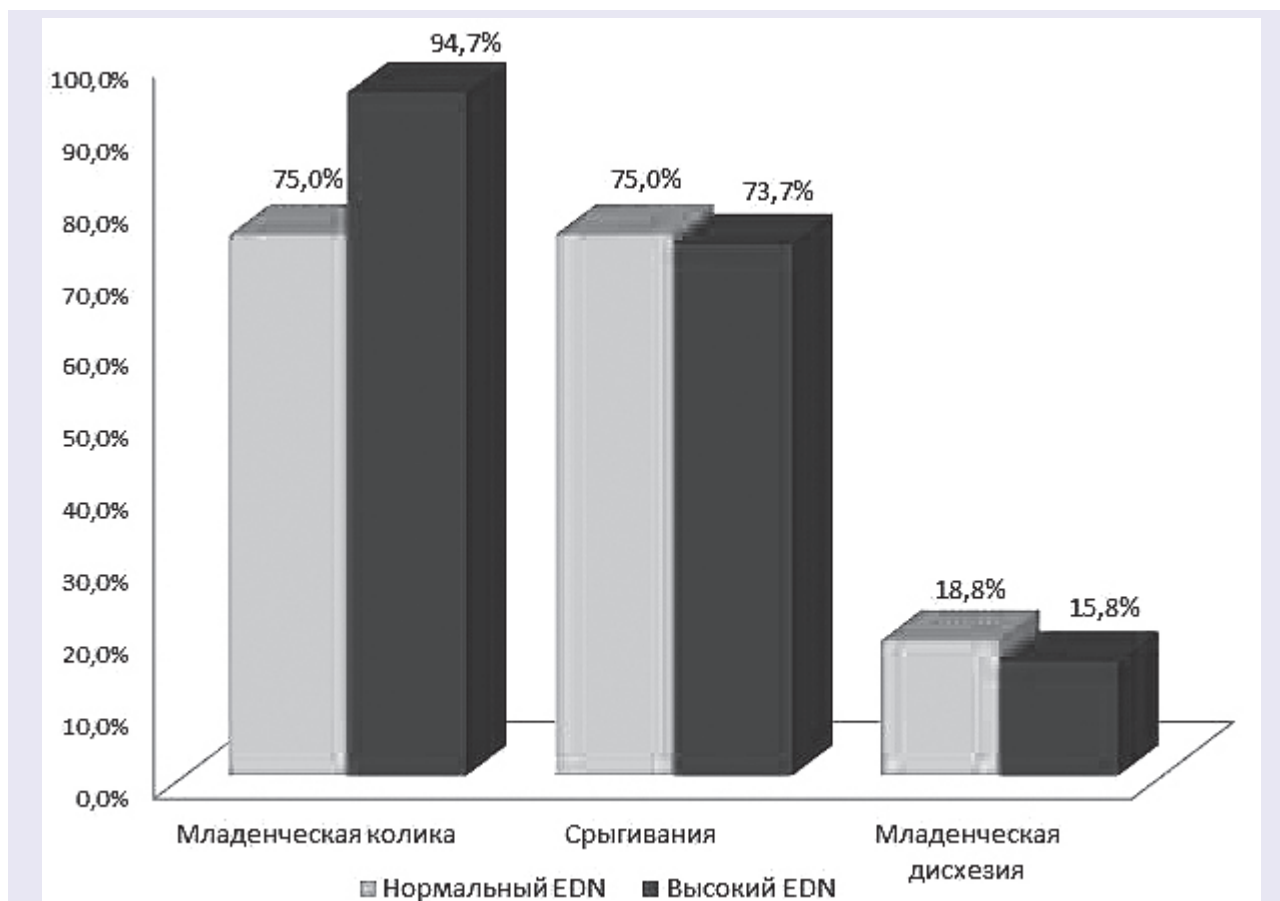


Рис. 2. Частота колик, срыгиваний и дисchezии у детей в зависимости от уровня эозинофильного нейротоксина (EDN).

Fig. 2. Frequency of colic, regurgitation and dyschezia in young children depending on the level of eosinophil-derived neurotoxin.

Копрологическое исследование — доступный, но недостаточно специфический метод дифференциальной диагностики персистирующей диареи. Копрологическим признаком воспалительного процесса, в том числе и аллергического, в нижних отделах толстой кишки служит колидистальный синдром (эритроциты, лейкоциты, слизь, йодофильная флора), надежными маркерами атопического процесса в организме считается повышение общего IgE в крови, эозинофилы крови.

Нами проанализированы специфичность и чувствительность этих тестов для диагностики аллергической этиологии персистирующей диареи; в качестве стандарта диагностики гастроинтестинальной аллергии рассматривался эозинофильный нейротоксин кала. Выявлено, что перечисленные тесты обладают низкой чувствительностью, но достаточно высокой специфичностью, за исключением лейкоцитов в кале, так как этот копрологический признак характерен для колидистального синдрома любой этиологии (табл. 4).

Тест на уровень общего IgE в крови оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы персистирующей диареи, однако из полученных результатов следует, что он положителен только у 26,3% детей с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина. Это, на наш взгляд, подтверждает представления о том, что среди патофизиологических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладало не IgE-зависимые. Указанный факт доказывает актуальность поиска более чувствительных маркеров аллергии, одним из кандидатов на эту роль представляется эозинофильный нейротоксин кала.

Заключение

В ходе исследования проведена оценка теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей с персистирующей диареей для диагностики гастроинтестинальной аллергии. Дана сравнительная оценка физического развития детей, распространенности

Таблица 2. Частота выявления факторов риска развития пищевой аллергии в анамнезе детей раннего возраста с персистирующей диареей при нормальном и высоком уровне эозинофильного нейротоксина (EDN)

Table 2. Frequency of risk factors for food allergy in the history of young children with persistent diarrhea with normal and high EDN

Фактор риска	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38) абс. (%)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32) абс. (%)	p	Относительный риск (ДИ)
Отягощенный семейный алергоанамнез	30 (78,9)	14 (43,8)	0,003	1,8 (1,17–2,76)
Соблюдение матерью гипоаллергенной диеты в антенатальном периоде	17 (44,7)	2 (6,25)	0,0003	7,15 (1,78–28,7)
Роды путем кесарева сечения	14 (36,8)	18 (56,3)	0,103	0,6 (0,39–1,1)
Прием антибиотиков матерью во время кормления грудью	10 (26,3)	4 (12,5)	0,140	2,1 (0,72–6,1)
Прием антибиотиков ребенком в неонатальном периоде	4 (10,5)	2 (6,3)	0,680	1,68 (0,32–8,6)
Ранний перевод на искусственное вскармливание	32 (84,2)	16 (50,0)	0,003	1,68 (1,16–2,44)
Нерациональный прикорм	20 (52,6)	8 (25,0)	0,016	2,1 (1,07–4,12)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Частота выявления отдельных клинических признаков аллергии у детей с персистирующей диареей

Table 3. Frequency of individual clinical manifestations of allergy in children with persistent diarrhea

Клиническое проявление	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	Критерий сопряженности (χ^2)
Затяжные младенческие колики	6	2	$\chi^2=1,56$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Проявления атопического дерматита	22	4	$\chi^2=15,3$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Кровь и слизь в стуле	12	3	$\chi^2=3,9$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Сочетание проявлений АтД и наличие крови и слизи в стуле	14	0	$\chi^2=14,7$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)

Примечание. EDN — эозинофильный нейротоксин; АтД — атопический дерматит.

Таблица 4. Чувствительность и специфичность некоторых лабораторных маркеров для диагностики гастроинтестинальной аллергии при персистирующей диарее

Table 4. Sensitivity and specificity of some laboratory markers for the diagnosis of gastrointestinal allergy in persistent diarrhea

Критерии	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	Чувствительность теста, %	Специфичность теста, %
Эритроциты в копрограмме	13 (34,2%)	4 (12,5%)	34,2	87,5
Лейкоциты в копрограмме	16 (42,1%)	10 (31,3%)	42,1	68,7
Повышение уровня общего IgE в крови	10 (26,3%)	2 (6,3%)	26,3	93,8
Эозинофилия в ОАК	8 (21,1%)	2 (6,3%)	21,1	93,8

Примечание. ОАК — общий анализ крови.

клинико-анамнестических и лабораторных маркеров аллергии при нормальном и высоком уровне эозинофильного нейротоксина. Нами выявлено, что при персистирующей диарее с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина имеется тенденция к низким и очень низким показателям физического развития детей.

Показана высокая дифференциально-диагностическая ценность теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей при персистирующей диарее. Выявлена статистически значимая связь между высо-

ким уровнем эозинофильного нейротоксина и другими маркерами аллергии. По нашим данным, тест на общий IgE в крови при высокой специфичности в диагностике обладает чувствительностью 26,3%; это указывает на то, что среди патофизиологических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgE-зависимые. В целом полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на эозинофильный нейротоксин в кале как неинвазивный метод диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И., Ипатова М.Г. Синдром персистирующих диарей у детей. Эффективная фармакотерапия 2011; 8: 28–37. [Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Ipatova M.G. Persistent diarrhea syndrome in children. Effektivnaya farmakoterapiya 2011; 8: 28–37. (In Russ.)]
2. Шадрин О.Г., Задорожная Т.Д., Березенко В.С., Басараба Н.М., Радушинская Т.Ю., Гайдучик Г.А. и др. Особенности течения и дифференциальная диагностика хронической диареи у детей раннего возраста. Перинатология и педиатрия 2018; 1: 105–110. [Shadrin O.G., Zadorozhnaya T.D., Berezenko V.S., Basaraba N.M., Radushinskaya T.Yu., Gaiduchik G.A. et al. Features of the course and differential diagnosis in infants with chronic diarrhea. Perinatologiya i pediatriya 2018; 1: 105–110. (In Russ.)] DOI: 10.15574/PP.2018.73.105
3. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей. Фарматека 2011; 1: 54–58. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Differential diagnosis and general principles for the treatment of chronic diarrhea in children. Farmateka 2011; 1: 54–58. (In Russ.)]
4. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI [Internet], 2014. Available from: <https://medialibrary.eaaci.org/media-theque/media.aspx?mediaId=60224&channel=8518>. Ссылка активна на 17.02.2021
5. Muraro A., Halken S., Arshad S. H., Beyer K., Dubois A. E. J., Du Toit G. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69: 590–601. DOI: 10.1111/all.12398
6. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Аллергия и органы пищеварения у детей. Вопросы детской диетологии 2017; 15(3): 24–31. [Bel'mer S.V., Kornienko E.A. Allergy and the digestive system in children. Voprosy detskoy dietologii 2017; 15(3): 24–31. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-24-31
7. Баранов А.А. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2016; 52. [Baranov A.A. Guideline for the management of children with food allergies. Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr, 2016; 52. (in Russ.)]
8. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(3): 202–212. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordееva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. Voprosy sovremennoy pediatrii (Current Pediatrics) 2017; 16(3): 202–212. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1730
9. Печкуров Д.В., Тяжеева А.А., Коновалова А.М., Лунатова Е.С. Маски пищевой аллергии. Практическая медицина 2018; 2(113): 5–10. [Pechkurov D.V., Tjazheva A.A., Konovalova A.M., Lipatova E.S. Food allergy masks. Prakticheskaya meditsina 2018; 2(113): 5–10. (In Russ.)]
10. Kalach N., Kapel N., Waligora-Dupriet A.-J., Castelain M., Cousin M.O., Sauvage C. et al. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers. Clin Chem Lab Med 2013; 51(2): 351–361. DOI: 10.1515/cclm-2012-0083
11. Nomura I., Ito N., Kondo M., Fukuie T., Ohya Y., Terada A. et al. Elevation of Fecal Eosinophil-Derived Neurotoxin in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2): S1-AB89. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.351
12. Wada T., Toma T., Muraoka M., Matsuda Y., Yachi A. Increased levels of neurotoxin derived from fecal eosinophils in infants with dietary protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25(6): 617–619. DOI: 10.1111 / pai.12254

13. Инструкция к диагностическому набору EDN. Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/EDN_K6811.pdf [Instructions for the diagnostic set EDN. Electronic resource. Available from: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/EDN_K6811.pdf. (In Russ.)] Ссылка активна на 17.02.2021
14. Корниенко Е.А., Моисеев Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. Альманах клинической медицины 2018; 46(5): 482–496. [Kornienko E.A., Moiseenkova Yu.A., Volkova N.L., Loboda T.B. Eosinophilic lesions of the stomach and intestines: clinical picture, diagnosis, treatment. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2018; 46(5): 482–496. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496
15. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food Allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food Allergy. Allergy 2014; 69(8): 1008–1025. DOI: 10.1111/all.12429
16. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Факторы риска и особенности питания детей раннего возраста с хронической диареей. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(6):150–155. [Lazareva T.S., Zhvaniya F.F. Risk factors and peculiarities of nutrition of infants with chronic diarrhea. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2008; 7(6): 150–155. (In Russ.)]

Поступила: 16.10.20

Received on: 2020.10.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья

И.И. Трунина^{1,2}, Н.А. Буланова³, С.П. Щелькалина¹, Г.Г. Иванов⁴, О.А. Старунова⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in children and adolescents based on the data from health centers

I.I. Trunina^{1,2}, N.A. Bulanova³, S.P. Shchelykalina¹, G.G. Ivanov⁴, O.A. Starunova⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Bashlyayeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

⁴Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

⁵Central Scientific Research Institute of Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка распространенности избыточной массы тела, ожирения, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии у детей и подростков — посетителей центров здоровья.

Характеристика детей и методы исследования. В одномоментном ретроспективном исследовании использованы данные длины и массы тела, артериального давления, уровня общего холестерина в свежей цельной капиллярной крови 70 001 ребенка (36 097 мальчиков) в возрасте 6–17 лет из 17 регионов Российской Федерации. Избыточную массу тела и ожирение определяли по диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения, по таблицам z-score индекса массы тела, учитывая пол и возраст. Гиперхолестеринемии диагностировали при уровне общего холестерина >5,2 ммоль/л, повышенное артериальное давление — при уровне систолического и/или диастолического артериального давления >95% кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Результаты. Распространенность избыточной массы тела, ожирения, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии составила соответственно 18,2, 6,9, 5,2 и 3,0% у мальчиков и 15,9, 5,3, 4,8 и 4,1% у девочек. Частота выявления гиперхолестеринемии превышала стандартизованные показатели по 17 регионам Российской Федерации (3,5%) в Пермском крае (18,8%), Чувашской республике (6,9%) и Владимирской области (8,5%). Максимальная частота выявления избыточной массы тела и ожирения наблюдалась в Пермском крае — 39,1% и 17,1%. Распространенность повышенного артериального давления превышала стандартизованные показатели по 17 регионам Российской Федерации (4,9%): в 2 раза — в Воронежской области (10,6%) и в 3 раза в регионе ХМАО—Югра (15,2%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, изменению образа жизни и пищевых привычек в регионах России с высокой распространенностью изученных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений начиная с детского и подросткового возраста.

Ключевые слова: дети, центры здоровья, ожирение, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, факторы риска.

Для цитирования: Трунина И.И., Буланова Н.А., Щелькалина С.П., Иванов Г.Г., Старунова О.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(2): 69–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77

Objective. To estimate frequency of overweight, obesity, high blood pressure and hypercholesterolemia in children and adolescents — visitors of health centers.

Material and methods. In a cross-sectional retrospective study there were analyzed different data: height, weight, arterial pressure, total cholesterol level in blood samples of 70.001 children (36.097 boys) aged 6–17 years from 17 regions of Russia. Overweight and obesity were determined by the WHO's diagnostic criteria, z-score tables of body mass index, taking into account gender and age. Hypercholesterolemia was diagnosed as total cholesterol level > 5,2 mmol/l, high blood pressure as systolic and/or diastolic blood pressure > 95% of blood pressure curve in the population with the corresponding age, gender and height.

Results. Frequency of overweight, obesity, high blood pressure and hypercholesterolemia were 18.2%, 6.9%, 5.2% and 3.0% in boys and 15.9%, 5.3%, 4.8% and 4.1% in girls. Frequency of hypercholesterolemia exceeded standard values in 17 regions of Russian Federation (3.5%), in Perm Territory (18.8%), Chuvash Republic (6.9%) and Vladimir Region (8.5%). The maximum frequency of overweight and obesity was observed in the Perm Territory — 39.1% and 17.1%. Frequency of high blood pressure exceeded average values in 17 regions of Russian Federation (4.9%) twice — in Voronezh Region (10.6%) and three times in Khanty-Mansiysk—Yugra Region (15.2%).

Conclusion. This data confirm the necessity of prevention intensification of cardiovascular disease, life-style modification and food habits in those regions of Russia with high frequency of cardiovascular risk factors in children and adolescents.

Key words: children, health centers, obesity, overweight, high blood pressure, hypercholesterolemia, risk factors.

For citation: Trunina I.I., Bulanova N.A., Shchelykalina S.P., Ivanov G.G., Starunova O.A. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in children and adolescents based on the data from health centers. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(2): 69–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77

В течение последних 15 лет ишемическая болезнь сердца и инсульт остаются ведущими причинами смерти в мире. В 2016 г. эти заболевания в общей сложности унесли более 15 млн человеческих жизней [1].

Атеросклеротический процесс, приводящий к сердечно-сосудистым заболеваниям, начинается в детском и подростковом возрасте и развивается на протяжении жизни под влиянием генетических и модифицируемых факторов риска [2]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют об исключительной важности активного наблюдения детей с избыточной массой тела, ожирением и повышенным артериальным давлением для профилактики раннего развития артериальной гипертензии [3–5]. Для управления факторами риска необходимы сведения об истинной эпидемиологической ситуации в целом по стране и на региональном уровне.

Опубликованные данные о распространенности факторов риска у детей и подростков в Российской Федерации отсутствуют. Немногочисленные исследования, проведенные в отдельных регионах, сложно интерпретировать в связи с различиями в критериях определения факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в возрастных группах, периодах обследований [6]. В исследованиях, изучавших распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей в Российской Федерации, не оценивались региональные различия и половозрастная динамика этих факторов [7, 8].

На территории Российской Федерации созданы и функционируют центры здоровья, к задачам кото-

рых относится пропаганда здорового образа жизни среди населения, выявление факторов риска развития неинфекционных заболеваний на индивидуальном уровне [9]. Охват территории Российской Федерации сетью центров здоровья и собранный в результате их работы значительный объем данных позволяют оценить региональные и половозрастные особенности распространенности определяемых инструментально факторов риска. По результатам 2 092 695 антропометрических и 819 808 биоимпедансных исследований в 484 центрах здоровья за 2010–2012 гг. представлены данные о половозрастной распространенности ожирения и избыточной массы тела среди населения России [7].

Цель исследования: оценка распространенности избыточной массы тела, ожирения, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии у детей и подростков — посетителей центров здоровья.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования — одномоментное ретроспективное исследование. В качестве материала использованы деперсонифицированные данные 70 001 ребенка из 17 регионов России — посетителей центров здоровья в 2010–2015 гг. Указанные данные были объединены в единую базу в рамках исследования, поддержанного грантом РНФ №14-15-01085 и выполненного в 2014–2016 гг. под руководством академика РАН В.И. Стародубова.

Критерии включения: 1) возраст от 6 до 17 лет; 2) обследование в центре здоровья следующими методами: антропометрия (измерение длины и массы тела), измерение артериального давления — систолического и диастолического, определение уровня общего холестерина в свежей цельной капиллярной крови. Критерии исключения: соответствовали критериям некорректности данных в исследованиях С.Г. Руднева и соавт. [10].

Обследование в центре здоровья проводилось по утвержденной методике [11]. Длину тела пациентов определяли электронным или обычным ростомером с дискретностью измерений 1 мм, а массу тела — на электронных или механических весах с дискретностью измерений 100 г. Измерение артериального давления выполняли аускультативным методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Здоровье-Экспресс» с детским программным модулем для проведения антропометрических измерений (ООО «МКС», Зеленоград), на правой руке в положении сидя, трехкратно, с интервалом в 2–3 мин, после чего высчитывали средний результат. Биохимическое определение уровня общего холестерина в свежей цельной капиллярной крови осуществляли с помощью портативных биохимических экспресс-анализаторов крови CardioChek PA (Polymer Technology Systems, США). Данные об уровне полового развития обследованных не вносили.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Трунина Инна Игоревна — д.м.н., доц., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; зав. отделением кардиологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой; гл. внештатный специалист — детский кардиолог Департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0001-9627-2833
e-mail: itrulina@mail.ru

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Буланова Наталия Александровна — д.м.н., доц. кафедры скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины Центральной государственной медицинской академии,
ORCID: 0000-0001-7559-7030

121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1 А

Щелькалина Светлана Павловна — к.м.н., доц. кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0 0000-0003-3292-8949

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Иванов Геннадий Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0001-7559-7030

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Старунова Ольга Александровна — мл. науч. сотр. отдела анализа статистики здоровья населения Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9304-7032

127254 Москва, ул. Добролюбова, д. 11

В работе анализировали следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: избыточная масса тела и ожирение, гиперхолестеринемия, повышенное артериальное давление. Избыточную массу тела и ожирение определяли согласно диагностическим критериям ВОЗ, по таблицам z-score индекса массы тела, учитывающим пол и возраст ребенка [12]. Гиперхолестеринемии диагностировали при уровне общего холестерина $>5,2$ ммоль/л, повышенное артериальное давление — при уровне систолического и/или диастолического артериального давления $>95\%$ кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [2].

При обработке данных для анализа больших массивов были разработаны специализированные процедуры на языке программирования для статистического анализа R в среде RStudio, а также использовались средства MS Excel 2016 для визуализации результатов. Статистический анализ включал оценку распространенности факторов риска с расчетом 95% доверительных интервалов в группах каждого года жизни для мальчиков и девочек, а также стандартизованную по полу и возрасту. Стандартизация проводилась на основе данных Федеральной службы государственной статистики о численности населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2012 г.

Сравнение распространенности факторов риска выполняли с помощью критерия χ^2 с поправкой

Йейтса, сравнение по количественным данным — с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С учетом поправки Бонферрони при сравнении соседних возрастных групп по годам жизни и сравнении мальчиков и девочек одной возрастной группы статистически значимыми считали $p < 0,004$ (11 и 12 сравнений соответственно), а при сравнении в группах по регионам — $p < 0,002$ (21 сравнение).

Результаты

В настоящей работе использованы данные 70 001 ребенка и подростка (33 904 девочки и 36 097 мальчиков) в возрасте от 6 до 17 лет, посетивших центры здоровья в 17 регионах Российской Федерации: Белгородская, Владимирская, Воронежская области, Москва, Пермский край, Чувашская Республика, Республика Башкортостан, Ханты-Мансийский автономный округ — ЮГРА (ХМАО-Югра), Брянская, Волгоградская, Курганская, Магаданская, Омская, Кемеровская, Новосибирская, Костромская, Самарская области. Оценка частоты изучаемых факторов риска проводилась по данным вышеперечисленных 17 регионов (табл. 1).

Белгородская, Владимирская, Воронежская области, Москва, Пермский край, Чувашская Республика, ХМАО-Югра предоставили данные не менее чем о 1 000 посетителей каждый. Оценка региональ-

Таблица 1. Число обследованных по регионам Российской Федерации и в половозрастных группах

Table 1. Number of children by region of Russian Federation in gender and age groups

Регион	Число обследованных в возрастных группах за каждый год жизни, девочки/ мальчики												Всего
	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	11 лет	12 лет	13 лет	14 лет	15 лет	16 лет	17 лет	
Б	50/ 50	354/ 365	364/ 388	560/ 584	465/ 508	344/ 359	264/ 292	266/ 246	286/ 231	210/ 231	192/ 137	130/ 64	3485/ 3455
Вл	92/ 102	154/ 164	188/ 220	193/ 208	197/ 145	153/ 119	127/ 134	100/ 105	118/ 72	202/ 194	250/ 90	153/ 82	1927/ 1635
В	74/ 59	168/ 180	167/ 203	195/ 185	250/ 255	237/ 221	281/ 294	365/ 379	410/ 402	363/ 440	307/ 336	382/ 439	3199/ 3393
М	857/ 925	1147/ 1248	919/ 1100	1210/ 1481	1843/ 2144	1467/ 1657	1482/ 1727	1753/ 2108	1926/ 2008	2201/ 2263	1837/ 2139	1501/ 1763	18143/ 20563
П	118/ 143	92/ 93	92/ 127	127/ 169	145/ 228	112/ 174	95/ 142	88/ 121	214/ 172	149/ 102	141/ 87	152/ 107	1525/ 1665
ЧР	51/ 56	239/ 251	279/ 312	273/ 152	306/ 300	274/ 236	282/ 256	233/ 184	199/ 176	156/ 132	164/ 118	119/ 74	2575/ 2368
ЮГРА	108/ 139	113/ 129	165/ 312	146/ 273	318/ 300	251/ 236	75/ 91	274/ 184	146/ 140	46/ 32	40/ 25	49/ 36	1731/ 1763
Другие	2/3	3/3	0/0	4/1	1/2	2/1	1/2	2/2	5/7	113/ 111	579/ 568	805/ 503	1319/ 1255
Всего	1352/ 1478	2270/ 2433	2174/ 2545	2708/ 3053	3526/ 3879	2840/ 3028	2607/ 2939	3081/ 3412	3304/ 3208	3442/ 3528	3506/ 3519	3094/ 3075	33904/ 36097

Примечание. Б — Белгородская обл.; Вл. — Владимирская обл.; В — Воронежская обл.; М — Москва; П — Пермский край; ЧР — Чувашская Республика; ЮГРА — Ханты-Мансийский автономный округ — ЮГРА; Другие — Брянская, Волгоградская, Курганская, Магаданская, Омская, Кемеровская, Новосибирская, Костромская, Самарская области; Республика Башкортостан.

ной распространенности изучаемых факторов риска проводилась по данным каждого из перечисленных семи регионов России.

Общая характеристика обследованных приведена в табл. 2. Мальчики в группах были статистически значимо моложе девочек, в среднем на 3 мес (медиана возраста 12,50 и 12,78 года соответственно). При сравнении групп мальчиков и девочек без учета возраста обнаружены статистически значимые различия: масса тела, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление у мальчиков были выше. Тем не менее, несмотря на статистическую значимость, клинической значимостью эти различия не обладали: медианные значения роста отличались на 0,6 см, масса тела — на 0,5 кг, индекса массы тела — на 0,04 кг/м², систолического артериального давления — на 2 мм рт.ст., значения диастолического артериального давления не различались.

Частота выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У мальчиков чаще, чем у девочек, встречались ожирение (6,9 и 5,3%; $p<0,001$) и избыточная масса тела (18,2 и 15,9%; $p<0,001$) соответственно. Частота выявления повышенного артериального давления также преобладала среди мальчиков — 5,0% (4,8% у девочек; $p<0,001$). Наиболее частым в структуре повышенного артериального давления было изолированное повышение систолического артериального давления — 9,7% у мальчиков и 6,8% у девочек, изолированное повышение диастолического артериального давления составило 3,4 и 3,6% соответственно. Повышение и систолического и диастолического артериального давления регистрировалось у 2,5% мальчиков и 2,4% девочек. Гиперхолестеринемия преобладала у девочек — 4,1% против 3,0% у мальчиков ($p<0,001$).

Стандартизованная оценка частоты факторов риска в популяционных группах. Распространенность избыточной массы тела в популяционных группах имела инвертированную U-образную форму (рис. 1). В возрасте 12–15 и 17 лет этот показатель был выше у мальчиков ($p<0,004$). Распространенность ожирения,

напротив, была максимальной в 6-летнем возрасте — 9,2% у мальчиков и 10,3% у девочек и постепенно снижалась к 17 годам до 3,7 и 2,9% соответственно. В возрасте 10–16 лет ожирение встречалось чаще у мальчиков ($p<0,004$).

У мальчиков частота выявления повышенного артериального давления статистически значимо увеличивалась с 12 до 13 лет — 4,1 и 5,8% ($p<0,004$), достигая максимальных значений в возрасте 14 лет — 7,4%. Максимальная частота обнаружения повышенного артериального давления у девочек отмечена до 10 лет — 6,9%. Распространенность повышенного артериального давления в возрасте 9 лет была выше у девочек — 6,9 и 4,6% соответственно ($p<0,004$), с 14 до 17 лет — у мальчиков ($p<0,004$; см. рис. 1).

Распространенность гиперхолестеринемии у девочек была выше, различия статистически значимы для возраста с 14 до 17 лет ($p<0,004$). У девочек отмечены два пика частоты выявления гиперхолестеринемии: в 8 лет — 6,0% и в 16–17 лет — 4,3%, при этом различия с соседними возрастными группами статистически незначимы. У мальчиков максимальные значения наблюдались в 8 летнем возрасте — 4,9%.

Распространенность факторов риска в отдельных регионах Российской Федерации. Частота выявления гиперхолестеринемии в 7 регионах, предоставивших данные не менее чем о 1000 посетителей каждый, составила от 0,6% в Белгородской области до 18,8% в Пермском крае (рис. 2). В Пермском крае (18,8%), Владимирской области (8,5%) и Чувашской Республике (6,9%) частота выявления гиперхолестеринемии значительно превышала полученные в настоящем исследовании стандартизованные данные по 17 регионам Российской Федерации (3,5%). Распространенность гиперхолестеринемии во всех регионах, кроме Владимирской области и Чувашской Республики, Воронежской области и Москвы попарно статистически значимо различалась ($p<0,002$).

Максимальная распространенность избыточной массы тела и ожирения наблюдалась в Пермском крае — 39,1 и 17,1%, значительно превышая стандар-

Таблица 2. Общая характеристика обследованных*

Table 2. Clinical characteristics of patients*

Параметр	Мальчики	Девочки
Число	36 097	33 904
Возраст, годы	12,50 [9,87; 15,30]	12,78 [9,99; 15,46]
САД, мм рт.ст.	110 [100; 118]	108 [100; 115]
ДАД, мм рт.ст.	65 [60; 70]	65 [60; 70]
ИМТ, кг/м ²	19,20 [16,92; 21,90]	19,16 [16,80; 21,64]
Рост, см	154,50 [139,0; 170,3]	155,1 [139,5; 163,3]
Масса тела, кг	47,30 [34; 61,8]	46,8 [34; 56]

* — $p=0,000$ для различий между мальчиками и девочками по критерию Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и процентилей [25%; 75%]. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела.

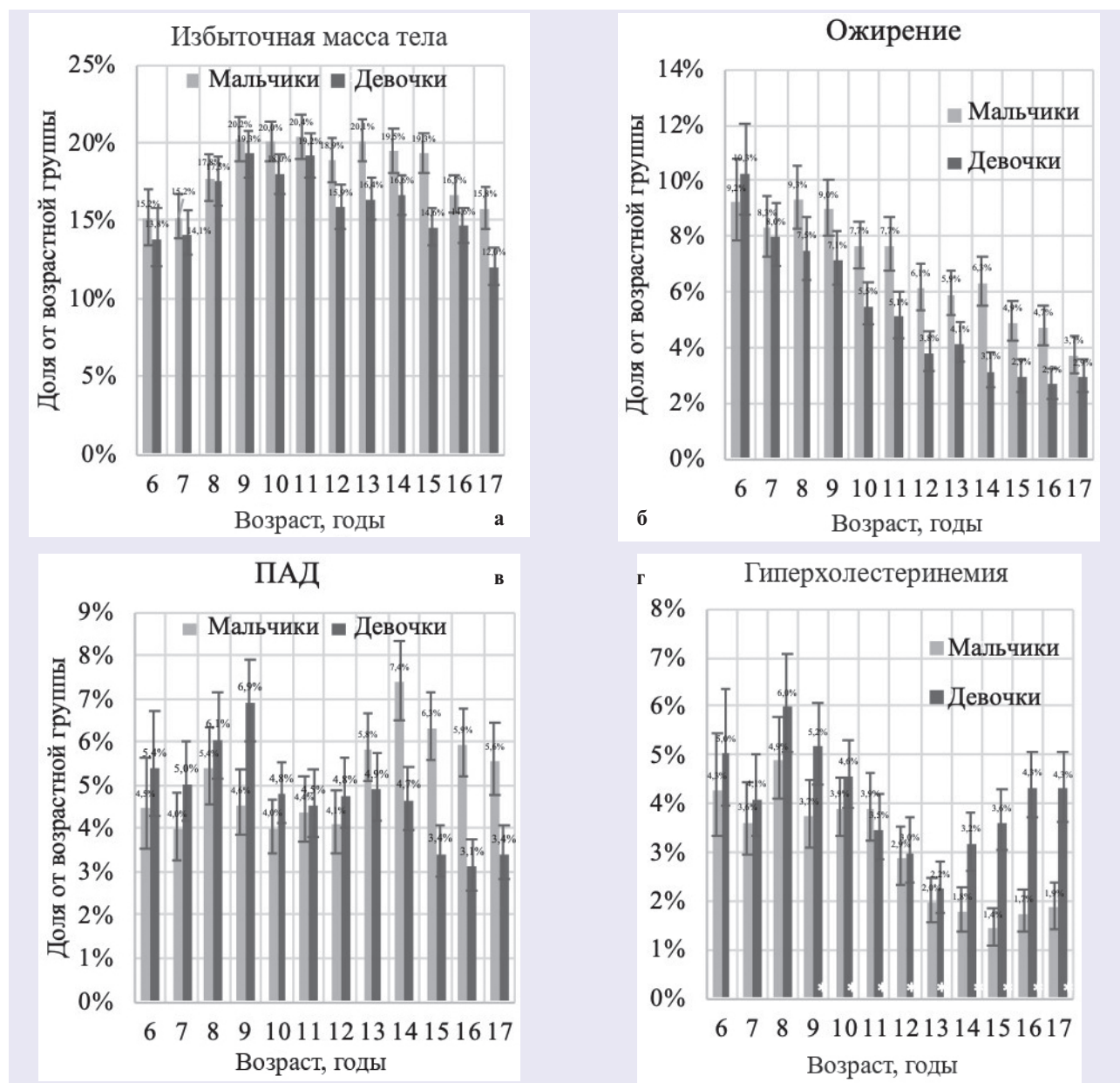


Рис. 1. Стандартизованная оценка распространенности факторов риска в популяционных группах с указанием 95% доверительных интервалов.

ПАД – повышенное артериальное давление.

Fig. 1. Standardized value of risk factors frequency in age-gender groups and 95% confidence interval.

a – overweight, b – obesity, c – high blood pressure, d – hypercholesterolemia. Ordinate axis – percentage in age group, Abscissa axis – age.

тизованные показатели по 17 регионам России – 17,1 и 6,1% соответственно. Минимальная частота выявления этих факторов риска отмечена в Чувашской Республике – 11,2 и 3,3%.

Распространенность ожирения во Владимирской, Воронежской областях и Москве статистически значимо не различалась, как и частота развития ожирения в Белгородской и Владимирской областях ($p > 0,002$). Частота избыточной массы тела статистически значимо не различалась в Москве, ХМАО-Югре и Владимирской области ($p > 0,002$), а также между Белгородской, Владимирской областями и ХМАО-Югрой.

Распространенность повышенного артериального давления превышала средние данные по 17 регионам Российской Федерации (4,9%) в 5 регионах, в том числе в 2 раза в Воронежской области – 10,6% и в 3 раза в регионе ХМАО-Югре – 15,2%. Самая низкая частота выявления повышенного артериального давления наблюдалась в Москве – 2,4%. Статистически значимых различий по частоте выявления повышенного артериального давления в Белгородской, Владимирской областях и Пермском крае не отмечено.

Оценка распространенности факторов риска в других регионах (Волгоградской, Костром-

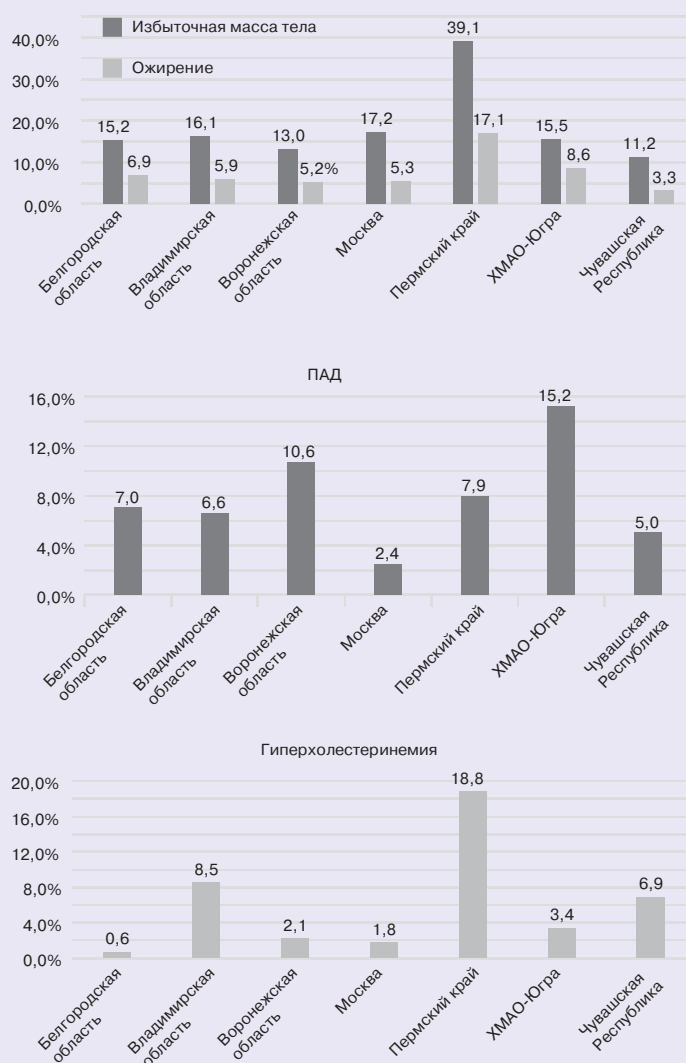


Рис. 2. Распространенность избыточной массы тела, ожирения, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации.

ПВД – повышенное артериальное давление.

Fig. 2. Frequency of overweight, obesity, high blood pressure and hypercholesterolemia in some regions of Russia (Belgorodskaya region, Vladimirskaya region, Voronezhskaya region, Moscow, Perm territory, Khanty-Mansiysk-Yugra region, Chuvashskaya republic).

a – Overweight and obesity, b – high blood pressure, c – hypercholesterolemia.

ской, Курганской, Магаданской, Новосибирской, Омской, Самарской областях, Республике Башкортостан, Кемеровской и Брянской областях) представляется нецелесообразной из-за малого объема выборки. Всего в других регионах обследованы 2574 ребенка (из них 1255 мальчиков), что составило 3,67% от общего числа обследованных. Преимущественно были обследованы подростки 15–17 лет, причем 15-летних ($n=224$) в 5 раз меньше, чем 16-летних ($n=1297$) и 17-летних ($n=1308$), в связи с чем данные не сопоставимы с данными остальных регионов. Поддающаяся оценке нестандартизованная распространенность факторов риска в возрастной группе 15–17 лет в Кемеровской области представлена гиперхолестеринемией (15,7%), избыточной массой (12,3%), ожирением (3,6%), повы-

шенным артериальным давлением (2,0%) у девочек и соответственно 20,7, 13,2, 6,3 и 3,8% у мальчиков; в Брянской области – 32,9 8,6, 1,3 и 5,1% у девочек и 22,3, 11,5, 4,8 и 57,1% у мальчиков соответственно. В связи с тем что для 2 областей с размером выборки меньше 1000 человек одного пола распространенность может быть получена только в узкой возрастной группе, а в остальных 7 областях не может быть получена, мы сочли целесообразным не приводить эти данные.

Обсуждение

Основные результаты, полученные в настоящем исследовании, можно сформулировать следующим образом: распространенность ожирения, избыточной массы тела, гиперхолестеринемии и повышен-

ного артериального давления у детей и подростков по данным 17 регионов Российской Федерации составила 6,9, 18,2, 3,0 и 5,2% у мальчиков и 5,3, 15,9, 4,1 и 4,8% у девочек. В половозрастных группах распространенность повышенного артериального давления, ожирения и избыточной массы тела с 10–12 лет была выше у мальчиков, в то время как распространенность гиперхолестеринемии с 14 лет преобладала у девочек. Высокая распространенность гиперхолестеринемии также наблюдалась во Владимирской области, Чувашской Республике, высокая распространенность повышенного артериального давления – в ХМАО-Югре и Воронежской области.

Опубликованные результаты исследований по распространенности избыточной массы тела и ожирения в России в детской популяции основаны преимущественно на показателях у детей подросткового возраста [13]. По результатам обследования 246 023 детей и подростков 5–17 лет из 83 субъектов РФ в центрах здоровья, распространенность ожирения и избыточной массы тела составила 6,8 и 21,9% у мальчиков и 5,3 и 19,3% у девочек, что согласуется с данными проведенного нами исследования [7]. Половозрастная динамика распространенности гиперхолестеринемии с максимальными уровнями холестерина в возрасте 8–9 лет, снижении к 13 годам у девочек и к 14–15 годам у мальчиков с последующим увеличением, вероятно, отражает возрастную динамику уровня общего холестерина у детей и подростков [2, 14]. Для сравнения частота развития гиперхолестеринемии у детей 7–18 лет в Китае у девочек составляет 8,2%, у мальчиков – 4,2%, что превышает полученные в настоящем исследовании средние показатели по 17 регионам Российской Федерации – 4,1 и 3,0% соответственно [15].

В настоящем исследовании распространенность избыточной массы тела (17,1%), ожирения (39,1%) и гиперхолестеринемии (18,8%) была максимальной среди детей и подростков Пермского края, что требует объяснения. По данным Росстата за 2013 г., Пермский край занимал четвертое рейтинговое место в РФ по общей заболеваемости ожирением у детей до 14 лет [16]. Тем не менее общая заболеваемость ожирением в Пермском крае у детей до 14 лет по данным Росстата в 2013 г. составляла 1804,5 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, т.е. около 1,8%, что значительно ниже полученных в настоящем исследовании показателей – 39,1% [17]. По данным Д.Н. Лир и соавт. [17], распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей 7–17 лет в Перми составила 5,2 и 13,8% в 2011 г., 7,2 и 18,9% в 2018 г. соответственно. Различия между результатами оригинальных исследований и официальными данными по обращаемости за медицинской помощью могут объясняться гиподиагностикой ожирения у детей [16]. Высокая распространенность и дру-

гих изученных в настоящем исследовании факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди детской когорты, в том числе повышенного артериального давления, указывает на неблагополучие региона. По данным анкетирования, среди взрослого населения Пермского края сохраняют актуальность модифицируемые факторы риска, такие как низкая физическая активность, курение, нерациональный характер питания и употребление алкоголя [18]. Курили 70,5% участников опроса, 44,2% вели неактивный образ жизни, у 42,8% отмечено повышение артериального давления. Информированность граждан в отношении принципов рационального питания оставалась низкой, что может быть одной из причин высокой частоты развития ожирения у детей.

Высокая распространенность гиперхолестеринемии может быть связана и с генетическими особенностями различных этнических групп региона [19]. Русские и коми-пермяки различаются по частотам полиморфного гена аполипопротеина Е (*APOE*), представленного аллелями *APOE**ε2, *ε3, *ε4. Носительство аллеля *ε4 ассоциировано с повышенным уровнем холестерина в крови. У русских, проживающих в Приуралье, и у коми-пермяков по сравнению с другими европейскими популяциями относительно велика доля носителей аллеля *APOE**ε4, являющегося фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [19]. Среди обследованных «русских» групп у жителей Приуралья его распространенность максимальна и достоверно выше, чем в выборках из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Ростова и Краснодара.

Тем не менее все изложенное лишь отчасти может объяснять полученные в результате настоящего исследования данные по распространенности избыточной массы тела (17,1%), ожирения (39,1%) и гиперхолестеринемии (18,8%) в Пермском крае. Полученные результаты однозначно свидетельствуют, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ограничение настоящего исследования состоит в том, что в качестве материала в нем использованы данные обследования посетителей центра здоровья, которые не могут рассматриваться как данные, полученные при обследовании репрезентативной выборки.

Выводы

1. Распространенность ожирения, избыточной массы тела, гиперхолестеринемии и повышенного артериального давления у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет составила 6,9, 18,2, 3,0 и 5,0% у мальчиков и 5,3, 15,9, 4,1 и 4,8% у девочек, по стандартизованной оценке, по данным центров здоровья в 17 регионах Российской Федерации.

2. В половозрастных группах распространенность повышенного артериального давления, ожирения и избыточной массы тела начиная с 10–12 лет была

выше у мальчиков, а распространенность гиперхолестеринемии преобладала у девочек старше 14 лет.

3. Анализ факторов риска у детей и подростков в отдельных регионах Российской Федерации показал наиболее неблагоприятную ситуацию в Пермском крае, где отмечена высокая распространен-

ность всех изученных факторов риска. Высокая распространенность гиперхолестеринемии также наблюдалась во Владимирской области, Чувашской Республике, а повышенного артериального давления — в Республике ХМАО-Югре и Воронежской области.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- World Health Organization. Mortality and global health estimates. Available at: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/ Ссылка активна на 13.05.2019
- Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., Конь И.Я., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российский кардиологический журнал 2012; 17(6): S1: 1–39. [Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A., Kon' I.Ya., Leont'eva I.V., Rozanov V.B. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2012; 17(6): S1: 1–39. (In Russ.)]
- Александров А.А., Розанов В.Б., Пугоева Х.С., Иванова Е.И. Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 17(4): 12–18. [Aleksandrov A.A., Rozanov V.B., Pugoeva Kh.S., Ivanova E.I. Predictive significance of raised blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up) Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2018; 17(4): 12–18. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-12-18
- Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Иванова Е.И., Пугоева Х.С. Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14(4): 543–551. [Isaykina O.Yu., Rozanov V.B., Alexandrov A.A., Ivanova E.I., Pugoeva H.S. Influence of childhood and adulthood obesity on arterial stiffness and central blood pressure in men. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii 2018; 14(4): 543–551. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551
- Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. Circulation 2008; 117(25): 3171–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366
- Сомова Т.М., Мещеряков В.В. Частота и структура артериальной гипертензии у детей и подростков в региональных условиях Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Медицина и образование в Сибири 2012; 5: 28. [Somova T.M., Meshcheryakov V.V. Prevalence and structure of arterial hypertension at children and teenagers in regional conditions of KMAU-UGRA. Meditsina i obrazovanie v Sibiri 2012; 5: 28. (In Russ.)]
- Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в Центрах здоровья: частота избыточной массы тела и ожирения. Российский медицинский журнал 2014; 4: 4–13. [Soboleva N.P., Rudnev S.G., Nikolayev D.V., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnichenko O.A. et al. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2014; 4: 4–13. (In Russ.)]
- Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014; 493 [Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P. et al. Bioimpedance study of body composition in the Russian population. Moscow: RIO TSNIOIZ, 2014; 493. (In Russ.)]
- Приказ Минздрава России от 19.08.2009 №597н (ред. от 30.09.2015) «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.09.2009 № 14871) Доступен на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_92084/ Ссылка активна на 13.05.2019. [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 08.19.2009 N 597n (ed. 30.09.2015) "On organizing the activities of health centers to promote a healthy lifestyle among citizens of the Russian Federation, including reducing alcohol and tobacco consumption" (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 25.09.2009 N 14871, available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_92084/ Link active on 13/05/2019. (In Russ.)]
- Руднев С.Г., Николаев Д.В., Коростылев К.А., Старунова О.А., Щелыкина С.П., Ерюкова Т.А. и др. Центры здоровья: технология обработки больших объемов данных профилактического скрининга. Социальные аспекты здоровья населения 2015; 6(46): 1. [Rudnev S., Nikolaev D., Korostylev K., Starunova O., Schelykalina S., Eryukova T. et al. Health centres: technology to process mass data on preventive screening. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2015; 6(46): 1. (In Russ.)]
- Погосова Н.В., Кучма В.Р., Юферева Ю.М., Аушева А.К., Горелова Ж.Ю., Седова А.С. и др. Оказание медицинской помощи детскому населению в центрах здоровья для детей. Методические рекомендации. Москва, 2017; 52. [Pogosova N.V., Kuchma V.R., Yufereva Yu.M., Ausheva A.K., Gorelova Zh.Yu., Sedova A.S. et al. Providing of health care to children in pediatric health centres. Guidelines. Moscow, 2017; 52. (In Russ.)]
- World Health Organization. Growth reference 5–19 years. Available at: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ Date of access 10.05.2019
- Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Коростелева М.М., Шилина Н.М., Алешина И.В., Тоболева М.А. Частота ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. Вопросы детской диетологии 2011; 4: 5–8. [Kon' I.Ya., Volkova L.Yu., Korosteleva M.M., Shilina N.M., Alyoshina I.V., Toboleva M.A. Incidence of obesity in children of preschool and school age in the Russian Federation. Voprosy Detskoi Dietologii 2011; 4: 5–8. (In Russ.)]
- Eissa M.A., Mihalopoulos N.L., Holubkov R., Dai S., Labarthe D.R. Changes in Fasting Lipids during Puberty. J Pediatr 2016; 170: 199–205. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.018
- He H., Pan L., Du J., Liu F., Jin Y., Ma J. et al. Prevalence of, and biochemical and anthropometric risk factors for dyslipidemia in children and adolescents aged 7 to 18 years in China: A cross-sectional study. Am J Hum Biol 2019; 31(5): e23286. DOI: 10.1002/ajhb.23286
- Мартынова И.Н., Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Постникова Е.В., Фролова Г.С. Вопросы истинной заболеваемости и распространенности ожирения среди детей

- и подростков. Российский педиатрический журнал. 2016; 1: 23–28. [Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Terletskaya R.N., Postnikova E.V., Frolova G.S. Questions of veritable morbidity and prevalence of obesity in children and adolescents. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2016; 1: 23–28. (in Russ.)]
17. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Пермякова Е.Ю., Отавина М.Л. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет Северо-Запада РФ и Приуралья. Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология 2018; 3: 55–60. [Lir D.N., Kozlov A.I., Vershubsky G.G., Permiakova E.Yu., Otavina M.L. Overweight and obesity in children 7–17 years old in Northwestern Russia and the Urals. Vestnik Moskovskogo universiteta 2018; 3: 55–60. (In Russ.)] DOI: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060
18. Карпунина Н.С., Туев А.В., Гизатуллина Г.Г. Частота поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди некоторых категорий жителей Пермского края. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(7): 70–73. [Karpunina N.S., Tuev A.V., Gizatullina G.G. Prevalence of behavioral cardiovascular risk factors in Perm Region population. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2011; 10(7): 70–73. (In Russ.)]
19. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Отавина М.Л., Санина Е.Д., Боринская С.А. Факторы риска болезней системы кровообращения в различных группах населения Пермского края. Пермский медицинский журнал 2013; 6(30): 119–127. [Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Otavina M.L., Sanina E.D., Borinskaya S.A. Risk factors for circulatory diseases in different groups of population of Perm territory. Permskii meditsinskii zhurnal 2013; 6(30): 119–127. (In Russ.)]

Поступила: 06.11.20

Received on: 2020.11.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области

Е.И. Кондратьева¹, Е.В. Лошкова², И.Н. Захарова³, Ю.Ф. Шубина¹, Е.К. Жекайте¹, В.С. Никонова¹¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region

E.I. Kondratyeva¹, E.V. Loshkova², I.N. Zakharova³, Yu.F. Shubina¹, E.K. Zhekaite¹, V.S. Nikonova¹¹Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russia;²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Представлены результаты оценки содержания витамина D у детей и подростков до 18 лет ($n=1501$) Москвы и Московской области, средний возраст составил $13,45 \pm 11,76$ года (Me 15,00 года). Оптимальный уровень $25(OH)D_3$ выявлен у каждого пятого (18,7%) ребенка. Недостаточность витамина D наблюдается у каждого третьего обследуемого детской популяции (455 детей, 30,3%). Умеренный дефицит кальцидиола регистрируется почти у каждого второго (673 ребенка, 43,8%). Тяжелый дефицит $25(OH)D_3$ имели 7,2% детей. Низкий уровень $25(OH)D_3$ регистрируется в течение всех сезонов года.

Ключевые слова: дети, взрослые, витамин D, $25(OH)D_3$, дефицит.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Жекайте Е.К., Никонова В.С. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84

The article presents the results of assessing the content of vitamin D in children and adolescents under 18 years old ($n=1501$) in Moscow and the Moscow region, the average age was 13.45 ± 11.76 years (Me 15.00 years). The optimal level of $25(OH)D_3$ was found in every fifth (18.7%) child. Deficiency of vitamin D is observed in every third examined child (455 children, 30.3%). A moderate deficiency of calcidiol is recorded in almost every second child (673 children, 43.8%). 7.2% of children had a severe deficiency of $25(OH)D_3$. Low level of $25(OH)D_3$ is recorded throughout all seasons of the year.

Key words: children, adults, vitamin D, $25(OH)D_3$, deficiency.

For citation: Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Yu.F., Zhekaite E.K., Nikonova V.S. Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 78–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84

Витамин D играет ключевую роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена, особенно в детском возрасте, когда формируется пищевое поведение, иммунитет и происходит накопление костной массы [1–5]. В последние годы продемонстрировано, что витамин D прямо или косвенно регулирует до 1250 генов, оказывая внескелетные эффекты [4]. Исследования свидетельствуют о возможной роли витамина D в патогенезе ряда патологических состояний, включая инфекционные, аллергические и аутоиммунные заболевания [1–5]. Таким образом, дефицит витамина D может влиять не только

на состояние скелетно-мышечной системы, но также и на потенциально широкий спектр острых и хронических состояний.

В настоящее время распространенность дефицита витамина D высока у детей и подростков во всем мире, в том числе в России, о чем свидетельствуют отдельные исследования. Исследование «РОДНИЧОК», результаты которого были опубликованы еще в 2015 г., впервые показало низкую обеспеченность витамином D детей 7 российских регионов [6]. Однако и после принятия национальной программы, посвященной коррекции недостаточ-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кондратьева Елена Ивановна — д.м.н., проф., рук. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-7913-310X e-mail: elenafpk@mail.ru

Никонова Виктория Сергеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова

Жекайте Елена Кястутисовна — науч. сотр. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-5013-3360

Шубина Юлия Федоровна — к.м.н., зав. Централизованной клинко-

диагностической лаборатории Диагностического центра Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-7898-0411

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Лошкова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3043-8674

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

ности витамина D, необходимо накопление сведений о масштабе распространенности его дефицита среди детей и подростков в Российской Федерации с целью популяризации профилактических мер как среди здоровых детей, так и детей, страдающих хроническими заболеваниями [7–15].

Цель исследования: оптимизировать профилактику и раннюю диагностику метаболических нарушений, обусловленных дефицитом витамина D, путем исследования уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ у детей Москвы и Московской области в разные возрастные периоды и сезоны года.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены дети и подростки ($n=1501$) в возрасте до 18 лет. Средний возраст детей составил $13,45 \pm 3,76$ года (Me 15,00 года). Обследованы 761 (50,4%) мальчиков и 740 (49,3%) девочек. Исследование проведено в 2017 г. в 4 сезона года. Распределение детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Для оценки уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ учитывали сезон года, активность инсоляции и количество солнечных дней (табл. 2). В зимнее время года обследованы 335 (22,3%) детей, в весенний сезон – 484 (32,2%) ребенка, в летнее время – 274 (18,3%), осенью – 408 (27,2%).

Концентрацию $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd. (IDS) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instru-

ments, США). За нормальное содержание принимали концентрацию $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл, недостаточность витамина D констатировали при концентрации 20–29 нг/мл, дефицит – при 10–19 нг/мл, выраженный дефицит – при < 10 нг/мл [9, 11].

Данные о продолжительности солнечного сияния (количества солнечных часов в месяце) за период наблюдения получены из архива метеорологической службы (<http://meteoweb.ru/2017/pss2017.php>).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 13. В качестве мер для описания исходной выборки использовали критерии среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), в то время как интерпретацию полученных результатов (не имеющих нормального распределения) выполняли с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: $Q1(25\%)$ и $Q3(75\%)$. В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе детей (табл. 3) уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ составил 24,45 нг/мл (Me 21,67 [14,76; 46,55] нг/мл). У детей младшего возраста содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ было самым высоким и составило 40,55 нг/мл (Me 31,75 [23,40; 46,55] нг/мл), после 4 лет концентрация достоверно ($p_{1-2, 3, 4} < 0,001$) снижалась. Подростки имели самую низкую концентрацию витамина (см. табл. 3).

Таблица 1. Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Table 1. Distribution of the surveyed children by sex and age

Возраст, годы	Всего, n (%)	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)
≤ 3	256 (17,1*)	133 (52,0)	123 (48,0)
4–7	263 (17,5*)	139 (52,9)	124 (47,1)
8–10	219 (14,6*)	113 (51,6)	106 (48,4)
11–18	763 (50,8*)	376 (49,3)	387 (50,7)
Всего дети и подростки	1501	761 (50,4)	740 (49,3)

Примечание. * – число детей данной возрастной группы в общей выборке; *% – число детей данного пола внутри каждой возрастной группы.
Note. * – in brackets is the percentage when dividing groups by gender, *% – percentage by sex within age categories.

Таблица 2. Распределение детей по возрасту и времени года при обследовании

Table 2. Distribution of children by age and season during examination

Параметр	Возраст, годы			
	≤ 3	4–7	8–10	11–18
Всего, n	256	263	219	763
Зима, n (%)	64 (25,0)	58 (22,1)	45 (20,0)	168 (22,0)
Весна, n (%)	74 (30,0)	84 (31,9)	57 (26,0)	269 (35,0)
Лето, n (%)	54 (20,0)	49 (18,6)	49 (22,0)	122 (16,0)
Осень, n (%)	64 (25,0)	72 (27,4)	68 (32,0)	204 (27,0)

Проведенное исследование продемонстрировало, что из 1501 обследованного ребенка тяжелый дефицит витамина D зарегистрирован у 108 (7,2%) детей (табл. 4). Дефицит 25(OH)D₃ обнаружен у 673 детей (43,8%), т.е. фактически у каждого второго ребенка (см. табл. 4). Недостаточное содержание 25(OH)D₃ выявлено у каждого третьего обследованного ребенка — 455 (30,3%). Оптимальное содержание 25(OH)D₃ зарегистрировано у 265 (18,7%) человек детского возраста, т.е. лишь каждый шестой ребенок имеет нормальный уровень 25(OH)D₃ (см. табл. 4). В итоге у 81,3% обследованных детей Москвы и Московской области обнаружен низкий уровень 25(OH)D₃.

Низкий уровень 25(OH)D₃ был выявлен у 45,0% детей младше 3 лет. В возрасте 4–7 лет низкие показатели обеспеченности 25(OH)D₃ зарегистрированы в 83,3% случаев. Среди детей 8–10 лет 89,0% имели разную степень недостаточности 25(OH)D₃. В возрасте 11–18 лет 93,0% подростков имели низкое содержание 25(OH)D₃.

Оценка уровня 25(OH)D₃ в зависимости от количества солнечных часов показала, что в общей группе детей в зимнее время года при крайне низкой продолжительности инсоляции наблюдались минимальные уровни 25(OH)D₃ в крови, соответствующие уме-

ренному дефициту. В весеннее время регистрируется рост продолжительности инсоляции, однако показатели 25(OH)D₃ свидетельствовали о его недостаточности (табл. 5).

В летнее время у детей были выявлены самые высокие уровни 25(OH)D₃, но, несмотря на максимальное количество часов инсоляции, медиана все еще соответствовала его недостаточности (см. рисунок). Осенью снижается продолжительность инсоляции и вместе с ней уровень 25(OH)D₃, не достигнув оптимальных показателей в летнем сезоне, вновь начинает опускаться (см. табл. 5).

В течение всех сезонов года дети младшего возраста имели наиболее высокие уровни 25(OH)D₃ ($p=0,000$), при этом самые высокие показатели были отмечены весной (Me 42,28 нг/мл) и осенью (Me 44,99 нг/мл). В группе детей 4–7-летнего возраста минимальное содержание 25(OH)D₃ в крови зарегистрировано зимой (Me 17,34 нг/мл), максимальное — в летнее время года (Me 27,04 нг/мл). В возрасте 8–11 лет наблюдалась аналогичная ситуация, зимой показатель был самым низким (17,41 нг/мл), а летом повысился до 23,69 нг/мл. Среди подростков самый низкий уровень 25(OH)D₃ (Me 15,32 нг/мл) был обнаружен весной, самый высокий — летом и осенью (Me 21,7 нг/мл; см. рисунок).

Таблица 3. Концентрация 25(OH)D₃ в плазме крови у детей в зависимости от возраста

Table 3. Concentration of 25(OH)D₃ in children depending on age

Возрастные группы, годы	n	M±m	Me [Q1; Q3]	p
≤3 (1)	256	40,55±1,94	31,75 [23,40; 46,55]	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$
4–7 (2)	263	21,74±0,63	20,30 [14,90; 26,70]	$p_{2-3}=0,365$ $p_{2-4}=0,298$
8–10 (3)	219	20,91±0,49	19,80 [16,00; 24,65]	$p_{3-4}=0,214$
11–18 (4)	763	18,30±0,28	16,90 [12,35; 22,20]	—
Всего	1501	24,45±1,15	21,67 [14,76; 46,55]	

Таблица 4. Распределение детей в зависимости от уровня 25(OH)D₃

Table 4. Distribution of children depending on the level of 25(OH)D₃

Возрастная группа, годы	Уровень 25(OH)D ₃ , нг/мл				Всего в возрастной группе
	≤10,00	10,01–20,00	20,01–30,00	>30,00	
≤3 (1)	4 (3,7)	41 (6,1)	69 (15,2)	142 (54,0)	256 (17,1)
4–7 (2)	22 (20,3) $p_{1-2}=0,000$	105 (15,6) $p_{1-2}=0,000$	92 (20,2) $p_{1-2}=0,364$	44 (17,2) $p_{1-2}=0,000$	263 (17,5)
8–10 (3)	7 (6,5) $p_{1-3}=0,786$	106 (15,8) $p_{1-3}=0,854$	83 (18,2) $p_{1-3}=0,415$	23 (7,9) $p_{1-3}=0,000$	219 (14,6)
11–18 (4)	75 (69,5) $p_{1-4}=0,000$	421 (62,5) $p_{1-4}=0,000$	211 (46,4) $p_{1-4}=0,838$	56 (20,9) $p_{1-4}=0,000$	763 (50,8)
Общая группа	108 (7,2)	673 (43,8)	455 (30,3)	265 (18,7)	1501

Примечание. В скобках указан процент детей с данным показателем внутри исследуемой группы.

Note. The % within the group by the degree of calcidiol deficiency is indicated in brackets.

Обсуждение

В течение последних лет во всем мире активно происходит создание клинических рекомендаций и других документов, которые детализируют статус $25(\text{OH})\text{D}_3$, рекомендуют новые подходы к профилактике и лечению его дефицита у людей различного возраста с учетом имеющихся заболеваний [1, 4, 9, 11]. Важным событием для медицинского сообщества в нашей стране явилось принятие Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», которая подчеркивает высокую распространенность нарушений обмена витамина D на всей территории Российской Федерации вне зависимости от продолжительности инсоляции [9]. Кроме того, программа актуализирует профилактические и лечебные подходы к коррекции дефицита витамина D и рекомендует проводить профилактику непрерывно на протяжении всего периода детства до 18 лет [9]. Имея такой документ на террито-

рии страны, мы ожидаем через несколько лет увидеть повышение обеспеченности витамином D в результате улучшения охвата детского населения профилактическими и лечебными мероприятиями [7, 8]. Для этого необходимо продолжать исследования по накоплению данных о статусе $25(\text{OH})\text{D}_3$ у детей и подростков в различных регионах нашей страны с целью своевременной профилактики дефицита витамина D и его восполнения при необходимости [7–9]. Оптимальной концентрацией $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови как лучшего показателя запасов витамина D в организме, признается 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). При профилактике и лечении рекомендуется придерживаться целевого уровня в диапазоне 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [9, 11].

Проведенное нами изучение обеспеченности витамином D детей и подростков московского региона показало, что снижение уровня в крови метаболита витамина D $25(\text{OH})\text{D}_3$ различной степени выраженности наблюдается у 81,3% (1236) детей,

Таблица 5. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови у детей в зависимости от сезона года и длительности инсоляции

Table 5. Level $25(\text{OH})\text{D}_3$ depending on the season of the year and the duration of insolation

Группа	Количество солнечных часов	Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ $M \pm m$	Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ Me [25%; 75%]	<i>p</i>
Зима (1)	90,7	18,11±0,56	19,35 [11,9; 35,24]	$p_{1-2}=0,649$
Весна (2)	569,8	20,55±0,29	21,83 [14,2; 38,19]	$p_{1-3}=0,000$
Лето (3)	775,6	23,17±0,85	27,56 [19,1; 34,8]	$p_{1-4}=0,000$
Осень (4)	224,7	22,21±0,43	25,51 [19,94; 46,6]	$p_{2-3}=0,038$
				$p_{2-4}=0,044$
				$p_{3-4}=0,611$

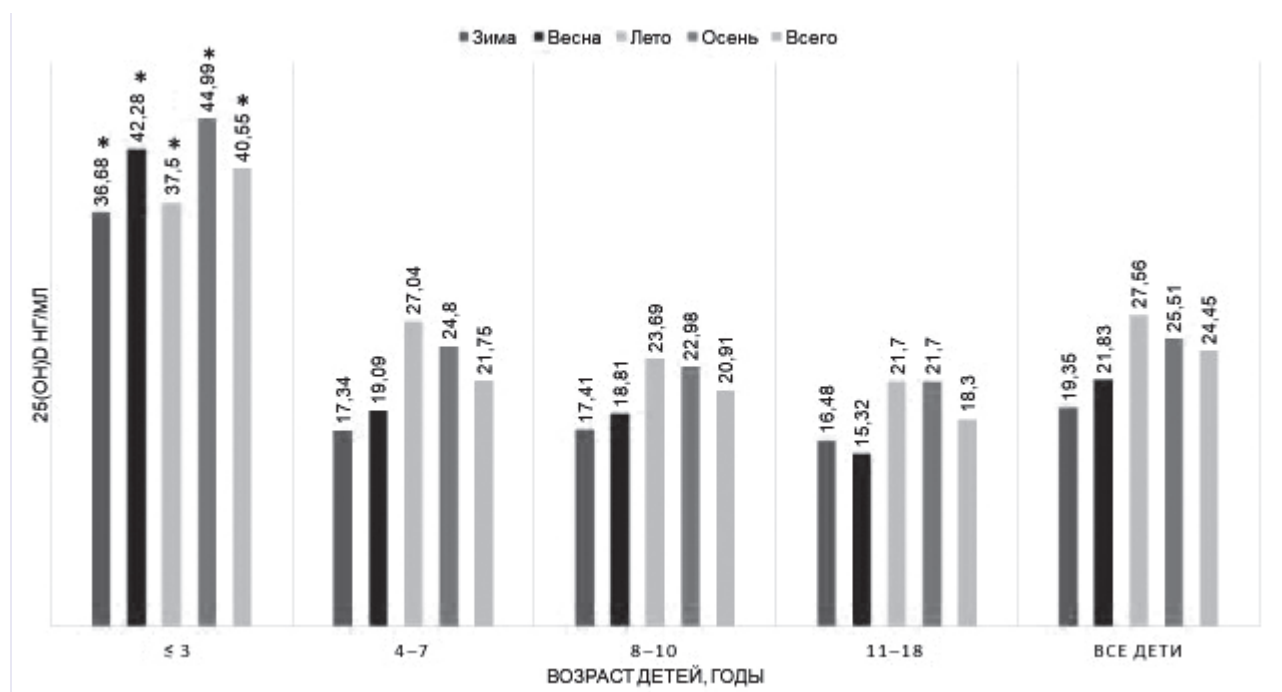


Рисунок. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ (нг/мл, Me) в зависимости от возраста и времени года.

* — $p < 0,01$ при сравнении всех возрастных групп с группой детей младше 3 лет.

Figur. Level $25(\text{OH})\text{D}_3$ (ng/ml, Me) depending on age and season.

* — $p < 0,01$ when comparing all age groups with the group of children under 3 years old.

включенных в исследование (см. табл. 3). Результаты свидетельствуют о низком охвате детского населения профилактическим приемом витамина D. Ранее проведенные исследования показывают, что более 85% родителей не знают о необходимости и пользе приема витамина D при тяжелых заболеваниях у ребенка [14].

Отдельно рассматривая возрастные группы, нужно отметить, что среди детей младшего возраста снижение содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$ наблюдалось реже, чем в других возрастных группах, а 55% детей имели нормальные показатели (см. табл. 3). Это связано прежде всего с активной индивидуальной профилактикой дефицита витамина D, большинство родителей дают витамин D своим детям на протяжении первого года жизни, а затем профилактика в большинстве случаев прекращается.

Аналогичная ситуация описана ведущими педиатрами страны, которые считают, что менее проблемной является категория детей младшего возраста, которые получают профилактическую дозу витамина D в течение первого года жизни [7, 8]. В старших возрастных группах наблюдается значительное снижение доли детей, удовлетворительно обеспеченных витамином D, что объясняется массовым прекращением применения профилактических доз препаратов холекальциферола [7, 8]. Формируется дефицит витамина D, который прогрессирует по мере взросления ребенка. Однако нужно отметить, что на грудном вскармливании без саплиментации витамином D в первые 4 мес жизни нарушение обеспеченности витамином D обнаруживается уже у 67% детей [16]. Важно, что в младшей возрастной группе низкая обеспеченность $25(\text{OH})\text{D}_3$ приходится на один из периодов жизни, характеризующийся максимальной активностью процессов роста, совершенствования иммунной системы, накопления костной массы и др.

Во всем мире существует проблема низкой информированности родителей о роли витамина D в организме, источниках его поступления, последствиях дефицита и организации профилактического приема препаратов витамина D. При этом лишь каждый 4-й ребенок в возрасте до 2 лет получает профилактическую дозу холекальциферола [17]. Большинство взрослых также не осведомлены и не принимают витамин D [18–21].

По нашим данным, в группе детей 4–7-летнего возраста тяжелый дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ регистрируется у 8,3% детей, а низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ становится широко распространенным (83,3%). Следует отметить, что указанный возраст — это период первого физиологического вытяжения, который знаменуется не только быстрыми темпами роста, сменой молочных зубов, но и расширением спектра и частоты IgE-зависимой сенсibilизации, манифестацией аутоиммунных эндокринопатий, диффузных заболеваний соединительной ткани. Для этих групп патологий

показана связь с метаболизмом витамина D и увеличением риска манифестации многих заболеваний при низкой его обеспеченности [1–4, 14].

В отношении подростков и детей старшего возраста нужно отметить, что частота тяжелого и умеренного дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ у них максимальная. Данные нарушения совпадают со временем роста «скачка» и мощных гормональных изменений в организме ребенка, что может иметь различные негативные последствия, например увеличение риска реализации метаболического синдрома, сахарного диабета, увеличение риска канцерогенеза во взрослом возрасте и ряда других патологических состояний [1–5, 19].

Особо следует подчеркнуть, что, несмотря на увеличение продолжительности инсоляции в весеннее и летнее время, медиана уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ соответствует недостаточности в течение трех сезонов года — весной, летом и осенью, а зимой усугубляется до умеренного дефицита (см. рисунок). Таким образом, даже в летнее время дети, проживающие в средней полосе России, нуждаются в приеме профилактических доз витамина D и мониторинге его уровня [7, 8].

Для коррекции дефицита витамина D существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих холекальциферол, но большинство из зарегистрированных на отечественном рынке — биологически активные добавки. Необходимо понимать, что только лекарственное средство имеет зарегистрированные показания «лечение недостаточности и дефицита витамина D». Только лекарственный препарат может назначаться в дозировках, рекомендуемых для восполнения, а также профилактики недостаточности витамина D согласно Национальной Программе [9].

Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов жирорастворимый витамин D должен эффективно всосаться из тонкого кишечника, поступить в кровь. Скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки. Фармакологические и физико-химические исследования показали, что кишечная абсорбция витамина D наиболее полно происходит из растворов так называемых мицелл. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в кишечном транзите под действием природных эмульгаторов — желчных кислот (ЖК) [10]. В случае снижения секреции ЖК (возраст, незрелость ферментной системы, несоблюдение диеты), процесс мицеллообразования затрудняется и, следовательно, снижается усвоение витамина D (в том числе из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов.

Водный мицеллярный раствор холекальциферола (Аквадетрим®) поступает в готовой для всасывания форме, обеспечивает хорошую степень всасывания витамина D в тонком кишечнике с минимальной зависимостью от состава диеты, состояния печени

и биосинтеза ЖК, патологии желудочно–кишечного тракта (мальабсорбция, ферментативная недостаточность поджелудочной железы и т.п.).

Аквадетрим в виде растворимых таблеток также зарегистрирован как лекарственное средство, это удобная форма витамина D для детей и подростков, которую можно растворить как во рту, так и в небольшом количестве воды. Важным преимуществом водных растворов (Аквадетрим®) витамина D является возможность титрации дозы путем изменения количества капель препарата. Это делает растворы применимыми при насыщающих и поддерживающих режимах.

В проведенном исследовании наглядно продемонстрирована важность мониторингирования уровня 25(ОН)D₃ у детей во всех возрастных группах, особенно в зимний период года, и необходимость его коррекции. В связи с накоплением данных о распространенности дефицита витамина D работа над рекомендациями, посвященными оптимизации профилактических и лечебных подходов коррекции уровня витамина D, популяризации его мониторинга среди населения, в том числе в детском возрасте является

важной и должна быть продолжена, вероятно, с максимальной детализацией в зависимости от региона проживания, возраста и сезона года.

Выводы

1. Оптимальный уровень 25(ОН)D₃ выявлен лишь у каждого пятого (18,7%) обследуемого ребенка, проживающего в Москве и Московской области.
2. Недостаточность витамина D (20,01–30,00 нг/мл) наблюдается у 30,3% обследуемых в детской популяции во всех возрастных группах.
3. Умеренный дефицит кальцидиола регистрируется почти у каждого второго ребенка (43,8%), тяжелый дефицит – у 7,2% детей.
4. Среди детей старше 4 лет недостаточность витамина D наблюдается в течение всего года, зимой усугубляясь до дефицита.
5. Круглогодичная саплиментация препаратами витамина D показана всем практически здоровым детям, проживающим в средней полосе России, с рождения и до 18 лет с обязательным периодическим мониторингом уровня в крови 25(ОН)D₃ в периоды активного роста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maretzke F., Bechthold A., Egert S., Ernst J.B., Melo van Lent D., Pilz S. et al. Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskelatal Diseases-An Umbrella Review. *Nutrients* 2020; 12(4): 969. DOI: 10.3390/nu12040969
2. Dang H., Li J., Liu C., Xu F. 25-Hydroxy Vitamin D Deficiency Is Associated With Cardiovascular Sequential Organ Failure Assessment and Pediatric Risk of Mortality III Scores in Critically Ill Children. *Front Pediatr* 2020; 8: 66. DOI: 10.3389/fped.2020.00066
3. Xiao P., Dong H., Li H., Yan Y., Cheng H., Liu J. et al. Adequate 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with various cardiometabolic risk factors in Chinese children, especially obese children. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e000846. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000846
4. Grossman Z., Hadjipanayis A., Stiris T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 2017; 176(6): 829–831
5. Souberbielle J.C., Body J.J., Lappe J.M., Plebani M., Shoenfeld Y., Wang T.J. et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9(11): 709–715
6. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малежская С.И., Вахлова И.В., и др. Результаты многоцентрового когортного исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(1): 62–67. [Zaharova I.N., Mal'cev S.V., Borovik T.E., Jacyk G.V., Maljavskaja S.I., Vahlova I.V. et al. Results of a multicenter cohort study "RODNICHOK" on the study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(1): 62–67. (in Russ.)]
7. Мозжухина М.В., Захарова И.Н. Обеспеченность витамином D детей первых трех лет жизни, проживающих в Москве. *Профилактика и коррекция его недостаточности. Медицинский совет* 2019; 11: 42–49. [Mozzhuhi-na M.V., Zaharova I.N. Vitamin D provision for children in the first three years of life living in Moscow. Prevention and correction of its failure. *Meditsinskii sovet* 2019; 11: 42–49. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-42-49
8. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д., и др. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года. *Практическая медицина* 2017; 5(106): 28–31. [Zaharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'eva E.A., Sugjan N.G., Antonenko N.E., Balashova N.D. et al. Deficiency of vitamin D in children of the city of Moscow, depending on the season of the year. *Prakticheskaya meditsina* 2017; 5(106): 28–31. (in Russ.)]
9. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018; 96. [National program Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction. Union of Pediatricians of Russia [and others]. Moscow: Pediatr, 2018; 96. (in Russ.)]
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронина А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*; 2015 – Педиатрия; 1 (294): 28–35 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronina A.V. Features of the pharmacology of the water-soluble form of vitamin D based on micelles. *Pharmateca*; 2015-Pediatrics; 1 (294) : 28–35 (in Russ.)]
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза МЗ РФ. *Проблемы эндокринологии* 2018; 63(6): 392–426. DOI:10.14341/probl2017636392-426. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Problemy endokrinologii* 2018; 63(6): 392–426. (in Russ.)]
12. Day R.E., Krishnarao R., Sahota P., Christian M.S. We still don't know that our children need vitamin D daily: a study

- of parents' understanding of vitamin D requirements in children aged 0–2 years. BMC Public Health 2019; 19(1): 1119. DOI: 10.1186/s12889-019-7340-x
13. O'Connor C., Glatt D., White L., Revuelta Iniesta R. Knowledge, Attitudes and Perceptions towards Vitamin D in a UK Adult Population: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(11): 2387. DOI:10.3390/ijerph15112387
 14. Tariq A., Khan S.R., Basharat A. Assessment of knowledge, attitudes and practice towards Vitamin D among university students in Pakistan. BMC Public Health 2020; 20(1): 355. DOI: 10.1186/s12889-020-8453-y
 15. Drury R., Rehm A., Johal S., Nadler R. Vitamin D supplementation: we must not fail our children! Medicine (Baltimore) 2015; 94(18): e817
 16. Emmerson A.B., Dockery K.E., Mughal M.Z., Roberts S.A., Tower C.L., Berry J.L. Vitamin D status of White pregnant women and infants at birth and 4 months in North West England: A cohort study. Matern Child Nutr 2018; 14(1): e12453. DOI: 10.1111/mcn.12453
 17. Gnanaraj R., Lionel B.P., Paranjape M., Moses P.D., John J., Geethanjali F.S., Rose W. Vitamin-D deficiency and its association with breast feeding among children at 1 year of age in an urban community in South India. J Family Med Prim Care 2020; 9(3): 1668–1671. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_995_19
 18. Kamboj P., Dwivedi S., Toteja G.S. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward. Indian J Med Res 2018; 148(5): 548–556. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1807_18
 19. Mutua A.M., Mogire R.M., Elliott A.M., Williams T.N., Webb E.L., Abubakar A., Atkinson S.H. Effects of vitamin D deficiency on neurobehavioural outcomes in children: a systematic review. Wellcome Open Res 2020; 5: 28. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15730.2
 20. Zhang H., Li Z., Wei Y., Fu J., Feng Y., Chen D., Xu D. Status and influential factors of vitamin D among children aged 0 to 6 years in a Chinese population. BMC Public Health 2020; 20(1): 429. DOI: 10.1186/s12889-020-08557-0
 21. Li H., Ma J., Huang R., Wen Y., Liu G., Xuan M. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in the pregnant women: an observational study in Shanghai, China. Arch Public Health 2020; 78: 31. DOI: 10.1186/s13690-020-00414-1

Поступила: 10.09.20

Received on: 2020.09.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей

Б.А. Кобринский¹, Н.А. Благодосклонов¹, Н.С. Демикова^{2,3}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Expert system for the diagnosis of hereditary metabolic diseases accompanied by mental disorders in children

В.А. Kobrinskiy¹, N.A. Blagosklonov¹, N.S. Demikova^{2,3}

¹Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Цель исследования. Создание системы компьютерной поддержки принятия решений по долабораторной диагностике наследственных болезней обмена с патологией психической сферы.

Материал и методы. Извлечение знаний для построения интеллектуальной системы осуществлялось из многочисленных литературных источников. Первоначально сформированная база знаний дополнена экспертными оценками для отдельных категорий возрастных групп детей.

Результаты. Экспертами определены модальность, факторы уверенности для сроков манифестации и выраженности признаков для каждой клинической формы в определенные возрастные периоды. В процессе исследования построены модели для комплексной оценки признаков и интегральной оценки заболеваний. Созданный с их использованием алгоритм диагностики включен в базу знаний. На его основе осуществляется сравнение выдвигаемых гипотез. Реализован прототип экспертной диагностической системы на модели мукополисахаридозов, показавший на контрольной выборке из 20 больных эффективность 90%.

Ключевые слова: дети, умственная отсталость, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, долабораторная диагностика, фактор уверенности, коэффициент модальности признака, экспертная диагностическая система, проектирование системы компьютерной поддержки.

Для цитирования: Кобринский Б.А., Благодосклонов Н.А., Демикова Н.С. Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 85–91. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–85–91

Objective. To create a computer support system for pre-laboratory diagnosis of hereditary metabolic diseases with mental pathology. **Material and methods.** The authors used numerous literary sources to extract data for intelligent system. The initially formed database was supplemented by expert assessments for certain categories of age groups of children.

Results. The experts determined the modality, confidence factors for the timing of manifestation and severity of signs for each clinical form at certain age periods. In the course of the study the authors built the models for a comprehensive assessment of signs and an integral assessment of diseases. The diagnostic algorithm is included in the database. It is used to compare the proposed hypotheses. The authors implemented a prototype of an expert diagnostic system based on a mucopolysaccharidosis model, which demonstrated 90% efficiency in a control sample of 20 patients.

Key words: children, mental retardation, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses, pre-laboratory diagnostics, certainty factor, sign modality coefficient, expert diagnostic system, computer-aided design.

For citation: Kobrinskiy B.A., Blagosklonov N.A., Demikova N.S. Expert system for the diagnosis of hereditary metabolic diseases accompanied by mental disorders in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 85–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–85–91

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений ФИЦ Информатика и управление, ORCID: 0000-0002-3459-8851
e-mail: kba_05@mail.ru

Благодосклонов Николай Алексеевич — мл. науч. сотр. отдела систем поддержки принятия клинических решений ФИЦ Информатика и управление, ORCID: 0000-0002-5293-8469

119333 Москва, ул. Вавилова, д. 44, кор. 2

Демикова Наталия Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

По данным Национальной ассоциации США, 3% новорожденных детей впоследствии имеют умственную отсталость, вызванную разными причинами и в значительной части случаев генетическими. Примерно в 20% случаев умственная отсталость обусловлена моногенными заболеваниями с различным характером наследования [1, 2]. В то же время основная причина умственной отсталости остается неизвестной почти у 80% пациентов [3].

Примером заболеваний с нарушением умственного развития служат лизосомные болезни накопления, характеризующиеся ранней задержкой психо-

моторного развития и последующим формированием тяжелых изменений внутренних органов. Нейродегенеративные нарушения, вызванные дефицитом лизосомного фермента, имеют следствием предотвращение деградации и утилизации макромолекул. Этот первичный метаболический дефект определяет каскад вторичных событий. Со временем накопление макромолекул приводит к поражению различных органов и систем организма, включая центральную нервную систему [4].

Для некоторых лизосомных болезней существуют специфические методы лечения [5]. Так, при мукополисахаридозах проводят лечение ферментными препаратами или с применением гемопоэтических стволовых клеток. Этим объясняется необходимость максимально раннего выявления заболеваний. Однако трудности их диагностики определяются наличием латентного периода, постепенным развитием болезни, возрастной динамикой изменений, сходством и перекрыванием клинических проявлений многих лизосомных болезней, а также недостаточным уровнем врачебных знаний клинических признаков этих заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на разработку методов скрининга на мукополисахаридозы [6], проблема дифференциальной диагностики их и других лизосомных болезней остается актуальной во многих странах.

Существенная особенность клинических проявлений лизосомных болезней накопления – нечеткость манифестации и выраженности признаков. Причиной служит неравномерное прогрессивное накопление макромолекул с увеличением возраста. Это объясняет необходимость ориентированности компьютерных диагностических систем на ранний детский возраст. Однако недостатком ранее созданных и используемых в настоящее время систем является проблема позднего обнаружения первых признаков патологии (в младенческом возрасте) и недоучет динамики изменений по мере роста детей [7]. В то же время диагностика редких (орфанных) болезней с использованием экспертных систем на основе анализа фенотипических признаков превышает 80% [8].

Компьютерные системы по диагностике умственной отсталости у детей, ориентированные на наследственные болезни, немногочисленны. Система POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) обеспечивает дифференциальную диагностику многочисленных наследственных болезней, в том числе с умственной отсталостью [9]. В течение многих лет развивается Baraitser–Winter Neurogenetics Database (BWND) [10]. Она содержит более 3000 синдромов у детей и взрослых, при которых затронута центральная и периферическая нервная система. В настоящее время под названием LNDD (London Neurogenetics Database and Dysmorphology) она распространяется в web-версии (<https://www.face2gene.com/lmd-history>) через систему Face2Gene [11].

В BWND возможности поиска расширены за счет учета возраста манифестации неврологических и других клинических признаков, а также нейрорадиологических, электрофизиологических и биохимических данных. Однако использование специальных исследований, которые крайне редко проводятся в младенческом возрасте, приводит к запаздыванию диагностики задержки развития и своевременной нозологической идентификации патологии. Российская система по наследственным болезням обмена была реализована как информационно-диагностическая на основе статистической обработки клинических и лабораторных данных [12].

Следует учитывать, что трудности формирования базы знаний системы для лизосомных болезней накопления определяются нечеткостью и многообразием клинических симптомов, динамикой возрастных изменений [13, 14]. Поэтому основная цель разработки представленной нами экспертной системы заключается в обеспечении компьютерной поддержки решений врача в диагностике редких заболеваний с нарушением умственного развития на долабораторном этапе обследования детей разных возрастных групп.

Цель исследования: создание системы компьютерной поддержки принятия решений по долабораторной диагностике наследственных болезней обмена с патологией психической сферы.

Материал и методы

Материалом для проведения исследования служили 12 типов мукополисахаридозов, ганглиозидозов и муколипидозов, включающих 30 клинических форм. В качестве исходных данных были использованы источники литературы на русском и английском языках, в которых описана клиническая картина этих лизосомных болезней накопления. Проанализированы ($n=101$) монографии, научные публикации и онлайн-базы данных по мукополисахаридозам, ганглиозидозам и муколипидозам. Среди онлайн-информационных источников Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM (<https://omim.org>), Genetic and Rare Diseases Information Center – GARD (<https://rarediseases.info.nih.gov>) и Human Phenotype Ontology – HPO (<https://hpo.jax.org/app>).

Клинические случаи из публикаций были разделены на обучающую и контрольную выборки. Контрольная выборка не использовалась при формировании базы знаний экспертной системы, а была необходима для проведения тестирования.

В целях извлечения знаний из источников литературы использовали комплексный подход, включавший семантический, текстологический и лингвистический методы анализа текстов. Семантический анализ был необходим для оценки смысла текстов. По результатам данного анализа была определена

частота использования терминов. Основные показатели, которые изучались в ходе семантического анализа, возраст проявления признаков, динамика их изменения и частота выявления.

Текстологический анализ применяли для сравнения признаков, использовавшихся в целях диагностики заболеваний. Лингвистический анализ был необходим для изучения различных аспектов заболеваний (этиология, патогенез, клинические проявления). Кроме того, осуществляли соотнесение разноязычных терминов, выявление терминов-метафор и др.

В качестве методов были использованы разработанные ранее в процессе исследования шкалы:

1. Шкала возрастных интервалов, состоящая из четырех периодов: 1-й год жизни, 1–3 года включительно, 4–6 лет включительно, 7 лет и старше.

2. Шкала присутствия признаков, представленная в виде «+» и «–», характеризующих наличие или отсутствие симптома.

3. Шкала уровней проявления признаков представлена пятью лингвистическими оценками: очень слабо выражен, слабо выражен, умеренно выражен, сильно выражен и очень сильно выражен.

4. Шкала частоты выявления признаков включала пять лингвистических градаций, сформулированных на основе частоты выявления признаков в источниках литературы при изучаемой патологии: очень редко (менее 15%), редко (15–30%), сравнительно часто (30–60%), часто (60–80%), очень часто (более 80%).

5. Шкала уровней модальности признака использовалась для определения уровня релевантности признаков и включала 3 уровня лингвистической и числовой характеристик: второстепенные признаки – 2, необходимые признаки – 4, главные признаки – 5.

6. Шкала экспертной оценки времени манифестации признака в интервале $[-1; 1]$ как симметричная функция [15] использовалась для определения того, что признак впервые проявляется в конкретном возрасте. Невозможность манифестации по физиологическим причинам или ввиду особенностей заболевания характеризовалась значением -1 . В то время как 0 означал либо норму, либо завершение реализации проявления признака в предыдущих возрастных группах. Значение в интервале $[0, 1; 1]$ было мерой доверия экспертов к манифестации признака в данном возрасте.

7. Шкала уверенности в выраженности признака применялась для определения уровня доверия экспертов к величине проявления признака в конкретном возрасте и определялась в интервале $[0; 10]$, где 0 означал отсутствие признака, 10 – максимальный уровень проявления.

Шкала возрастных интервалов использовалась когнитологом при извлечении знаний из источников литературы. Шкалы 2–4 применялись на этапе извле-

чения знаний из литературы, шкалы 5–7 – для соответствующих экспертных оценок. Построение диагностической системы на принципах искусственного интеллекта осуществлялось с использованием экспертных знаний.

Результаты

Извлечение и анализ диагностически значимых признаков

Результатом комплексного анализа текстов стало формирование текстологических карт [16] по каждому типу заболевания, а также по отдельным клиническим формам при условии, что между ними имелись существенные фенотипические различия, зафиксированные в различных источниках. Соответствующие шкалы из перечисленных выше использовались при формировании структурированного описания болезней. Дополнительно указывались синонимичные названия признаков, в том числе на разных языках, и ссылки на источники литературы.

Следующим этапом после структурированного представления данных литературы была экспертная оценка модальности признаков и характеристики мер доверия (факторов уверенности) экспертов к манифестации признаков и их выраженности в каждом из 4 возрастных периодов – на первом году жизни детей, в интервале 1–3 лет включительно, в 4–6 лет включительно, в 7 лет и старше. Общая схема процесса извлечения знаний представлена на рис. 1.

Вначале был окончательно сформирован перечень признаков, входящих в клиническую картину заболеваний. Число признаков, выделенных экспертами, составило 22 для мукополисахаридозов, 32 для муколипидозов и 22 для ганглиозидозов. Предварительно на основании знаний экспертов-генетиков были исключены отдельные признаки, не специфичные

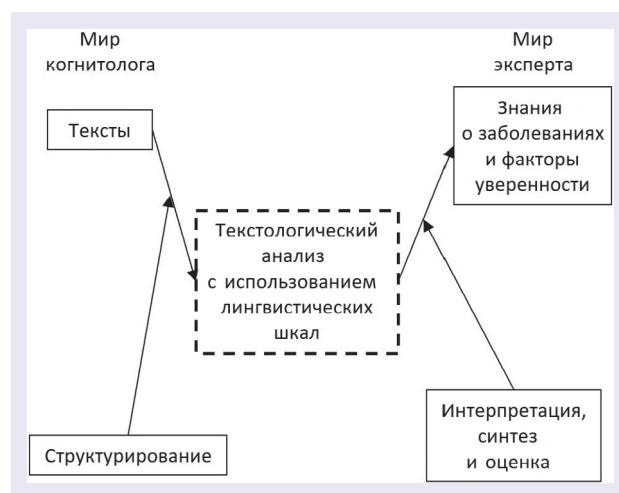


Рис. 1. Схема комплексного извлечения знаний когнитологом — из текстов и от экспертов [16].

Fig. 1. Scheme of complex knowledge extraction by a cognitive scientist — from texts and from an expert [16]

для мукополисахаридозов, ганглиозидозов и муколипидозов. Это объясняется тем, что информация, извлеченная из источников литературы когнитологом, представляла собой описание врачами различных специальностей наблюдавшихся ими больных с лизосомными болезнями. Поэтому наряду с существенными для диагностики симптомами, которые можно считать эталонными проявлениями определенных болезней, имелись второстепенные и случайные признаки.

Результатом этого этапа работы было выделение признаков, релевантных для каждой из исследуемых групп заболеваний. При сужении ряда признаков эксперты руководствовались следующими принципами:

- 1) учет вариации спектра патологических проявлений в клинических формах заболеваний;
- 2) возможность дифференциации заболеваний при нечеткости манифестации признаков и динамики нарастания симптоматики;
- 3) характер фенотипических особенностей в клинической картине больных различных этнических групп, представленных в источниках литературы.

Соответствующие решения экспертов опирались на их личный многолетний опыт наблюдения пациентов с умственными нарушениями при наследственных болезнях и анализ отечественных и зарубежных источников, а также на контакты с коллегами, наблюдавшими пациентов с лизосомными болезнями.

В процессе оценки модальности признаков эксперты использовали подготовленные когнитологом текстологические карты как обобщенное представление о клинической картине. Модальность предполагала три характеристики признаков: главные, необходимые и второстепенные. Они были определены с учетом возрастных групп для каждой клинической формы заболеваний экспертами при участии когнитолога.

Особое внимание было уделено признакам, характеризующим ментальное и моторное развитие детей раннего возраста. У более старших детей оценивался уровень умственной отсталости. Состояние психической сферы — важный дифференциально-диагностический критерий при большинстве лизосомных болезней накопления, позволяющий существенно сузить ряд возможных диагнозов, особенно в раннем возрасте. Так, в возрасте до 4 лет умственная отсталость может обнаруживаться в 5 из 15 клинических форм мукополисахаридозов. При этом в возрасте старше 7 лет умственная отсталость может наблюдаться уже в 12 из 15 клинических форм, хотя в некоторых из них в легкой форме.

Экспертные оценки манифестации и выраженности признаков

Экспертные оценки в виде факторов уверенности [17] использовались в модификации, позволяющей оценить более одной характеристики признаков [18]. В настоящем исследовании для каждого

признака каждой клинической формы заболевания по каждой из 4 возрастных групп эксперты выставляли два фактора уверенности. Фактор уверенности для манифестации показывал меру доверия к проявлению признака в этом возрастном периоде. Фактор уверенности для выраженности признака демонстрировал уровень его проявления. Факторы уверенности в отклонении в психомоторном развитии, а затем в умственной отсталости позволяют оценить вероятность возникновения и тяжести проявления ментальных нарушений в разные возрастные периоды детского возраста при лизосомных болезнях накопления.

Экспертные оценки были даны в виде матрицы «болезни—признаки», представляющей собой таблицу, в которой строки — это симптомы, а столбцы — экспертные оценки в 4 возрастных периодах по каждой из клинических форм заболеваний. Экспертные оценки в матрице включали коэффициент модальности и два фактора уверенности. Для каждого признака оба эксперта выдавали согласованные оценки. Всего экспертами были выставлены 8796 оценок для всех признаков рассматриваемых в настоящем исследовании клинических форм лизосомных болезней накопления.

Модель заболевания

На основе экспертных оценок были построены комплексная модель оценки признака и интегрированная модель заболевания. Комплексная оценка признака P_i является результатом перемножения коэффициента модальности и двух экспертных факторов уверенности. Такой подход позволяет учесть взаимодействие 3 экспертных оценок.

Интегральная оценка заболевания I рассчитывается как сумма комплексных оценок признаков. Рассмотрим два типа интегральных оценок: эталонную и персональную. Эталонная оценка I_e включает сумму всех признаков, для которых были получены экспертные оценки в пределах каждой возрастной группы. Персональная оценка I_p базируется только на тех признаках, которые имеются у пациента.

Экспертная система дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления

Экспертные оценки и модели заболеваний составили базу знаний по диагностике лизосомных болезней накопления.

Процесс формирования гипотез осуществляется на основе сопоставительного анализа персональной и эталонной интегральных оценок. Схема дифференциально-диагностического алгоритма представлена на рис. 2. Описание работы данного алгоритма выглядит следующим образом:

1. Поступают данные о пациенте: возраст и выявленные признаки.
2. Определяется возрастная группа пациента.
3. Для гипотезы каждого заболевания подсчитывается число признаков «за» и «против» в соответствии с выявленными у пациента симптомами.

4. Анализируется число заболеваний, у которых признаки «против» отсутствуют. Если таких заболеваний менее 5, то число допустимых признаков «против» увеличивается на единицу. Затем повторно проверяется число удовлетворяющих данному условию заболеваний. После того как число заболеваний, соответствующих требованиям алгоритма, становится 5 или более, осуществляется переход к следующему шагу.

5. Для каждого из отобранных в базе знаний заболеваний на основе имеющихся у пациента признаков рассчитывается персональная интегрированная оценка заболевания I_p .

6. Для отобранных заболеваний производится определение процента совпадения персональной оценки с эталонной.

7. Рассчитанные проценты для отобранных гипотез заболеваний передаются в решатель для ранжирования гипотез от максимально вероятной к минимально вероятной с последующим выводом списка из 5 возможных заболеваний врачу.

Работа данного алгоритма осуществляется в рамках функционирования компьютерной экспертной системы ГенДиЭС, схематическое изображение которой представлено на рис. 3. Врач вводит информацию о пациенте через интерфейс системы. Данные поступают в рабочую область. Затем информация анализируется в базе знаний системы согласно представленному на рис. 2 алгоритму. Диагнозы с рассчитанными отношениями персональных интегрированных оценок заболевания поступают из базы знаний в блок логического вывода (решатель). В решателе они ранжируются в последовательность от максимально к минимально вероятному диагнозу, а затем диагностические гипотезы (дифференциально-диагностический ряд) выводятся врачу.

Формирование дифференциально-диагностического ряда

В аналогичных зарубежных системах интеллектуальной поддержки принятия решений выдается ряд гипотез, включающий от 3 до 10 диагнозов или полный список по желанию пользователя. В системе, созданной на основе данных ORPHANET, которые хорошо организованы и тщательно курируются медицинскими экспертами, у 60% пациентов правильно идентифицированное по клиническим признакам заболевание при недостаточно полном описании было среди первых десяти диагнозов. Этот процент возрастал до 80% для скорректированных описаний клинической картины [3]. При тестировании прототипа экспертной системы Ada DX [19] верный диагноз среди пяти отобранных вариантов заболевания был в 53,8% случаев, а в качестве наиболее подходящего варианта заболевания — в 37,6%. В представленной в настоящем исследовании экспертной системе ГенДиЭС была реализована цель обеспечить обнаружение верного диагноза среди первых 5 предложенных системой гипотез.

Тестирование системы

Было проведено тестирование представленного в настоящей статье алгоритма сопоставительного анализа с последующим ранжированием отобранных гипотез. Тестирование осуществлялось на примере 20 больных мукополисахаридозами всех четырех

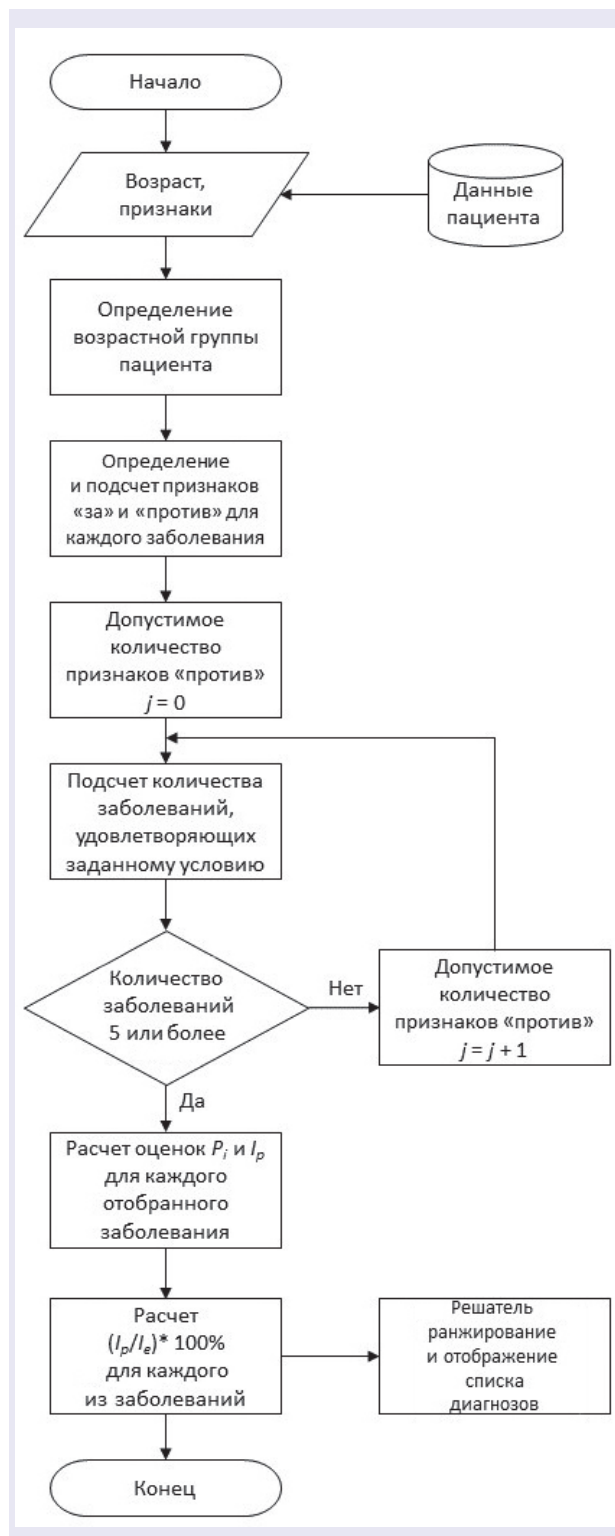


Рис. 2. Алгоритм сопоставительного анализа.
Fig. 2. Comparative analysis algorithm.

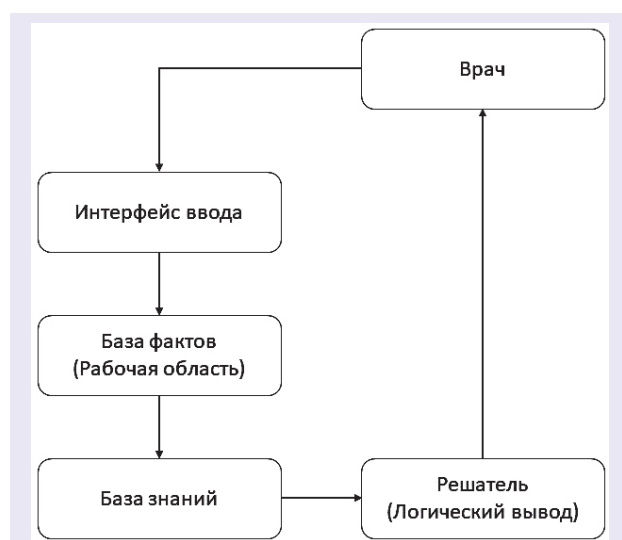


Рис. 3. Схема компьютерной диагностической системы.
Fig. 3. System computer diagnostic scheme.

возрастных групп, начиная с первого месяца жизни. С использованием прототипа системы ГенДиЭС были получены рассчитанные соотношения персональных и эталонных интегрированных оценок I_p к I_e .

Заболевание, подтвержденное в описании случая генетическим тестированием, имелось среди первых 5 выданных диагнозов в 18 случаях. Таким образом, точность диагностики с использованием разрабатываемой системы составила 90%.

В 10 случаях (мукополисахаридозы: I типа (синдром Гурлер), I типа (синдром Гурлер–Шейе), II типа, III типа А, III типа В, III типа С, VI типа, VII типа) у пациентов из тестовой выборки наблюдалась

умственная отсталость разной степени выраженности. Во всех случаях наличия изменений со стороны психической сферы диагноз был поставлен верно.

Заключение

Для построения базы знаний экспертной системы в целях диагностики генетически обусловленных нарушений психического развития у детей были использованы различные подходы инженерии знаний. Извлечены и структурированы знания из научной литературы о группе наследственных болезней обмена в виде текстологических карт. Проведена оценка извлеченных знаний с участием двух экспертов с использованием коэффициента модальности и факторов уверенности манифестации и выраженности признаков. Разработаны модели комплексной оценки признака и интегрированной оценки заболевания. Экспертные оценки и модели позволили сформировать базу знаний прототипа экспертной диагностической системы. В настоящее время реализован прототип экспертной системы ГенДиЭС для дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления. Тестирование прототипа экспертной системы на примере нозологической идентификации клинических форм мукополисахаридозов у детей раннего возраста показало точность диагностики на уровне 90%.

Таким образом, после клинической апробации ГенДиЭС будет создана основа для поддержки диагностических решений педиатров по раннему выявлению нарушений психомоторного развития (умственной отсталости) у детей с наследственными нарушениями обмена на этапе долабораторной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Connor J.M. Genetics of mental handicap. *Curr Obstet Gynaecol* 1993; 3(2): 97–101. DOI: 10.1016/S0957-5847(06)80022-3
2. Stern J. Hereditary and acquired mental retardation. *Princ Med Biol* 2000; 14: 379–436. DOI: 10.1016/S1569-2582(00)80019-7
3. Rauch A., Hoyer J., Guth S., Zweier C., Kraus C., Becker C. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140(19): 2063–2074. DOI: 10.1002/ajmg.a.31416
4. Bellettato C.M., Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(4): 347–362. DOI: 10.1007/s10545-010-9075-9
5. Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 5–11. [Nikolaeva E.A. Value of achievements in genetics in solving the problems of children with developmental disorders. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 5–11. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11
6. Tomatsu S., Fujii T., Fukushi M., Oguma T., Shimada T., Maeda M. et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2013; 110(1–2): 42–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.06.007
7. Kawamoto K., Houlihan C.A., Balas E.A., Lobach D.F. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005; 330(7494): 765–772. DOI: 10.1136/bmj.38398.500764.8F
8. Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Cruz J., Comas J. et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *Peer J* 2016; 4: e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211
9. Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). *J Med Genet* 1991; 28(1): 66–67
10. Baraitser M., Winter R. London Dysmorphology Database, London Neurogenetics Database & Dysmorphology Photo Library on CD-ROM. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. (Windows CD-ROM)
11. Allanson J.E., Cunliffe C., Hoyme H.E., McGaughan J., Muenke M., Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(1): 6–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612
12. Краснополянская К.Д., Евдокименков В.Н., Тишканова С.В. Информационно-поисковая диагностическая система для наследственных болезней обмена веществ. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2000; 5: 11–19.

- [Krasnopol'skaja K.D., Evdokimenkov V.N., Tishkanina S.V. Information retrieval diagnostic system for hereditary metabolic diseases. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk 2000; 5: 11–19. (In Russ.)]
13. Bavisetty S., Grody W.W., Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases: Review of present policies and opportunities for improvement. Rare Dis 2013; 1: e23579. DOI: 10.4161/rdis.23579
14. Кобринский Б.А. Нечеткость в клинической медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах. Врач и информационные технологии 2016; 5: 6–14. [Kobrinskii B.A. Fuzzy in clinical medicine and the need to reflect in expert systems. Vrach i informatsionnye tekhnologii 2016; 5: 6–14. (In Russ.)]
15. Batyrshin I. Towards a general theory of similarity and association measures: similarity, dissimilarity and correlation functions. J Intell Fuzzy Syst 2019; 36(4): 2977–3004. DOI: 10.3233/JIFS-181503
16. Kobrinskii B.A., Blagosklonov N.A. Hybrid approach to knowledge extraction: textual analysis and evaluations of experts. Open Semantic Technologies for Intelligent Systems: Materials of the International Scientific and Technical Conference. Minsk, 2018; 191–194
17. Shortliffe E.H., Buchanan B.G. A Model of Inexact Reasoning in Medicine. Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project. Reading, London, Amsterdam, Sydney: Addison-Wesley Publishing Company, 1984; 233–262
18. Кобринский Б.А. Триединство факторов уверенности в задачах медицинской диагностики. Искусственный интеллект и принятие решений 2018; 2: 62–72. [Kobrinskii B.A. Certainty factor triunity in medical diagnostics tasks. Iskusstvennyi intellekt i prinyatie reshenii 2018; 2: 62–72. (In Russ.)] DOI:10.14357/20718594180205
19. Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. Orph J Rare Dis 2019; 14(1): 69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6

Поступила: 23.10.20

Received on: 2020.10.23

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Системы искусственного интеллекта, извлечение знаний и анализ текстов 2019–2023» (№ 0063-2019-0001).

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Artificial Intelligence Systems, Knowledge Extraction and Text Analysis 2019–2023» (No. 0063-2019-0001).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Влияние детско-родительского эмоционального взаимодействия на сон детей раннего возраста

Е.А. Корабельникова¹, Я.М. Акинкина²

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

²ГБОУ ВПО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

Influence of child-parent emotional interaction on the sleeping of young children

Е.А. Korabelnikova¹, Ya.M. Akinkina²

¹First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow State University of Psychology and Pedagogy, Moscow, Russia

Цель исследования. Анализ взаимосвязи отдельных компонентов детско-родительского эмоционального взаимодействия матерей с первым ребенком раннего возраста с их отношением к реализации родительских задач, связанных со сном ребенка. Предмет предпринятого нами исследования — особенности детско-родительского эмоционального взаимодействия матерей с первым ребенком раннего возраста в контексте организации сна ребенка родителями.

Материал и методы. Комплексный опросник выявления нарушений сна у детей грудного и раннего возраста Е.С. Тарасенко (сокращенный вариант); опросник детско-родительского эмоционального взаимодействия Е.И. Захаровой.

Результаты. Прослеживается взаимосвязь показателя высокой чувствительности к сигналам ребенка и повышенной тревожностью матери. Матери, имеющие низкие показатели по шкале «Преобладающий эмоциональный фон» чаще, чем остальные (87%), имели жалобы по поводу сна их детей. Проблемы с организацией сна ребенка имели матери с низкими или средними показателями по шкале «Ориентация на состояние ребенка при построении взаимодействия».

Заключение. Детско-родительское взаимодействие является важной частью отношений между членами семьи, при этом они носят характер непрерывности, пролонгированности и зависимости от состояния (как физиологического, так и эмоционального) каждого из субъектов данного взаимодействия (в данном случае, матери и ребенка), а само это состояние (в частности, его физические и психологические показатели) напрямую зависят от достаточности и качества сна.

Область применения. Эмоциональное состояние матери и степень включенности могут существенно помочь родителям в организации сна всей семьи при условии дозированного влияния родителя на организацию сна ребенка. Результаты исследования будут полезны специалистам, работающим с семьями и детьми: врачам (педиатрами, неврологами и сомнологами), психологами и консультантами по детскому сну.

Ключевые слова: дети, детско-родительское эмоциональное взаимодействие, сон ребенка, современное родительство.

Для цитирования: Корабельникова Е.А., Акинкина Я.М. Влияние детско-родительского эмоционального взаимодействия на сон детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 92–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-92-100

Objective. To analyze the relationship of individual components of the child-parent emotional interaction between the mothers and the first child of early age with their attitude to the implementation of parental tasks related to the child's sleep.

The subject of the article is the features of the child-parent emotional interaction between the mothers and the first child of early age in the context of the organization of the child's sleep by parents.

Material and methods. A comprehensive questionnaire for sleep disorders in infants and young children by E. S. Tarasenko (contracted version); a questionnaire for child-parent emotional interaction by E. I. Zakharova

Results. There is a relationship between high sensitivity to the signals of the child and the increased anxiety of the mother. Mothers with low scores on the «Prevailing Emotional Background» scale were more likely than others (87%) to have complaints about their children's sleep. Problems with the organization of the child's sleep were experienced by mothers with low or average indicators on the scale of «Orientation to the child's state when building interaction».

Conclusion. Child-parent interaction is an important part of the relationship between family members, and they are characterized by the nature of continuity, prolongation and dependence on the state (both physiological and emotional) of each of the subjects of this interaction (in our case, mother and child), and the condition itself (in particular, physical and psychological indicators) directly depends on the sufficiency and quality of sleep.

Scope of application. The emotional state of the mother and the degree of involvement can significantly help parents in organizing the sleep of the whole family, provided that the parent has a dosed influence on the organization of the child's sleep. The results of the study will be useful for specialists working with the families and children: doctors (pediatricians, neurologists and somnologists), psychologists and consultants on children's sleep.

Key words: children, child-parental emotional interaction, baby sleep, modern parenthood.

For citation: Korabelnikova E.A., Akinkina Ya.M. Influence of child-parent emotional interaction on the sleeping of young children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(2): 92–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-92-100

© Корабельникова Е.А., Акинкина Я.М., 2021

Адрес для корреспонденции: Корабельникова Елена Александровна — д.м.н., проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-4548-0012

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

e-mail: e_korabel@mail.ru

Акинкина Яна Михайловна — аспирант кафедры возрастной психологии им. Л.Ф. Обухова Московской государственного психолого-педагогического университета, ORCID: 0000-0003-1027-6978

127051 Москва, ул. Сretenка, д. 29

Существует множество подходов к изучению структуры детско-родительских отношений, так же, как и множество подходов к описанию особенностей детского сна. О.А. Карабанова приводит следующее определение детско-родительских отношений: *«Детско-родительские отношения — это система межличностных установок, ориентаций, ожиданий в вертикальном направлении по возрастной лестнице: снизу вверх (диада ребенок—родители) и сверху вниз (диада родители—ребенок), определяемых совместной деятельностью и общением между членами семейной группы»* [1]. Детско-родительские отношения нельзя рассматривать как односторонний процесс, так как в нем фигурируют несколько субъектов: ребенок (дети) и родители. При этом образы ребенка/детей (свой и родительский) и образы родителей (опять же свои и ребенка/детей) не совпадают [2].

Не оставляет сомнения то, что сон ребенка невозможно анализировать вне структуры семейных взаимоотношений. Рассмотрение структуры детско-родительских взаимоотношений важно для лучшего понимания способов влияния родителей на организацию сна ребенка.

Компоненты структуры детско-родительских отношений отличаются широтой и многозначностью спектра их описания [3]. В частности, предлагается следующая их систематизация [4]:

1. Мотивационный: личностная зрелость, место родительства в иерархии ценностей, желание взаимодействовать с ребенком, личностный смысл родительства, мотивация к рождению ребенка.

2. Эмоциональный: эмоциональное отношение к ребенку и к своей роли родителя, глубина эмоциональных проявлений, приемлемость широкого спектра эмоциональных реакций (своих и ребенка), выразительность и адекватность экспрессивных средств, степень контроля над эмоциями, уровень тревожности.

3. Когнитивный: общие представления о ребенке, его развитии, воспитании и обучении, готовность адаптироваться к новой ситуации.

4. Поведенческий: сформированность навыков по уходу и воспитанию ребенка, поведенческие намерения по отношению к ребенку.

Изучение детско-родительских отношений особенно необходимо для решения жизненно важных задач, входящих в ежедневную семейную практику, в том числе вопроса сна ребенка, который зависит от эмоционального состояния родителей, способов реализации родительской позиции и взаимоотношений в семье.

Способы влияния взрослого на сон ребенка. Вопросы детско-родительских взаимодействий изучали многие исследователи, которые предлагали рассматривать их различную типологию и критерии анализа [5]. Так, А.С. Спиваковская [6] выделяет такое качество родителя как умение взрослого

изучать, рассматривать и понимать особенности своего ребенка, замечать многие процессы, происходящие внутри психики ребенка.

Эти же особенности важны и в вопросах организации взрослого сна ребенка, поскольку сложно рассматривать сон ребенка как самостоятельный феномен, вырванный из контекста взаимодействия ребенка со взрослым. Г. Эззо и Р. Букнам (1995) отмечают, что ребенок встраивается в структуру семьи и адаптируется к ней, в том числе посредством постепенной отладки своего режима [7]. Авторами вводится понятие «His Majesty The Baby», которое указывает на то, что даже сон семьи в настоящее время во многих семьях подчиняется режиму ребенка. Сложности, возникающие со сном ребенка раннего возраста, состоят, таким образом, и в том, что на ребенка ложится непосильная ответственность за режим семьи в целом. Способность ребенка придерживаться определенного режима становится более или менее стабильной и предсказуемой к 10-му месяцу его жизни, что связано со структуризацией процессов созревания циркадных ритмов.

Сон не является фиксированным и изначально заданным явлением, его структура и характер изменяются в течение всей жизни [8]. Э. Эстивиль [9] описывает варианты поведения родителей, провоцирующие детскую бессонницу, например отсутствие режима у самих родителей, пренебрежение правилами соблюдения гигиены сна. Т. Хогг и М. Блау [10], Х. Карп [11] предлагают «мягкие» методы налаживания сна ребенка, отмечая, что именно взрослый помогает ребенку научиться продлевать свой сон без помощи родителя и спать с минимальным количеством пробуждений. При этом чем младше ребенок, тем больше помощи в организации сна ребенка требуется от родителя. Э. Пэнтли [12] описывает способы постепенного уменьшения родительской помощи ребенку при засыпании, обращая особое внимание на плавную смену паттернов поведения в контексте засыпания ребенка. М. Вайсблут [13] рекомендует родителям внимательно относиться к проявлениям признаков усталости ребенка, чтобы помочь ему вовремя лечь спать, т.е. ответственность за соблюдение норм сна и времени бодрствования ребенка при этом несет родитель. Р. Фербер [14] углубляется в вопросы безопасности сна ребенка, способы организации адекватного возрасту режима и установления «границ дозволенного» в вопросах организации сна ребенка. Дж. МакКенна [15], относящийся к сторонникам совместного сна, пишет, что только родители вправе решать, как именно будет организован сон ребенка.

Анализ литературы, посвященной вопросам детского сна, позволяет утверждать, что многие авторы склонны рассматривать поведенческие особенности организации сна ребенка как сформированные навыки, которые закрепляются посредством интериоризации, следовательно, за навыки засыпания и соб-

ственно сна отвечает значимый для ребенка взрослый, особенно мать. Проблемы взаимоотношений родителей и детей влияют на различные аспекты жизнедеятельности ребенка, в частности на организацию и качество его сна, что определило актуальность предпринятого нами исследования. Принимая во внимание, что именно мать является для ребенка наиболее значимой фигурой, определяющей формирование многих навыков, в том числе навыка засыпания и связанного со сном поведения ребенка, в данном исследовании в опросе принимали участие матери.

Цель исследования: анализ взаимосвязи отдельных компонентов детско-родительского эмоционального взаимодействия матерей с первым ребенком раннего возраста с их отношением к реализации родительских задач, связанных со сном ребенка.

Методы и описание организации исследования

В предпринятом исследовании изучалось отношение к процессам сна ребенка раннего возраста матерей, родивших впервые, в контексте их детско-родительского эмоционального взаимодействия (эмоциональная часть внутренней позиции родителя). Эмоциональная составляющая была выбрана на основании того, что она наименее изучена в контексте организации сна семьи с ребенком раннего возраста. При этом она может поддаваться психологической коррекции в рамках краткосрочной терапии, что и требуется молодым родителям, обратившимся к специалисту с целью скорейшего решения определенных задач (проблем), связанных со сном ребенка. Что же касается описания поведенческой и когнитивной части внутренней позиции родителя, то они могут быть изучены специалистом в ходе простой беседы с родителями, а исследование мотивационной части внутренней позиции родителя является, скорее, определяющим фактором для дальнейшей психокоррекционной работы, как правило, более длительной.

Соответственно целью данного исследования был анализ взаимосвязи отдельных компонентов детско-родительского эмоционального взаимодействия матерей с первым ребенком раннего возраста, с их отношением к реализации родительских задач, связанных со сном ребенка.

В соответствии с целью исследования для ее достижения были предложены следующие методы:

- комплексный опросник выявления нарушений сна у детей грудного и раннего возраста Е.С. Тарасенко (сокращенный вариант);
- опросник детско-родительского эмоционального взаимодействия Е.И. Захаровой.

Изучаемая группа – современные матери первого ребенка раннего возраста, т.е. от рождения до 3 лет ($n=24$). Возраст респондентов колебался от 18 до 36 лет, средний возраст – 27 лет. Исследование проводилось на базе центра поддержки материнства (г. Балашиха).

Результаты исследования изучаемой группы матерей детей раннего возраста по данным опросника Е.С. Тарасенко приведены в табл. 1.

Содержательный анализ ответов на предложенные вопросы выявил следующее. Лишь в 50% случаев (9 из 18 матерей) нарушения сна ребенка родителями воспринимались как реальные проблемы: длительное засыпание (18 детей, при этом время засыпания колеблется от 42 до 138 мин в среднем), частые пробуждения в ночи (19 детей, число пробуждений от 6 до 21), устрашающие сновидения (4 ребенка, наличие устрашающих сновидений у детей от 2 до 3 лет, не чаще 3 раз в неделю), бруксизм (1 ребенок), храп (7 детей, при этом ни одна из опрошенных матерей не обращалась по этому вопросу к педиатру), совместный сон по инициативе ребенка (8 детей, при этом родители выступали против совместного сна). Чаще всего на вопрос о том, есть ли у ребенка проблемы со сном, давался отрицательный ответ, хотя дальнейшие ответы демонстрировали обратное.

Следует отметить, что не все матери адекватно оценивали количество ночных пробуждений ребенка. Не просыпались ночью лишь 3 (12,5%) ребенка из выборки. Среди детей, имеющих несколько пробуждений за ночь, 13 (54%) беспокоили родителей, из них 4 (16%) ребенка имели допустимое в норме количество пробуждений за ночь для их возраста. Напротив, ряд матерей, чьи дети просыпаются ночью чаще, чем им положено по возрасту в норме (5 детей, 21%), воспринимали количество ночных пробуждений ребенка как нормальное, допустимое.

То, что физиологическое состояние ребенка действительно влияет на его сон, считают 6 (23%) из всех опрошенных матерей, 2 матери признают влияние на сон эмоционального состояния родителей.

Их всех матерей 18 (74%) считают нормальной помощь родителя при засыпании ребенка, при этом лишь 3 (12,5%) ребенка из всей выборки могут засыпать самостоятельно.

Ответы самих матерей по поводу качества их сна показывают, что 96% матерей имеют проблемы со сном. Общеизвестны данные о последствиях нарушений сна, в частности снижение концентрации внимания, которая важна для адекватного контроля и соблюдения мер безопасности при взаимодействии с ребенком раннего возраста; потеря аппетита, влияющая на настроение и качество лактации (16 детей, т.е. 67% всей выборки находились на грудном вскармливании), нарушение настроения и самочувствия (22 матери, 92%); снижение производительности труда (в выборке 8 работающих матерей, 33%). Указанные факты могут влиять как на качество выполняемой работы, ведения быта, так и на детско-родительское взаимодействие, не говоря о психофизиологических нарушениях, которые в процессе анкетирования и опроса не оценивались.

Таблица 1. Результаты применения комплексного опросника выявления нарушений сна у детей грудного и раннего возраста
Table 1. The results of using a comprehensive questionnaire of baby sleep disorders detection for mothers of newborns and early-years children

Вопрос	Ответ, абс. число (%)
1. Возраст ребенка	От рождения до года: 13 (54%) От 1 года до 3 лет: 11 (46%)
2. Объективное соответствие нормам сна ребенка	Количество сна в норме: 16 (67%) Наличие недосыпания (согласно нормам сна): 8 (33%)
3. Способ организации сна	Совместный сон: 17 (71%); из них – довольны совместным сном: 9 (37,5%) – не довольны совместным сном: 8 (33%) Раздельный сон: 7 (29%)
4. Наличие проблем со здоровьем ребенка	Есть: 13 (54%) Нет: 11 (46%)
5. Наличие проблем со сном ребенка (объективно, диагноз педиатра/невролога)	Есть: 18 (75%) Нет: 6 (25%)
6. Наличие проблем со сном ребенка (по мнению матерей)	Есть: 9 (37,5%) Нет: 15 (62,5%)
7. Отношение матерей к пробуждениям ребенка в ночи	Пробуждения, как правило, отсутствуют (не чаще 1 раза в неделю): 3 (12,5%) Пробуждения в ночи расцениваются как допустимые: 8 (33%) Негативное отношение к пробуждениям в ночи: 13 (54%)
8. Наличие проблем со сном у матерей (по мнению самих матерей, данные не проверялись)	Общая нехватка сна: 22 (92%) Бессонница: 4 (17%) Пробуждения в ночи: 23 (96%) Длительное засыпание: 21 (87,5%) Дневная сонливость: 19 (79%)
9. Помощь родителей при засыпании	Требуется: 21 (87,5%) Не требуется: 3 (12,5%)

Данные опросника детско-родительского эмоционального взаимодействия приведены в табл. 2 и на рис. 1–3.

Исходя из данных, приведенных в табл. 2, у всех испытуемых выражено стремление к телесному контакту с ребенком, что, возможно, влияет на выбор варианта вскармливания (в большинстве случаев грудное вскармливание). В целом по группе матери были чувствительными к сигналам ребенка (превалировали средний и высокий процент чувствительности). В выборке преобладали отрицательный эмоциональный фон, высокая оценка себя как родителя и радость от взаимодействия с ребенком, даже матерей, чьи дети часто просыпаются ночью. Из дальнейшего опроса становится очевидным, что матери с первым ребенком часто с высокой степенью принятия относятся к беспокойному сну ребенка, связывая это с субъективной нормой (мнением, что «дети, в большинстве своем спят плохо»). У матерей, которые получили средний

и низкий показатели по шкале «умение воздействовать на состояние ребенка», возраст ребенка составляет менее 4 мес. Это можно связать с тем, что эмоциональная привязанность в диаде мать–ребенок в этот период только формируется.

Корреляционный анализ опросников Е.С. Тарасенко и Е.И. Захаровой осуществляли по следующим выбранным нами показателям:

– в опроснике Е.С. Тарасенко: 1) соответствие нормам сна; 2) способ организации сна; 3) наличие действительных проблем со сном; 4) восприятие наличия проблем, связанных со сном, матерями; 5) наличие проблем со сном у матерей; 6) помощь при засыпании;

– в опроснике Е.И. Захаровой: 1) ориентация на состояние ребенка; 2) чувства, возникающие у матери во взаимодействии с ребенком; 3) преобладающий эмоциональный фон; 4) наличие эмоциональной поддержки; 5) безусловное принятие; 6) способность воздействовать на состояние ребенка.

Показатели выбирали исходя из их степени значимости в вопросах организации сна ребенка взрослым. Результаты анализа показали следующее. Уровень выраженности выбранных признаков по всем перечисленным шкалам опросника Е.И. Захаровой

коррелировал (при $p=0,001$) с показателями опросника Е.С. Тарасенко, при этом низкая положительная корреляция ($r=0,27$) наблюдалась между уровнем выраженности выбранных признаков по всем шкалам опросника Е.И. Захаровой с условно проблем-

Таблица 2. Результаты применения опросника детско-родительского эмоционального взаимодействия Е.И. Захаровой
Table 2. Results of Zakharova's questionnaire of child-parental emotional interaction

Показатель	Уровень	Число
А. Блок «Чувствительность» А. «Sensitivity»		
Способность воспринимать состояние ребенка	Низкий уровень	0
	Средний уровень	18
	Высокий уровень	6
Понимание причин состояния	Низкий уровень	0
	Средний уровень	6
	Высокий уровень	18
Способность к сопереживанию	Низкий уровень	1
	Средний уровень	21
	Высокий уровень	2
Б. Блок «Эмоциональное принятие» Б. «Emotional acceptance»		
Чувства, возникающие у матери во взаимодействии с ребенком	Низкий уровень	1
	Средний уровень	5
	Высокий уровень	18
Безусловное принятие	Низкий уровень	0
	Средний уровень	12
	Высокий уровень	12
Отношение к себе как к родителю	Низкий уровень	2
	Средний уровень	5
	Высокий уровень	17
Преобладающий эмоциональный фон взаимодействия	Низкий уровень	12
	Средний уровень	5
	Высокий уровень	7
В. Блок «Поведенческие особенности эмоционального взаимодействия» В. «Behavioral features of emotional interaction»		
Стремление к телесному контакту	Низкий уровень	0
	Средний уровень	0
	Высокий уровень	24
Оказание эмоциональной поддержки	Низкий уровень	0
	Средний уровень	13
	Высокий уровень	11
Ориентация на состояние ребенка при построении взаимодействия	Низкий уровень	5
	Средний уровень	13
	Высокий уровень	6
Умение воздействовать на состояние ребенка	Низкий уровень	2
	Средний уровень	4
	Высокий уровень	18

ной частью выборки (рис. 4, условно проблемная часть выборки обозначена синим цветом), что свидетельствует о взаимосвязи наличия проблем со сном и отношения матери к ним с ее отрицательным эмоциональным фоном, неумением ориентироваться на состояние ребенка (в том числе признаки усталости), нежеланием или невозможностью оказать ребенку эмоциональную поддержку и т.д. Средняя положительная корреляция ($r=0,43$) наблюдалась между уровнем выраженности выбранных признаков по всем шкалам опросника Е.И. Захаровой с условно успешной частью выборки (см. рис. 4, условно успешная часть выборки обозначена красным цветом), что свидетельствует о взаимосвязи хорошего сна и относительной легкости восприятия всех вопросов, связанных со сном ребенка, с чуткостью матери, высокой степенью принятия и внимательностью к ребенку.

В условно проблемную часть выборки мы отнесли матерей с наличием проблем, связанных со сном, как у ребенка, так и у самой матери; матерей, не довольных способом организации сна; матерей, чьи дети спят меньше нормы и требуют помощи родителя при засыпании. Напротив, к условно успешной части выборки мы отнесли матерей, довольных способом организации сна, и матерей, чьи дети спят в соответствии с возрастной нормой и не требуют помощи родителя при засыпании, а также не имеют проблем, связанных со сном.

Всем матерям первого ребенка раннего возраста, участвовавшим в исследовании, были даны следующие **рекомендации**:

– соблюдать гигиену сна (контроль таких факторов, как температура, влажность, световое загряз-

нение, использование гаджетов, употребление чрезмерного количества сахара, поваренной соли, стимуляторов или лекарственных препаратов);

– соблюдать меры безопасности при обустройстве спального места ребенка: как в случае раздельного, так и в случае совместного сна;

– ориентироваться на возрастные нормы сна и бодрствования ребенка [16];

– следить за эмоциональным состоянием – своим и ребенка. В случае возникновения проблем детско-родительского эмоционального взаимодействия матерям первого ребенка раннего возраста, участвовавшим в исследовании, рекомендовалось обратиться к специалистам (психолог, психотерапевт, консультант по детскому сну);

– обращаться за консультацией к врачам и специалистам в вопросах решения проблем, связанных со сном ребенка и собственным сном (сомнолог, психолог, психотерапевт, консультант по детскому сну);

– при укладывании ребенка закреплять адекватные возрасту, состоянию матери и ребенка ассоциации на засыпание и ввести ритуал подготовки ко сну;

– изучать литературу о детском сне (научную и научно-популярную), рекомендованную специалистом.

Обсуждение

Анализ данных литературы на тему детско-родительского эмоционального взаимодействия показывает, что успешность этого взаимодействия большинство авторов основывают на следующих принципах:

– принцип партнерства, подразумевающий учет интересов ребенка, зависящих от его возраста и потребностей;

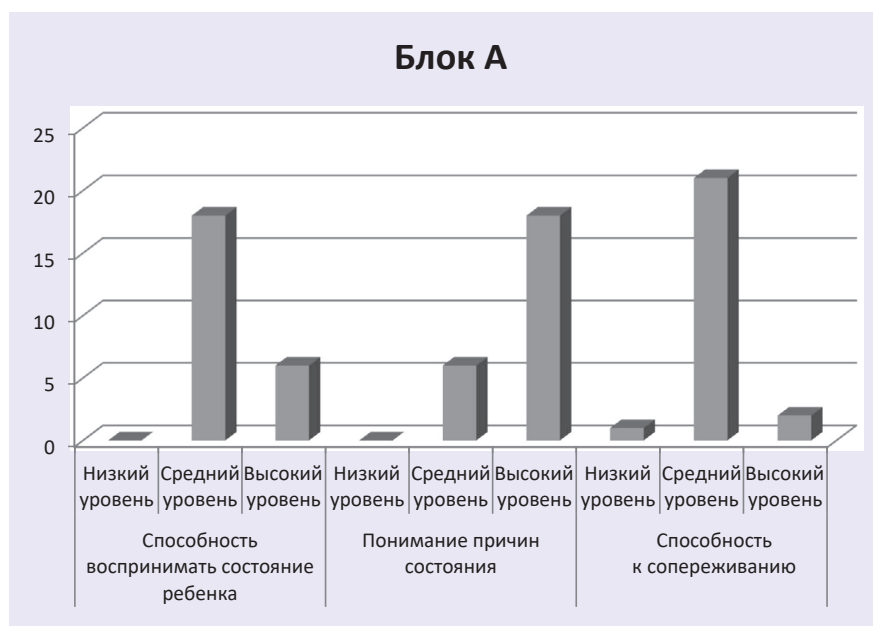


Рис. 1. Показатели блока А «Чувствительность».

Fig. 1. Items of part A «Sensitivity»).

– принцип добровольности, основанный на способности взрослого оставаться в роли ведущего без использования манипуляций и насилия над личностью ребенка;

– принцип честности, предполагающий максимальную степень доверительности в организации взаимоотношений взрослого при минимуме обмана;

– принцип взаимного уважения друг к другу, учитывающий право ребенка на собственное мнение и видение ситуации [1].

Все эти принципы можно перенести и на сферу организации сна ребенка. В частности, важно ориентироваться на возраст и потребности ребенка, организовывая его спальное место, определяя режим ребенка; сводить к минимуму насилие в процессе укладывания, так как сон предполагает процесс расслабления, что невозможно в условиях напряженного контакта с родителями; быть честным, искренним с ребенком, вверяя ему способность заботиться о своем здоровье и здоровье близких, соблюдая гигиену сна; соблюдать принцип взаимного

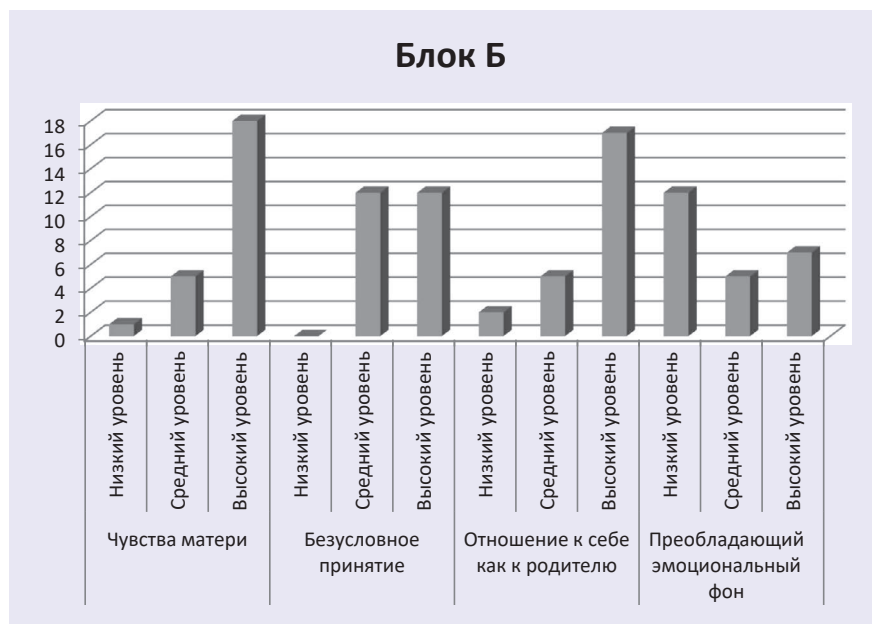


Рис. 2. Показатели блока Б «Эмоциональное принятие».

Fig. 2. Items of part B «Emotional acceptance».

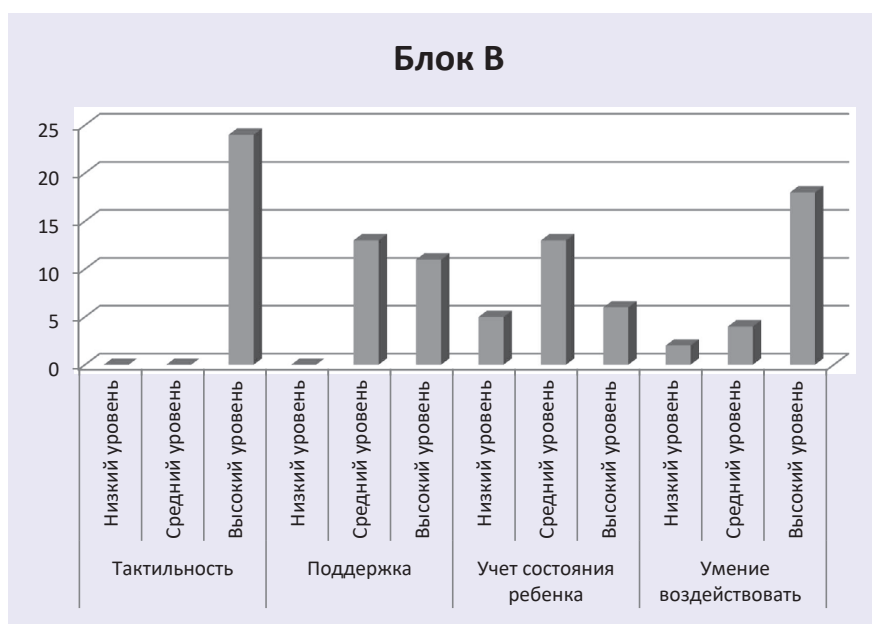


Рис. 3. Показатели блока В «Поведенческие особенности эмоционального взаимодействия».

Fig. 3. Items of part V «Behavioral features of emotional interaction».

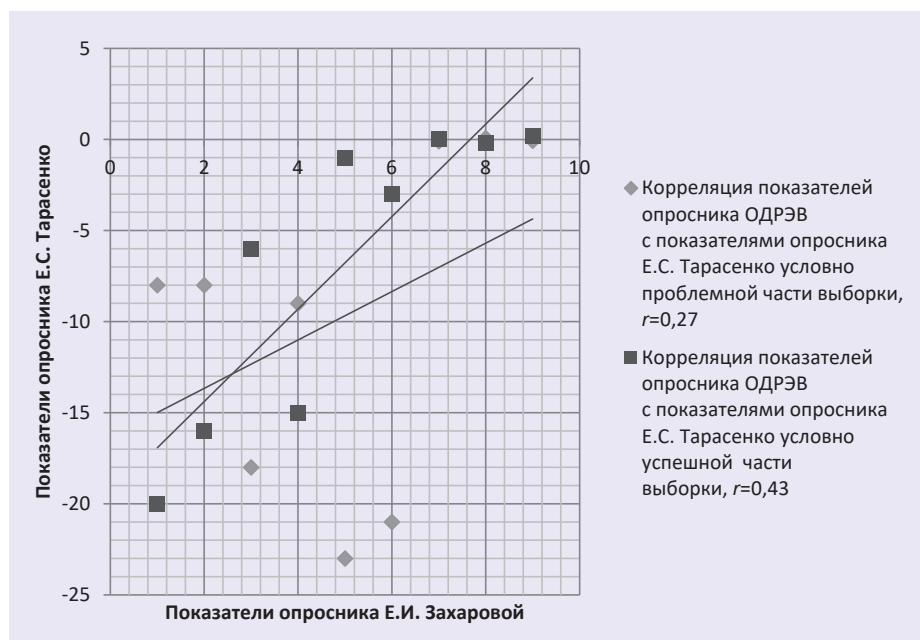


Рис. 4. Корреляция между показателями по шкалам опросника Е.И. Захаровой с показателями опросника Е.С. Тарасенко условно проблемной и условно успешной части выборки. ОДРЭВ – особенности детско-родительского эмоционального взаимодействия.

Fig. 4. Correlation between indicators in all scales of Zakharova's questionnaire and indicators in all scales of Tarasenko's questionnaire for successful and problematic part of sample. ОДРЭВ – features of child-parent emotional interaction.

уважения, чтобы решение задач по организации сна ребенка не превращалось в самоцель (например, «самостоятельное засыпание», жесткое соблюдение норм сна и времени бодрствования ребенка).

Анализ полученных нами результатов выявил ряд фактов, заслуживающих обсуждения.

Прослеживается взаимосвязь показателя высокой чувствительности к сигналам ребенка и повышенной тревожности матери. У матерей, которые упоминали, что спят тревожно и имеют проблемы с собственным сном, также прослеживается высокий уровень оказания эмоциональной поддержки ребенку. Налицо, с одной стороны, эмоциональная включенность матери (при условии адекватного ее количества и качества), что создает благоприятную почву для развития чувства безопасности ребенка, о чем пишет Т. Хогг [10], утверждающая о важности возможностей родителя прислушиваться к проявлениям ребенка, чтобы, в частности, отслеживать признаки усталости малыша. В то же время слишком высокая степень эмоциональной включенности может увеличивать тревожность матери, провоцируя нарушения сна и ухудшение эмоциональной атмосферы семьи.

Матери, имеющие низкие показатели по шкале «Преобладающий эмоциональный фон», чаще, чем остальные (87%), предъявляли жалобы по поводу сна их детей. Ситуация осложнялась тем, что эти матери, как правило, имели проблемы с собственным сном. О феномене депривации сна матерей упоминает К. Асп [17], отмечая негативное влияние недостатка

сна матери на эмоциональный фон взаимодействия с ребенком.

Проблемы с организацией сна ребенка (как правило, поведенческого характера, например сложности с укладыванием ребенка спать, общей организацией режима дня и т.п.) имели матери с низкими или средними показателями по шкале «Ориентация на состояние ребенка при построении взаимодействия». Надо полагать, что данные матери вполне могут справиться с возникающими проблемами сна ребенка лишь путем соблюдения гигиены сна и введения некоторых правил, связанных со сном: соблюдение «мостика» (короткого периода перед сном, который ребенок проводит в максимально спокойной обстановке), и ритуала подготовки ко сну, ориентация на признаки усталости ребенка). Данную закономерность отмечает и Х. Карп [5].

Умение с легкостью укладывать ребенка спать (по словам опрошенных матерей) соотносится с высоким умением воздействовать на состояние ребенка, при этом 74% матерей, со слов которых проблемы со сном у ребенка отсутствуют, укладывали ребенка спать с помощью грудного вскармливания. Оставшиеся 26% матерей детей старше года, не находящихся на грудном вскармливании, отзывались о своих детях как о «режимных», «спокойных», «любящих правила». Т. Хогг пишет о небольшом проценте (максимум 1/3) «режимных» детей в общей популяции [10].

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что эмоциональное состояние матери,

степень включенности и способность прислушиваться к сигналам ребенка может существенно помочь родителям в организации сна всей семьи при условии дозированного влияния родителя на организацию сна ребенка.

Детско-родительское взаимодействие является важной частью отношений между членами семьи в целом, эти отношения носят характер непрерывно-

сти, пролонгированности и зависимости от состояния (как физиологического, так и эмоционального) каждого из субъектов данных взаимодействий (в данном случае, речь идет о матери и ребенке). А само это состояние (и, в частности, его физические и психологические показатели) напрямую зависит от достаточности и качества сна.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Карabanova O.A.* Психология семейных отношений и основы семейного консультирования. М.: Гардарики, 2005; 320. [*Karabanova O.A.* Psychology of family relationship and basics of family consulting. Moscow: Gardariki, 2005; 320. (In Russ.)]
2. *Поливанова К.Н.* Современное родительство как предмет исследования [Электронный ресурс]. Психологическая наука и образование PSYEDU.ru. 2015; 3: 1–11. [*Polivanova K.N.* Modern parenthood as a subject of research [Internet resource]. Psychological science and education PSYEDU.ru. 2015; 7(3): 1–11. (in Russ.)] URL: psyedu.ru/journal/2015/3/Polivanova.phtml. Ссылка активна на 25.03.2020
3. *Васильева Е.Н.* Ролевая структура детско-родительских отношений. Нижний Новгород, 2015. [*Vasil'eva E.N.* Role structure of child-parental interaction. Nizhnii Novgorod, 2015. (in Russ.)] URL: publications.hse.ru/mirror/pubs/share/folder/33me4wss65/direct/175636392. Ссылка активна на 25.03.2020
4. *Филиппова Г.Г., Абдуллина С.А.* Формирование внутренней позиции родителя в онтогенезе [Электронный ресурс]. Психологическая наука и образование PSYEDU.ru. 2016; 8(4): 142–152. [*Filippova G.G., Abdullina S.A.* Forming of an inner parental position in his ontogenesis [Internet resource]. Psychological science and education PSYEDU.ru. 2016; 8(4): 142–152. (In Russ.)] URL: psyjournals.ru/files/84428/psyedu_2016_n4_Filippova.pdf. Ссылка активна на 25.03.2020
5. *Ланцбург М.Е.* Программа работы с семьей в период ожидания ребенка и его раннего детства в условиях дошкольных образовательных учреждений. Воспитание и развитие детей раннего возраста. Материалы Российской конференции. М.: Минобраз РФ, 2001; 268. [*Lantsburg M.E.* Practice program of working with a family in expectation of a child and his early childhood in conditions of preschool educational institution. Bringing up and development of a child in his early years. Mat. Of Russ. Conference. Moscow: Minobraz RF, 2001; 268. (In Russ.)]
6. *Спиваковская А.С.* Нарушение игровой деятельности. М.: Изд. МГУ, 1980; 304. [*Spivakovskaya A.S.* Disorder of game activity. Moscow: MGU, 1980; 304. (in Russ.)]
7. *Эззо Г., Букнам Р.* Как научить младенца спать всю ночь. М.: Посох, 2011; 287. [*Ezzo G., Buknam R.* How to teach a newborn to sleep all night long. Moscow: Posoh, 2011; 287. (In Russ.)]
8. *Корabel'nikova E.A.* Детский сон. Зеркало развития ребенка. М.: Владос, 2009; 400. [*Korabel'nikova E.A.* Sleep of a child. A mirror of a child development. Moscow: Vlados, 2009; 400. (in Russ.)]
9. *Эстивиль Э.* Как научить ребенка спать? М.: Издательство «Э», 2017; 224. [*Estivil E.* How to teach a child to sleep? Moscow: Izdatel'stvo «E», 2017; 224. (In Russ.)]
10. *Хогг Т., Блау М.* Чего хочет ваш малыш? Учимся понимать новорожденного, когда он плачет. М.: Альпина Паблишер, 2020; 482. [*Hogg T., Blau M.* What does your baby want? Learning to understand a newborn while crying. Moscow: Alpina Publisher, 2020; 482. (In Russ.)]
11. *Карп Х.* Детский сон. Простые решения для родителей. М.: Альпина-нон-фикшн, 2016; 452. [*Karp H.* Sleep of a child. Easy decisions for parents. Moscow: Alpina non-fiction, 2016; 452. (In Russ.)]
12. *Пэнтли Э.* Как уложить ребенка спать без слез. М.: Потпурри, 2014; 240. [*Pantley E.* How to put a child into bed without tears. Moscow: Potpourri, 2014; 240. (In Russ.)]
13. *Вайсблут М.* Здоровый сон – счастливый ребенок. М.: Альпина-нон-фикшн, 2018; 613. [*Vaisblut M.* Healthy sleep equals a healthy child. Moscow: Alpina non-fiction, 2018; 613. (in Russ.)]
14. *Фербер Р.* Сон ребенка. Решение всех проблем. М.: Альпина-нон-фикшн, 2016; 494. [*Ferber R.* Sleep of a child. A decision of all problems. Alpina non-fiction, 2016; 494 (in Russ.)]
15. *МакКенна Дж.* Совместный сон с ребенком. Руководство для родителей. М.: Ресурс, 2012; 144. [*MacCenna J.* Co-sleep with a child. A guide for parents. Moscow: Resurse, 2012; 144. (In Russ.)]
16. Детский центр сна и развития BABYSLEEP. [Centre of Baby Sleep and Development (In Russ.)] URL: baby-sleep.ru/articles/86-skolko-dolzhen-spat-rebenok. Ссылка активна на 25.03.2020
17. *Асп К.* Are You a Sleep-Deprived Mom? Symptoms, Effects and Tips for Sleep Deprivation. CRT, RPSGT. 2020. URL: sleepresolutions.com/blog/sleep-deprived-mom-symptoms-effects-tips-for-sleep-deprivation-sleep-deprived-dad. Ссылка активна на 25.03.2020

Поступила: 02.06.20

Received on: 2020.06.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса—Данло

Л.А. Троицкая^{1,2}, К.Л. Суркова³, А.Н. Семьякина⁴, Е.А. Николаева⁴

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

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

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Emotional and personal characteristics of adolescents with Ehlers—Danlos syndrome

L.A. Troitskaya^{1,2}, K.L. Surkova³, A.N. Semyachkina⁴, E.A. Nikolaeva⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Scientific and Practical Center for Children's Psychoneurology, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Наследственные болезни соединительной ткани относятся к распространенным патологическим состояниям. Исследования, посвященные синдрому Элерса—Данло, в большинстве случаев касаются клинических проявлений заболевания. Недостаточная освещенность особенностей эмоциональной, личностной, поведенческой сферы у детей данной категории создает необходимость выполнения целенаправленных психологических исследований.

Цель исследования. Изучение особенностей эмоционально-личностной сферы у подростков 12–18 лет с синдромом Элерса—Данло.

Характеристика детей и методы исследования. В исследовании принимали участие 24 мальчика и 22 девочки в возрасте от 12 до 18 лет с синдромом Элерса—Данло. В исследовании использовались разнонаправленные методы диагностики эмоциональной, личностной и поведенческой сферы.

Результаты. Установлено, что эмоциональные особенности подростков с синдромом Элерса—Данло проявляются в форме депрессивных, тревожных состояний, которые связаны с фрустрированными потребностями в самоутверждении. Исследование выявило неоднородность и своеобразие картины эмоционально-личностных особенностей пациентов. Согласно результатам нашего исследования степень осознания подростком своих индивидуальных особенностей влияет на личностное развитие в целом.

Ключевые слова: подростки, синдром Элерса—Данло, эмоции, личность, поведение.

Для цитирования: Троицкая Л.А., Суркова К.Л., Семьякина А.Н., Николаева Е.А. Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса—Данло. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 101–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104

Hereditary connective tissue diseases are among the most common genetic syndromes. In most cases the studies of children with Ehlers—Danlos syndrome are devoted to the clinical manifestations of the disease. Insufficient information on the features of emotional, personal, and behavioral spheres in this category of children creates the need to perform targeted psychological research.

Objective. To study the features of the emotional and personal sphere in adolescents with Ehlers—Danlos syndrome of 12–16 years old. **Material and methods.** The study involved 24 boys and 22 girls from 12 to 18 years old with a clinical diagnosis of Ehlers—Danlos syndrome. The study used multidirectional diagnostic methods of emotional, personal and behavioral spheres.

Results. The emotional features of adolescents with Ehlers—Danlos syndrome are manifested in the form of depressive, anxiety states, which are associated with frustrated needs for self-affirmation. The study revealed the heterogeneity and originality of the picture of emotional and personal characteristics of patients with Ehlers—Danlos syndrome. The degree of awareness of the individual characteristics of a teenager affects the personal development of the child as a whole.

Key words: adolescents, Ehlers—Danlos syndrome, emotions, personality, behavior.

For citation: Troitskaya L.A., Surkova K.L., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A. Emotional and personal characteristics of adolescents with Ehlers—Danlos syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 101–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104

В последнее десятилетие пациенты с наследственными синдромами и нарушениями психиче-

ского развития привлекают внимание специалистов в области человекознания. Растущий интерес к детям

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Троицкая Любовь Анатольевна — д.псих.н., проф. кафедры клинической психологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ст. науч. сотр. Научно-практического центра детской психоневрологии e-mail: t-luba@mail.ru

117997 Москва ул. Островитянова, д. 1

Суркова Каролина Леонидовна — логопед консультативно диагностического центра Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

с генетическими синдромами отражает наметившуюся прогрессивную гуманистическую реформацию взглядов на систему помощи больному ребенку. Несмотря на значительное число научных изысканий, посвященных генетическим заболеваниям, мало изучен эмоционально-личностный аспект у больных с синдромом Элерса—Данло, составляющих существенную когорту пациентов специализированного педиатрического стационара [1].

Синдром Элерса—Данло представляет собой гетерогенную группу моногенных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся ауто-сомно-доминантным или ауто-сомно-рецессивным типом наследования [2–4]. В основе большинства типов синдрома лежит аномальное формирование коллагеновых структур в различных системах организма, что проявляется нарушениями кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, органа зрения. Генерализованность клинических проявлений при синдроме Элерса—Данло обусловлена тем, что элементы пораженной соединительной ткани содержатся практически во всех тканях и системах организма.

К основным клиническим признакам синдрома относятся следующие [2, 4, 5]:

- гиперрастяжимость кожи и слизистых оболочек, их легкая ранимость с медленным заживлением и образованием атрофических («папиросных») или келоидных рубцов;
- гиперподвижность суставов, часто сопровождающаяся вывихами;
- хрупкость кровеносных сосудов, ведущая к экхимозам, гематомам после минимальной травматизации, варикозному расширению вен, а также разрыву сосудов крупного и среднего калибра.

Изменения скелета при синдроме Элерса—Данло включают деформацию (воронкообразную, килевидную) грудной клетки, кифосколиоз I–IV степени, плоскостопие. Легкая ранимость тканей может приводить к разрыву полых органов (кишечника, матки, мочевого пузыря), глазного яблока, роговицы, спонтанному пневмотораксу.

Поражение нервной системы не рассматривается как одно из основных проявлений синдрома Элерса—Данло. Тем не менее обращает внимание, что у больных нередко возникает нервно-мышечная симптоматика: утомляемость, боли в мышцах, мышечная слабость, парестезии [6, 7]. Когнитивное развитие детей в большинстве случаев соответствует возрасту. Однако результаты наблюдения за больными демонстрируют повышенную распространенность эпилепсии, аутистических проявлений, депрессии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Природа и особенности указанных нарушений остаются неясными. Авторы предполагают, что эти расстройства обусловлены участием коллагеновых

структур в процессах миграции нейронов и дифференцировки нервной ткани [8–10].

Цель исследования: изучение особенностей эмоционально-личностной сферы у подростков с синдромом Элерса—Данло.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование эмоционально-личностной сферы детей с синдромом Элерса—Данло проводилось на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. В исследовании принимали участие 24 мальчика и 22 девочки в возрасте от 12 до 18 лет с клиническим диагнозом синдром Элерса—Данло, без сопутствующих заболеваний. Когнитивное развитие подростков соответствовало возрасту. Законные представители детей, участвующих в исследовании, проинформированы о ходе исследования и полученных результатах. Получено письменное добровольное согласие от законных представителей на участие в исследовании детей.

В исследовании использовали разнонаправленные методы диагностики эмоциональной, личностной и поведенческой сферы. Цветовой тест М. Люшера [11] применяли для определения жизненной ситуации ребенка. Использование опросников Г.Ю. Айзенка «Самооценка психических состояний» и «Методики диагностики темперамента» позволило исследовать такие психические состояния, как тревожность, фрустрация, агрессия, ригидность [11].

Рисованный апперцептивный тест (РАТ) [11] применяли для изучения личностных проблем подростка. С помощью механизмов идентификации и проекции, выявлялись глубинные переживания детей, определялось наличие внутреннего конфликта или нарушения межличностных отношений, которые влияют на поведение ребенка подросткового возраста. В качестве проективного личностного теста использовали модифицированный С.Н. Собчик вариант теста Л. Сонди «Метод портретных выборов» [11], который показывал характеристику индивидуально-личностных особенностей с учетом векторов влечения подростка.

Результаты

Обобщенный анализ результатов исследования эмоционально-личностной сферы подростков с синдромом Элерса—Данло представлен в таблице. По итогам исследования типов личности было установлено, что 27 пациентов являются экстравертами. В их поведении преобладали импульсивность, стремление к доминированию над собеседником. В межличностном общении со взрослыми и противоположным полом у подростков наблюдалось стремительное желание понравиться собеседнику. Интровертный тип личности диагностирован у 19 подростков; он характеризовался смешанностью эмоциональных реакций.

Депрессивные состояния, связанные с чувством одиночества, непонимания окружающими, отсут-

ствием близких внутрисемейных отношений и чувства безопасности, испытывал 41 пациент. Потребность в самоутверждении у 38 подростков проявлялась стремлением к эмансипации, демонстративным поведением, желанием эпатировать. Тревожные состояния у 37 подростков, характеризовались беспокойством, неуверенностью, застенчивостью, страхом совершить ошибку, быть высмеянным сверстниками. Фрустрированность у 34 пациентов проявлялась в болезненном переживании конфликтных ситуаций и мелких неудач, следствием которых было формирование стремления к самоограничению. У 34 подростков диагностировался высокий уровень самооценки, который характеризовался манией величия, высокомерностью и убежденностью в своей уникальности.

Стремление соответствовать интересам группы у 33 исследованных подростков вызвано естественной социализацией детей в условиях общеобразовательных учреждений. Потребность в близких отношениях с противоположным полом испытывали 26 подростков, среди которых 7 девочек признались в наличии полового влечения к мужскому полу.

Эмоциональная ригидность у 21 подростка проявлялась возбудимостью, упрямством, негибкостью, застреванием эмоций. Самодеструктивное поведение в виде мазохистических черт проявлялось у 21 пациента. Такое поведение обусловлено защитными механизмами личности, формирующимися как способ реагирования на раздражители окружающей среды. Эмоциональная стабильность диагностировалась только у 5 пациентов.

Состояние агрессии в виде раздражения, гнева испытывали немногие подростки; у 4 из них форма агрессии была обращена на себя и проявлялась самопожертвованием, преданностью и покорностью. У 9 больных наблюдалась готовность к взрыву жестких эмоций, проявляющихся мстительностью, злопамятностью, озлобленностью.

Обсуждение

Эмоциональные особенности подростков с синдромом Элерса–Данло проявлялись в форме депрессивных состояний, включающих чувство одиночества, печали, утраты мотивации. Развитие тревожных состояний у пациентов было обусловлено фрустрированными потребностями в самоутверждении, в ощущении собственной значимости, признании и одобрении, в стремлении нравиться. Страх перед телесными повреждениями возрастал к 14 годам, дети испытывали тревожность в отношении конкретных ситуаций.

Распространенным типом личности среди подростков с синдромом Элерса–Данло была экстраверсия умеренной степени выраженности. У 2/3 подростков с экстраверсией наблюдались высокомерие, мания величия, повышенная эмоциональность, порывы к самовосхищению. Интровертный тип личности характеризовался прилипанием к объекту привязан-

Таблица. Наиболее выраженные эмоционально-личностные реакции у подростков с синдромом Элерса–Данло (n=46)
Table. The most pronounced emotional and personal reactions in adolescents with Ehlers–Danlo syndrome (n=46)

Показатель	Число пациентов
Тревожность	37
Фрустрация	34
Агрессия	7
Ригидность	21
Экстраверсия	27
Интроверсия	19
Эмоциональная стабильность	5
Депрессивное состояние	41
Потребность в самоутверждении	38
Потребность в понимании и безопасности	39
Потребность в близких отношениях с противоположным полом	26
Потребность в причастности к интересам референтной группы	33
Мазохизм	21
Экзгибиционизм	17
Стремление к самоограничению	36
Высокомерность, мания величия	34

ности и страхом потерять его. Высокие показатели по шкале лжи среди исследованных подростков были обусловлены внутренней неуверенностью, потребностью нравиться противоположному полу.

В исследовании М.А. Романовой эмоциональная сфера детей с синдромом Элерса–Данло характеризовалась наличием ситуативной и личностной тревожности, диагностировалась самооценка среднего уровня, наблюдались различные виды страхов и фобий [12]. Как и в нашей работе, указанным автором были определены особенности формирования личностной сферы у данной категории больных – наличие тревожно-депрессивных состояний, фрустрированного отношения к физическим проявлениям своего заболевания.

Заключение

Проведенное исследование эмоционально-личностной сферы больных с наследственным синдромом Элерса–Данло выявило неоднородность и своеобразие картины эмоционально-личностных особенностей. Обследованные подростки обучались по программе массовой школы, имели достаточно высокий уровень интеллекта и могли адекватно оценить недостатки и особенности своего внешнего вида, обусловленного данным генетического заболевания.

В период полового созревания у подростков с синдромом Элерса–Данло происходило осознание

своего заболевания и его влияния на внешние физические данные, что оказывало сильное воздействие на эмоциональную сферу. Предрасположенность к развитию депрессивных состояний является специфическим отражением восприятия себя во внешнем мире, в субъективном отношении подростка к окружающей действительности. Степень осознания больным своих особенностей влияет на проявления и выражение отдельных эмоций. Эти пере-

живания обуславливают изменения в личностном развитии подростка с синдромом Элерса–Данло. Очень важно оказать грамотную психологическую поддержку такому ребенку в период осознания им особенностей своего дефекта. Адекватное осознание себя, своих возможностей, своего положения в коллективе и семье поможет подростку преодолеть недооценку или переоценку собственной личности в кризисных ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева Е.А., Боченков С.В., Данцев И.С., Курамагомедова Р.Г., Блохина М.А., Забродина А.Р., Харабадзе М.Н. Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(5): 21–26. [Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Dantsev I.S., Kuramagomedova R.G., Blokhina M.A., Zabrodina A.R., Kharabadze M.N. The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(5): 21–26. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-21-26
2. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
3. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимова И.Л., Антонова Н.С., Николаева Е.А. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского (Приложение) 2014; 93(5): 1–40. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N., Alimova I.L., Antonova N.S., Nikolaeva E.A. et al. Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms, management tactics. The Russian draft recommendations. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Suppl) 2014; 93(5): 1–40. (in Russ.)]
4. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(1): . [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome, difficulties in identifying disease types and approaches to pathogenetic treatment. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2021; 66(1). (in Russ.)]
5. Demmler J.C., Atkinson M.D., Reinhold E.J., Choy E., Lyons R.A., Brophy S.T. Diagnosed prevalence of Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case–control comparison. BMJ Open 2019; 9(11): e031365. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031365
6. Savasta S., Merli P., Ruggieri M., Bianchi L., Sparta M.V. Ehlers–Danlos syndrome and neurological features: a review. Childs Nerv Syst 2011; 27(3): 365–371. DOI: 10.1007/s00381-010-1256-1
7. Castori M., Voermans N.C. Neurological manifestations of Ehlers–Danlos syndrome(s): A review. Iran J Neurol 2014; 13(4): 190–208
8. Cederlöf M., Larsson H., Lichtenstein P., Almqvist C., Serlachius E., Ludvigsson J.F. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. BMC Psychiatry 2016; 16: 207. DOI: 10.1186/s12888-016-0922-6
9. Kim S.T., Brinjikji W., Lanzino G., Kallmes D.F. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: a review. Interv Neuroradiol 2016; 22(6): 624–637. DOI: 10.1177/1591019916659262
10. Cortini F., Villa C. Ehlers–Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. Seizure. 2018; 57: 1–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.02.013
11. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. М.: Бахрах-М, 2011; 245. [Rai-gorodskii D.Ya. Practical psychodiagnostics. Methods and tests. Moscow: Bahrakh-M, 2011; 245. (in Russ.)]
12. Романова М.А. Особенности когнитивной и эмоционально-личностной сферы детей с синдромом Элерса–Данло, синдромом Марфана и несовершенным остеогенезом. Проблемы современного педагогического образования 2016; 52(3): 372–383. [Romanova M.A. Features of the cognitive and emotional-personal sphere of children with Ehlers–Danlos syndrome, Marfan's syndrome and osteogenesis imperfecta. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya 2016; 52(3): 372–383. (in Russ.)]

Поступила: 01.10.20

Received on: 2020.11.01

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе

А.С. Уланова^{1,2}, Н.А. Григорьева^{1,2}, И.А. Турабов², Я.С. Олейник², М.Ю. Рыков³¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия;²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Treatment of lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome

A.S. Ulanova^{1,2}, N.A. Grigoryeva^{1,2}, I.A. Turabov², Ia.S. Oleynik², M.Yu. Rykov³¹Vykhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia;²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Среди злокачественных новообразований у детей в России 30% составляют острые лейкозы. Синдром Дауна (трисомия хромосомы 21) считается одним из самых сильных факторов, предрасполагающих к развитию острого лейкоза. Генетические аномалии при синдроме Дауна имеют стратегически важное значение для понимания подходов к процессу лечения, метаболизма некоторых лекарственных средств и чувствительности бластных клеток к химиотерапии.

Представлено описание трех клинических случаев пациентов с острым лимфобластным лейкозом при синдроме Дауна, у которых в процессе терапии развивались тяжелые осложнения, что требовало коррекции дозировок химиопрепаратов.

Данная когорта пациентов находится в высокой группе риска развития гематологических, метаболических и инфекционных осложнений, которые обуславливают необходимость индивидуализации схем и дозирования химиопрепаратов.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, синдром Дауна, клинический случай, лечение.

Для цитирования: Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Олейник Я.С., Рыков М.Ю. Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-105-109

Acute leukemia accounts for 30% of malignant neoplasms in children in Russia. Down's syndrome (trisomy of chromosome 21) is considered one of the strongest predictors of acute leukemia. Genetic abnormalities in patients with Down syndrome are strategically important for treatment approaches, metabolism of certain drugs, and sensitivity of blast cells to chemotherapy.

The article describes three clinical cases of patients with acute lymphoblastic leukemia with Down's syndrome who developed severe complications requiring correction of the dosage of chemotherapy.

This cohort of patients is at high risk for the development of hematological, metabolic and infectious complications that require individualization of regimens and dosage of chemotherapy drugs.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, Down's syndrome, clinical case, treatment.

For citation: Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Oleynik I.A., Rykov M.Yu. Treatment of lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 105–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-105-109

Среди проблем современной педиатрии злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест. Ежегодно в России они выявляются более чем у 3500 детей, из которых 30% составляют больные острым лейкозом [1]. Среди острых лейкозов у детей отмечается преобладание острого лимфобластного лейкоза, на долю которого приходится 75–85% [2]. Заболеваемость этой патологией в Архангельской области в последние

годы достигает 5:100 000, значительно превысив этот показатель в ранее исследованном периоде (1982–1997 гг.) [3–5].

Частота рождений детей с синдромом Дауна варьирует от страны к стране, в среднем составляя 1:1000 живых новорожденных, и, несмотря на достижения современных методов антенатальной диагностики и прерывания беременности, распространенность заболевания не имеет тенденции к снижению.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Уланова Анна Сергеевна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач-детский онколог отделения химиотерапии и опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова»
ORCID: 0000-0002-0326-6774

Григорьева Наталья Александровна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач-детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова
e-mail: grinatal71@yandex.ru

163001 Архангельск, просп. Обводный канал, д. 7

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хи-

рургии, декан педиатрического факультета Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4047-406X

Олейник Ярослав Сергеевич — ординатор кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-8106-2120

163000 Архангельск, Троицкий просп., д. 51

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,
ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

Регулярная трисомия хромосомы 21, или синдром Дауна, считается одним из самых сильных факторов, предрасполагающих к развитию острого лейкоза [6].

Частота возникновения острых лейкозов у детей с синдромом Дауна достоверно не изучена, однако множество авторов заявляют о двадцатикратном увеличении риска развития острого лейкоза в рассматриваемой группе [6, 7]. По некоторым данным, частота развития острых лейкозов среди всей популяции индивидуумов с синдромом Дауна составляет 1:260. Авторы этого же исследования отдельно изучили детскую группу, но в более раннем периоде времени, выявив при этом частоту развития всех острых лейкозов, равную 1:110 [6]. Более поздние детализированные данные по частоте развития острого лимфобластного лейкоза во всей популяции индивидуумов с синдромом Дауна характеризуют рассматриваемый показатель как 1:300 [7].

Наличие синдрома Дауна у пациента с острым лейкозом имеет стратегически важное значение для понимания подходов к процессу лечения, метаболизма некоторых лекарственных средств и чувствительности бластных клеток к химиотерапии. Так, наличие мутации гена *GATA1* обеспечивает повышенную чувствительность опухолевых клеток к citarabinу и даунорубину у детей с острым мегакариобластным лейкозом. По данным зарубежной литературы, именно трисомия по хромосоме 21 способствует возникновению мутации *GATA1* у детей с синдромом Дауна [8].

К сожалению, подобной положительной тенденции со стороны чувствительности опухоли к химиотерапии не наблюдается при остром лимфобластном лейкозе. Рассматривая генетические аспекты острого лимфобластного лейкоза у детей с синдромом Дауна, нельзя не отметить возникновение тяжелой гастроинтестинальной токсичности вследствие использования метотрексата [9]. Весьма вероятно, что дополнительная копия гена *SLC19A1* (локализуется в хромосоме 21), кодирующего трансмембранный белок с одноименным названием, приводит к значительно большему накоплению метотрексата в органах и тканях пациентов с синдромом Дауна, обуславливая повышенную токсичность [8, 10, 11].

В рамках рассмотрения токсичности химиопрепаратов у больных синдромом Дауна следует упомянуть 6-меркаптопурин (из группы антиметаболитов). На основании изучения мирового опыта установлено, что обычно используются сниженные дозировки как метотрексата, так и 6-меркаптопурина. Изучение токсичности 6-меркаптопурина при остром лимфобластном лейкозе у детей с синдромом Дауна показало, что у некоторых индивидуумов снижена активность фермента тиопуринметилтрансферазы (кодируется геном *TPMT*), ответственного за метаболизм указанного препарата. Недостаточность фермента приводит к аккумуляции 6-меркаптопурина в организме, обуславливая в основном гематологическую токсичность [11–13].

Кроме того, множество исследований свидетельствуют, что синдром Дауна (наравне с возрастом и ожирением) является фактором высокого риска развития гипергликемии на фоне приема глюкокортикостероидов. Показано, что клетки несолидных опухолей имеют измененный метаболизм, например увеличение количества белков – переносчиков глюкозы GLUT1 [8]. Таким образом, у детей с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна имеется риск не только развития сахарного диабета и диабетической комы, но и затяжного ответа на химиотерапию, а также риск рецидива заболевания. Следует отметить, что совокупный эффект от миелосупрессии и подавления транскрипции провоспалительных цитокинов, вызванный глюкокортикостероидами, обеспечивает восприимчивость организма к развитию тяжелых инфекционных процессов [9].

Таким образом, цель работы состояла в том чтобы обратить особое внимание специалистов на проблемы, возникающие в процессе терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе и обусловленные наличием генетических и биохимических особенностей. Описание ряда клинических случаев показывает, насколько важно в практической деятельности учитывать особенности метаболизма лекарственных препаратов при синдроме Дауна.

Клинические наблюдения

За последние 10 лет (с 2010 по 2020 г.) в отделении химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» диагноз острого лейкоза установлен у 115 детей: лимфобластный лейкоз – у 89 (77,4%), острый миелоидный лейкоз – у 26 (22,6%). Синдром Дауна был ранее диагностирован у 4 (3,5%) из этих детей: у одного с острым миелоидным лейкозом и у 3 – с острым лимфобластным лейкозом. Мы приводим клинические наблюдения и особенности лечения пациентов с синдромом Дауна и острым лимфобластным лейкозом.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик, 7 лет, с синдромом Дауна, 3 марта 2017 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При постановке диагноза у ребенка по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония грибковой этиологии. Начало химиотерапии было отложено ввиду инфекционного процесса. Осуществлялась антибактериальная и противогрибковая терапия (сульцеф + амикацин + флуконазол, затем замена препаратов на меропен + ванкомицин + амфотерицин В) с положительной динамикой.

С 28.03.17 г. начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 (группа 1221-ImR). В процессе проведения индукции ремиссии (в том числе введение дексаметазона) 28.03.17–02.05.17 эпизоды гипергликемии не отмечались. На 36-й день была зафиксирована ремиссия. Весь период индукционной терапии

ребенок перенес без отклонений, и весь этап терапии выполнен в установленные сроки.

В дальнейшем в период проведения консолидации-1 в течение первых 3 нед ребенок получал 6-меркаптопурин и метотрексат в 50–75% дозировке. Проявлений токсичности препаратов при этом не было. Однако при продолжении данного этапа терапии стали появляться признаки стоматита с развитием язвенно-некротического процесса с кровотечением из слизистой оболочки полости рта в совокупности с длительной панцитопенией и фебрильной нейтропенией. Проводилась массивная антибактериальная и противогрибковая терапия (меронем + ванкомицин + вифенд), длительные трансфузии препаратов крови (тромбоконцентрат и фильтрованных эритроцитов), стимуляция лейкопоза. С появлением признаков токсичности химиопрепаратов дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата снижены до 25–50%. Тяжелые инфекционные осложнения, гематологическая токсичность тяжелой степени привели к прерыванию терапии на 20 дней. В результате лечения явления цитопении, язвенно-некротического стоматита постепенно купировались.

В период осуществления реиндукций (на фоне приема гормональных препаратов) состояние пациента полностью стабилизировалось.

В период проведения консолидаций-2 и -3 также отмечались явления длительной панцитопении, непрерывно-рецидивирующее течение тяжелого эрозивно-язвенного стоматита с некрозами, кровотечением из слизистой оболочки полости рта. Все перечисленное требовало массивной антибактериальной и противогрибковой терапии (первая линия: сульцеф + амикацин + вифенд; затем усиление терапии и замена на меронем + ванкомицин + вифенд), инфузионной терапии, трансфузии компонентов крови. Ввиду тяжести состояния проводились перерывы в химиотерапии от 7 до 14 дней, в течение данного периода дозы 6-меркаптопурина и метотрексата были снижены до 25%.

С 09.02.2018 г. начата терапия поддержки, на протяжении которой ребенок получал антиметаболиты в интермиттирующем режиме (препараты принимались в 12,5% дозировке через день). В процессе терапии поддержки эпизодов цитопении, тяжелых инфекционных осложнений зафиксировано не было и перерывов в приеме химиопрепаратов не требовалось.

19.09.19 г. у пациента была подтверждена ремиссия и закончена химиотерапия. Общая длительность терапии составила 2,5 года (на 6 мес больше предусмотренного протоколом). В настоящее время ребенок в ремиссии.

Клиническое наблюдение 2. Мальчик, 2 года, с синдромом Дауна, в конце октября 2017 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При установлении диагноза инфекционный статус отсутствовал.

С 06.11.2017 г. начата индукционная терапия по протоколу ALL-MB-2015 (группа 1221-SRG). На 15-й день терапии в миелограмме клеточность костного мозга была резко понижена (7000 и 10,500), количество бластов – 2,5 и 5%, отмечено равномерное и выраженное угнетение всех ростков кроветворения.

На 21-й день терапии наблюдалось ухудшение состояния в виде появления признаков эрозивного стоматита и перианального дерматита. По данным лабораторного обследования выявлены панцитопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 300 мг/л (норма – не более 5 мг/л), прокальцитонина более 2 нг/мл (норма – не более 0,064 нг/мл). Рентгенологически верифицирована двусторонняя пневмония. Назначена массивная антибактериальная и противогрибковая терапия (первая линия: меронем + амикацин + флуконазол + метронидазол; затем усиление терапии: меронем + ванкомицин + метронидазол + амфолип), трансфузии компонентов крови, химиотерапия прервана на 14 дней.

05.12.2017 г. на спине в проекции остистых отростков позвонков под кожей появились инфильтраты, линзовидные, безболезненные, диаметром до 2–3 см, размеры их менялись в течение суток (рис. 1). 12.12.2017 г. возник новый инфильтрат под кожей в области живота справа (рис. 2). По данным ультразвукового исследования эти образования описывались как гиперэхогенные фокусы в гиподерме с различным отношением к кровотоку (кровоток как непосредственно в образовании, так и по периферии). В динамике появившиеся образования сохранялись, ребенка не беспокоили, ограничивались от окружающих тканей, периодически над ними наблюдались гиперемия и дезэпителизация кожи. 15.12.2017 проведена биопсия образований на передней брюшной стенке и в области наружной лодыжки слева. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует гнойному воспалению (абсцесс? флегмона?).

На фоне массивной терапии (меронем + ванкомицин + метронидазол + амфолип) удалось стабилизировать состояние, улучшились лабораторные показатели. С 12.12.2017 г. была возобновлена индукционная терапия в полном объеме. 26.12.2017 г. достигнута ремиссия. Таким образом, индукционная терапия, включая перерывы, длилась 54 дня, отставание в соблюдении тайминга протокола составило 18 дней.

С 02.01.2018 г. был начат консолидирующий этап терапии, пациент получал 6-меркаптопурин и метотрексат в 75% дозе, остальные препараты – в полном объеме. На 2-й неделе появились признаки эрозивного стоматита, нейтропении, прием 6-меркаптопурина переведен в интермиттирующий режим (в 12,5% дозировке через день), метотрексат вводился еженедельно в 12,5% дозировке. В целом на фоне снижения дозировки химиопрепаратов, антибактериальной



Рис. 1. Инфильтративные изменения кожи в области остистых отростков нижних грудных позвонков.

Fig. 1. Infiltrative skin changes in the region of the spinous processes of the lower thoracic vertebrae.



Рис. 2. Инфильтрат брюшной полости справа.

Fig. 2. Abdominal infiltrate on the right.

и противогрибковой терапии (сульцеф + амикацин + флуконазол) удавалось проводить химиотерапию практически без перерывов, но ребенок переносил ее сложно: непрерывно рецидивировал язвенно-эрозивный стоматит, персистировала гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, периодически появлялась афебрильная нейтропения, тромбоцитопения до 3–4-й степени, анемия до 2–4-й степени, коагулопатия с кровоточивостью из эрозий слизистой оболочки полости рта. При этом лабораторных признаков острого воспаления не было (уровень СРБ максимально повышался до 17 мг/л).

На 4-й неделе консолидирующей терапии отмечено ухудшение состояния в виде появления респираторных расстройств, усиления стоматита и проявлений энтеропатии. Усилена антибактериальная и противогрибковая терапия (меронем + ванкомицин + метронидазол + амфопип). По данным рентгенографии грудной клетки патологии не выявлено. Химиотерапия прервана.

На фоне терапии нарастала дыхательная недостаточность, ребенок был переведен в отделение реанимации, где рентгенологически была выявлена двусторонняя пневмония. Несмотря на проведение интенсивной терапии состояние прогрессивно ухудшалось, присоединилась полиорганная недостаточность и 16.04.2018 г. зафиксирована смерть пациента.

Клинический наблюдение 3. Девочка, 4 года, с синдромом Дауна, в феврале 2019 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При установлении диагноза инфекционный статус отсутствовал.

С 28.02.19 г. начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 (группа А). В процессе индукции ремиссии (в том числе введения дексаметазона) эпизодов гипергликемии не отмечалось. На 36-й день была зафиксирована ремиссия. Весь период индукционной терапии состояние ребенка было стабильным. Данный этап терапии проведен в установленные сроки.

В дальнейшем была диагностирована инфекция мочевыделительной системы, быстро купированная на фоне антибактериальной терапии (сульцеф + амикацин), однако потребовалось отсрочить начало консолидации на 5 дней. Затем ребенок получал консолидирующую терапию с двухнедельными блоками реиндукции (гормонотерапия дексаметазон/винкристин).

В период консолидирующей терапии с самого начала была проведена коррекция дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата, которые на протяжении всего периода терапии ребенок получал в 12,5% дозировке. На фоне снижения дозы антиметаболитов все консолидации ребенок перенес без тяжелых инфекционных осложнений, длительных цитопенических состояний, прерывания химиотерапии.

В период проведения реиндукций (дексаметазон/винкристин) состояние пациентки оставалось стабильным. В настоящее время ребенок продолжает получать лечение по протоколу — терапия поддержки.

Обсуждение

Проведенный анализ клинических случаев подтверждает существование актуальной проблемы, касающейся подходов к лечению пациентов с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна. Изложенные сведения литературы доказывают безусловную значимость данной проблемы и демонстрируют необходимость тщательного выбора тактики ведения пациентов с рассматриваемой патологией.

Действительно, широко известная токсичность метотрексата и 6-меркаптопурина, которая влияет преимущественно на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, отмечается у всех больных острым лимфобластным лейкозом, особенно у детей с синдромом Дауна [8, 9]. Причем уровень токсичности зачастую имеет максимальную выраженность, приводя к тяжелым осложнениям [8, 10, 13]. Данное осложнение встретилось и в нашей практике в виде развития тяжелых эрозивно-язвенных, некротических стоматитов,

энтеритов. Снижение дозировки препарата на начальном этапе лечения нивелирует токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, прием 6-меркаптопурина и метотрексата в 75–100% дозе у детей с синдромом Дауна зачастую приводит к длительным панцитопеническим состояниям, которые обуславливают необходимость временной отмены химиотерапии, что может повлечь риск рецидива основного заболевания [14]. Данный эффект препаратов отчетливо прослеживается в наших клинических примерах.

Несмотря на склонность детей с синдромом Дауна к развитию гипергликемии вследствие приема глюкокортикостероидов [9], значительного повышения

уровня глюкозы в крови в представленных клинических случаях не наблюдалось благодаря тщательному мониторингу и своевременной коррекции терапии.

Заключение

Процесс лечения детей с синдромом Дауна, больных острыми лейкозами, требует совершенной профессиональной компетенции в рамках как специализированной, так и сопроводительной терапии. Безусловно, данная когорта пациентов находится в группе высокого риска развития гематологических, метаболических и инфекционных осложнений, что требует индивидуализации схем и дозирования химиопрепаратов, немедленного вмешательства и контроля.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, 2019; 250. [Malignancies in Russia (morbidity and mortality) in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova (eds). Moscow: P.A. Herzen Moscow research oncological Institute of the Ministry of health of the Russian Federation, 2019; 250. (in Russ.)]
2. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4(3): 159–177. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2017; 4(3): 159–177. (In Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Турабов И.А. Онкологическая заболеваемость детского населения на европейском севере России. Детская онкология 2003; 4: 29–36. [Turabov I.A. Oncological morbidity of children's population in the European North of Russia. Detskaya onkologiya (Children's Oncology) 2003; 4: 29–36. (in Russ.)]
4. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Кустышев И.Г., Денщикова Б.В. Онкологическая заболеваемость детей европейского Севера России (распространенность, структура). Экология человека 1999; 2: 61–64. [Turabov I.A., Kudryavtsev V.A., Kustyshev I.G., Denshchikova B.V. Oncological morbidity of children in the North of Russia (prevalence, structure). Ekologiya cheloveka 1999; 2: 61–64. (in Russ.)]
5. Турабов И.А., Кудрявцев А.В., Рыков М.Ю., Карпунов А.А., Уланова А.С. Онкологическая заболеваемость детей в Архангельской области и Ненецком автономном округе: экологическое исследование. Онкопедиатрия 2019; 6(2): 70–77. [Turabov I.A., Kudryavtsev A.V., Rykov M.Yu., Karpunov A.A., Ulanova A.S. Oncological morbidity of children in the Arkhangelsk region and the Nenets Autonomous district: an ecological study. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2019; 6(2): 70–77. (in Russ.)]
6. Boker K., Blumstein T., Sadetzki S., Luxenburg O., Litvak I., Akstein E., Modan B. Incidence of leukemia and other cancers in Down syndrome subjects in Israel. Int J Cancer 2001; 93: 741–744
7. Chisholm K.M. Acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2018; 22(8): 341–345. DOI: 10.1017/CBO9780511977633.014
8. Xavier A.C., Jeffrey W.T. Acute leukemia in children with Down syndrome. Haematol 2010; 95: 1043–1045. DOI: 10.3324/haematol.2010.024968
9. Jumana A.Y., Muhammad A.S., Sultan A., Zoheir A. Altered Metabolism in Down Syndrome. Health Problems in Down Syndrome 2015; 4: 1–25. DOI: 10.5772/60638
10. Izraeli S., Vora A., Zwaan C., Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. Blood 2014; 123(1): 35–40. DOI: 10.1182/blood-2013-07-453480
11. Pui C.-H. Childhood Leukemias. Cambridge: University Press, 1999; 18. DOI: 10.1017/CBO9780511471001.019
12. Lennard L., Cartwright C.S., Wade R., Vora A. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003. Br J Haematol 2015; 170(5): 550–558. DOI: 10.1111/bjh.13469
13. Schmiegelow K., Nielsen S.N., Frandsen T.L., Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36: 503–517. DOI: 10.1097/mpb.0000000000000206
14. Ravindranath Y., Ginopolis G. Down Syndrome and Leukemia: New Insights Into the Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 1–7. DOI: 10.1002/pbc.20242

Поступила: 16.06.20

Received on: 2020.06.16

Информированное согласие

От всех законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинических случаев.

Informed consent

Written voluntary informed consent was obtained from all legal representatives of patients to publish the description of clinical cases.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром

Е.А. Потрохова, Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Е.Н. Якушева, М.П. Сафонова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Behcet-like familial autoinflammatory syndrome

Е.А. Potrokhova, L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, E.N. Yakusheva, M.P. Safonova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром — редкое аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежат гетерозиготные мутации в гене *TNFAIP3*. Синдром проявляется рецидивирующими лихорадкой, эрозивно-язвенными повреждениями слизистых оболочек полости рта и половых органов. В мировой литературе описано несколько пациентов с данным заболеванием. Представленный в статье клинический случай демонстрирует новый смешанный фенотип патологии в виде сочетания симптомов, напоминающих болезнь Бехчета и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Это наблюдение позволяет обогатить наши знания о генетической природе Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома и указывает на необходимость более активно использовать молекулярно-генетические методы исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: дети, редкое (орфанное) заболевание, релопатия, Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром, ген *TNFAIP3*, обзор, клинический случай.

Для цитирования: Потрохова Е.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Якушева Е.Н., Сафонова М.П. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром: клинический случай и обзор литературы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 110–115. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–110–115

Behcet-like familial autoinflammatory syndrome is a rare autoinflammatory disease with an autosomal dominant mode of inheritance, which is based on heterozygous mutations in the *TNFAIP3* gene. It is characterized by recurrent fever, recurrent oral-genital ulcers. Currently, only few patients with this disease are described in the world literature. The clinical case presented in the article demonstrates a new mixed phenotype of pathology in the form of a combination of symptoms resembling Behcet's disease and autoimmune lymphoproliferative syndrome. It allows us to enrich our knowledge about the genetic nature of autoinflammatory familial Behcet-like syndrome, and indicates the need to more active use of molecular genetic research methods in the differential diagnosis of these diseases.

Key words: children, rare (orphan) disease, relopathy, autoinflammatory familial Behcet-like syndrome, gen *TNFAIP3*, review, clinical case.

For citation: Potrokhova E.A., Baleva L.S., Yakusheva E.N., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Autoinflammatory syndrome familial Behcet-like: a clinical case and review of literature. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 110–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–110–115

Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (БПСАС, англ.: autoinflammatory syndrome familial Behcet-like, OMIM 616744) — это аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным

типом наследования, проявляющееся рецидивирующими лихорадкой и эрозивно-язвенными повреждениями слизистых оболочек полости рта и половых органов. Заболевание входит в группу аутовоспалительных синдромов. Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и O'Shea в конце прошлого века [1]. Это относительно новая группа заболеваний, которая привлекла к себе внимание ученых и врачей в середине XX века и интерес к которой неуклонно нарастает в последние десятилетия. Прогресс в изучении аутовоспалительных синдромов обусловлен прорывным развитием молекулярно-генетических методов исследования, давшим возможность расшифровать генетическую природу многих аутовоспалительных синдромов. В основе этих заболеваний лежат мутации генов, участвующих в активации и поддержании воспаления в системе врожденного иммунитета, преимущественно в моноцитах и макрофагах [2, 3].

Глубокое изучение механизмов развития аутовоспалительных синдромов позволило в последние годы выделить отдельную группу — так называемые релопатии (relopathy), в основе которых лежит неадекватная активация транскрипционного ядер-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Потрохова Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9836-6841
e-mail: potrokhova@pedklin.ru

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. научного отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984
Якушева Елена Николаевна — врач-педиатр педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2528-6247

Сафонова Манушак Петросовна — к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9779-9899
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ного фактора NF-κB, приводящая к усиленной выработке провоспалительных цитокинов [4, 5]. Термин «релопатия» произошел от названия домена гомологии Rel, имеющегося у всех представителей семейства NF-κB, который обеспечивает образование белковых димеров, связывание NF-κB с ДНК и реализацию провоспалительных эффектов.

Как известно, NF-κB играет ключевую роль в регуляции различных иммунных реакций и обнаруживается в клетках почти всех типов; его активация может проходить по двум путям: каноническому и неканоническому. Неканонический путь запускает биологические процессы, участвующие в органогенезе лимфоцитов, и регулирует выживание В-лимфоцитов после активации их лигандами из суперсемейства TNF (tumor necrosis factor), например CD40L. Канонический путь индуцируется связыванием провоспалительных цитокинов (таких, как TNF и IL-1β или патоген-ассоциированных молекулярных структур — PAMP) с соответствующими рецепторами и регулирует процессы иммунного ответа, воспаления, пролиферации клеток и подавление апоптоза [6–8].

Примером релопатии с активацией NF-κB по классическому пути служит Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (синоним синдром гаплонедостаточности A20). Заболевание вызывается гетерозиготной мутацией в гене *TNFAIP3* (TNF-Alpha Induced Protein 3), локализованном на длинном плече хромосомы 6 (6q23.3). Ген *TNFAIP3* состоит из 7 экзонов, кодирует белок A20, который является молекулярным «тормозом» канонического пути активации NF-κB [9, 10].

Протеин A20 содержит N-концевой OTU-домен и 7 ZF-доменов на C-конце с убиквитинлигазной активностью [11]. Модификация убиквитина в сигнальных молекулах NEMO/IKKγ, TRAF6 и RIPK1 приводит к их инактивации, ингибированию сигнального пути и снижению продукции медиаторов воспаления: IL-1β, TNF, IL-6, IL-18 и IL-17 [9, 12–14]. При мутации в гене *TNFAIP3* снижается выработка A20 и «растормаживается» классический сигнальный путь наряду с активацией транскрипционного ядерного фактора и выработкой провоспалительных цитокинов.

По данным литературы, мутации в гене *TNFAIP3* ассоциированы не только с развитием Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, но и с другими заболеваниями. В частности, генетические исследования продемонстрировали связь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *TNFAIP3* в соматических клетках с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [15–17], ревматоидный артрит [16], болезнь Крона [18, 19], а также лимфомами [20, 21].

Заболевание относится к редким (орфанным), несколько лет назад было включено в базу OMIM на основании опубликованных Q. Zhou и соавт.

(2016 г.) данных [22] о 14 пациентах (12 женщин и 2 мужчин) из 6 неродственных семей (европейские канадцы, европейские американцы, голландцы и турки), имеющих мутации в гене *TNFAIP3* и раннюю манифестацию клинических симптомов, аналогичных болезни Бехчета. Примечательно, что 5 из этих пациентов были выявлены в результате генетического исследования когорты из 150 пациентов с диагностированной болезнью Бехчета, и еще 1 пациент — в аналогичной выборке взрослых пациентов турецкого и японского происхождения (по 384 человека соответственно). В 2017 г. M. Takagi и соавт. [23] описали клинический случай 7-месячного мальчика с симптомами, соответствующими диагностическим критериям аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома. Мальчик был носителем гетерозиготной мутации c.1245_1248del (NM_001270507) в гене *TNFAIP3* (p.Gln415fs*) со сдвигом рамки считывания. Таким образом, в настоящее время в мировой литературе представлены два фенотипа синдрома: первый — напоминающий болезнь Бехчета, второй — подобный аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому со значительным преобладанием в количественном соотношении первого варианта. Вместе с тем окончательные выводы делать преждевременно в силу малого числа представленных клинических случаев.

Манифестация клинических симптомов начинается в раннем возрасте и в большинстве случаев напоминает болезнь Бехчета (табл. 1) [22]. Клинические симптомы 7-месячного ребенка, описанного M. Takagi и соавт. [23], соответствовали аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому и включали лихорадку, двустороннюю шейную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, транзиторный синдром цитолиза (активность аланинаминотрансферазы в 1,5 раза, аспартатаминотрансферазы — в 2,5 раза выше нормы), экзантему, тромбоцитопению, гипергаммаглобулинемию, высокие уровни IgG, IgM, IgA, наличие аутоантител к двух- и одноцепочечной ДНК, антинуклеарных антител, увеличение концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка, ферритина, IL-10, IL-18, sFasL).

С учетом клинической симптоматики, схожей с болезнью Бехчета, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, ведущая роль в диагностическом поиске и дифференциальной диагностике принадлежит генетическим методам исследования.

В настоящее время в литературе описано 7 гетерозиготных мутаций в гене *TNFAIP3*, ассоциированных с развитием Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, среди которых три (p.Leu227*, p.Phe224Ser fs*4, p.Pro268Leu fs*19) располагаются в 5-м экзоне, 2 (p.Arg271*, p.Tyr306) — в 6-м экзоне, кодирующим домен OTU-белка, и две (p.Thr604Arg fs*93, p.Gln415fs*) — в 7-м экзоне, кодирующем домен ZnF4. Обе обнаруженные мутации в 7-м экзоне имели статус *de novo* [22, 23]. В приведенном нами клиниче-

ском случае у пациента выявлена ранее неописанная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *TNFAIP3* (chr6:138196112G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 142 кодоне (p.Trp142Ter, NM_001270507.1).

Клинический случай. Мальчик А., 9 лет, поступил в педиатрическое отделение Института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в 2016 г. с жалобами на рецидивирующий язвенный стоматит, лихорадку, увеличение лимфатических узлов, головные боли, потливость, утомляемость, слабость, боли в животе.

Постоянное место жительства семьи — регион с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 — 1665 кБк/м² (зона с правом на отселение). На момент аварии на Чернобыльской АЭС матери ребенка было 5 лет, отцу — 15 лет.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре и обострения хронического пиелонефрита во II триместре, срочных физиологических родов; масса при рождении 3600 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/10 баллов. На грудном вскармливании до 15 мес. В возрасте 10 мес перенес правостороннюю сегментарную пневмонию.

Родословная отягощена по ряду заболеваний: у матери — хронический пиелонефрит, по линии

матери у бабушки — гипертоническая болезнь, тромбоз сосудов головного мозга (смерть в возрасте 51 года), по линии отца у бабушки — гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно, что манифестация симптомов произошла в возрасте 1,5 года с появления лихорадки, афтозного стоматита, рвоты, находился на стационарном лечении в инфекционном отделении по месту жительства. Во время обследования выявлены признаки железодефицитной анемии легкой степени, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. В последующие годы отмечалось до 3–4 эпизодов язвенного стоматита в течение года, сопровождающихся лихорадкой до 40 °С продолжительностью 5–7 дней, в редких случаях появлением единичных эрозий на слизистой оболочке полового члена, сохранялись генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, легкая железодефицитная анемия. Проводились неоднократные курсы терапии бактериальными лизатами, противовирусными и антибактериальными препаратами. С дошкольного возраста начали беспокоить периодические боли в околопупочной области, утомляемость, слабость, потливость, головные боли. С 4 лет наблюдается гастроэнтерологом с диагнозом: дисфункция билиарного тракта, с 7 лет — неврологом — с расстрой-

Таблица 1. Клиническая манифестация у пациентов с Бехчета-подобным семейным аутовоспалительным синдромом [22]
Table 1. Clinical manifestations of individuals with autoinflammatory syndrome familial Behcet-like [22]

Признак	Число пациентов с признаками/всего пациентов	Детализация признаков
Манифестация:		
до 3 лет	3/11	От 7 мес до 16 лет
3–6 лет	3/11	
7–10 лет	1/11	
11–18 лет	4/11	
Язвы слизистой оболочки полости рта	11/11	
Язвы слизистой оболочки половых органов	10/11	
Кожный синдром	4/11	Фолликулит, эритематозные папулы
Поражение глаз	3/11	Увеит, ретинальный васкулит
Поражение нервной системы	2/11	Цереброваскулит, хорея, мигрень, головная боль
Поражение желудочно-кишечного тракта	5/11	Эрозивно-язвенные повреждения, анорексия, дефицит массы тела
Патергия	3/11	
Артрит, артралгии	6/11	Чаще недеформирующий полиартрит с поражением крупных и мелких суставов
Периодическая лихорадка	2/11	
Аутоантитела	6/11	Антинуклеарные (4/11), волчаночный антикоагулянт (3/11), антитела к двухцепочечной ДНК (1/11), антикардиолипиновые (1/11), антитела к рибонуклеопротеину (1/11)
Гемолитическая анемия	1/11	
Тромбоцитопеническая пурпура	1/11	
Лимфопения	2/11	

ством вегетативной нервной системы; в этом же возрасте эндокринологом диагностирован аутоиммунный тиреоидит, заместительная терапия гормонами щитовидной железы не проводилась.

По данным объективного осмотра состояние при поступлении расценивалось как средней степени тяжести, физическое развитие — гармоничное, мезосоматотип (масса тела 28 кг, 25–75%, рост 132 см, 25–75%), обращали внимание бледность кожных покровов, генерализованная лимфаденопатия (передне- и заднешейные лимфатические узлы диаметром до 2,5 см, подчелюстные — 1,0 см, надключичные — 0,8 см, подмышечные — 1,0 см, паховые — 1,0 см, над лимфатическими узлами кожные покровы не изменены, температура не повышена, лимфатические узлы подвижные, с окружающими тканями не спаяны, безболезненные, плотно-эластической консистенции), гепатоспленомегалия (пальпаторно край печени выступает на 1,0 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, край селезенки — на 2,0 см), умеренная болезненность при пальпации пилорoduоденальной зоны. На момент госпитализации обострения аутовоспалительного заболевания не было (температура тела нормальная, слизистые оболочки полости рта, половых органов чистые).

В клиническом анализе крови определяются признаки гипохромной анемии легкой степени (эритроциты $4,73 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 115 г/л, средний объем эритроцитов 72,1 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 24,4 пг, цветовой показатель 0,73), в биохимическом анализе крови — признаки сидеропении (железо сывороточное 4,2 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки крови 76,8%, ферритин 11 нг/мл), незначительное повышение уровня лактатдегидрогеназы до 454 ед/л (норма до 450 ед/л), диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии (отн. 19,2%, абс. 13,2 г/л). Показатели острофазовых

белков не превышали допустимых нормативных значений (С-реактивный белок 3 мг/л, ферритин 11 нг/мл, фибриноген 2,0 г/л). Результаты иммунологического исследования показали незначительное сокращение популяции цитотоксических лимфоцитов наряду с увеличением IgA, IgE (табл. 2) и неспецифических аутоантител (антиядерный фактор — 1:160, мелкогранулярный тип свечения; антитела к двухспиральной ДНК — 57,1 ед/мл, норма до 20 ед/мл). Изучение тиреоидного профиля выявило значительное увеличение специфических аутоантител к тиреопероксидазе до 216 МЕ/мл (при норме до 30 МЕ/мл) и тиреоглобулину — до 12,2 МЕ/мл (при норме до 4,0 МЕ/мл) при нормальных уровнях тиреотропного гормона, свободных T_3 и T_4 , что подтвердило течение у ребенка аутоиммунного тиреоидита без изменения функционального состояния щитовидной железы.

С целью дифференциальной диагностики генерализованной лимфаденопатии проводились диаскин-тест, диагностика с помощью иммунофлуоресцентного анализа наиболее вероятных инфекций и паразитозов (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го и 8-го типов, хламидофила, микоплазма, вирус иммунодефицита человека, бледная трепонема, вирусы гепатитов В и С, токсоплазмоз, аскаридоз, описторхоз, эхинококкоз, токсокароз). Таким образом, исключен инфекционный и паразитарный генез синдрома.

По результатам инструментальных исследований выявлены изменения. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек — гепатомегалия, реактивные изменения печени, увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, увеличение (количественное и по линейным размерам) мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов

Таблица 2. Результаты иммунологического исследования пациента
Table 2. Results of the immunological study of the patient

Показатель	Результат, %	Норма, %	Результат, абс.	Норма, абс.
CD19+, CD3–	26,8	10–31	702 в 1 мкл	200–1600 в 1 мкл
CD3+, CD19–	63,2	55–78	1653 в 1 мкл	700–4200 в 1 мкл
CD3+, CD4+	42,3	27–53	1065 в 1 мкл	300–2000 в 1 мкл
CD3+, CD8+	17,3	19–34	230 в 1 мкл	300–1800 в 1 мкл
CD16+, CD56+, CD3–	7,5	4–26	177 в 1 мкл	90–900 в 1 мкл
CD3+, CD16+, CD56+	1,0	0,5–6,0	25 в 1 мкл	7–165 в 1 мкл
CD3+, HLA–DR+	3,0	3–14	83 в 1 мкл	50–700 в 1 мкл
CD4+, CD25+	4,9		160 в 1 мкл	
IgM, г/л			1,32	0,5–2,5
IgA, г/л			2,17	0,35–2,0
IgG, г/л			12,1	6,5–16,0
IgE общий, МЕ/мл			360	до 83,3

в воротах печени и селезенки. УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения щитовидной железы, объем щитовидной железы 6,8 см³, увеличение (количественное и по линейным размерам) лимфатических узлов многих групп. Фиброгастродуоденоскопия: дуоденит, экспресс-тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Электрокардиограмма в пределах возрастной нормы. Эхокардиографические признаки пороков сердца не выявлены, определены продольные трабекулы в левом желудочке. На компьютерной томограмме органов грудной клетки очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены, обнаружены признаки микроаденопатии.

Ребенок консультирован эндокринологом — диагностированы аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма; эутиреоз. Офтальмологом установлена миопия слабой степени ОУ. Урологом выявлены частичные синехии крайней плоти. По заключению фтизиатра, четких данных, подтверждающих туберкулезный процесс, не получено, для уточнения диагноза необходима биопсия лимфатического узла. С целью исключения специфического процесса и лимфопролиферативного заболевания была проведена операционная биопсия шейного лимфатического узла, биопсийный материал консультирован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина: данных, подтверждающих лимфому, нет, в представленном материале — признаки реактивной лимфаденопатии.

Ключевым методом в диагностическом поиске и проведении дифференциальной диагностики стало молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого ребенку был сформулирован заключительный клинический диагноз. Основной: Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром (периодическая лихорадка, рецидивирующий язвенный стоматит, эрозивный баланопостит, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, хронический дуоденит). Сопутствующие: Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, эутиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени смешанного генеза. Миопия слабой степени ОУ. Воздействие радиационного загрязнения.

Отсутствие клинических симптомов аутовоспалительного заболевания у родителей ребенка при аутомно-доминантном типе наследования позволяет сделать вывод о наличии у мальчика мутации, возникшей *de novo*.

Ребенок получал симптоматическую терапию: препараты железа, метаболиты (левокарнитин, убидекаренон), антациды. Редкие обострения заболевания (3–4 раза в год), отсутствие суставного синдрома, воспалительного заболевания кишечника позволили

принять решение о нецелесообразности назначения иммуносупрессивной терапии.

Единые схемы лечения при Бехчета-подобном семейном аутовоспалительном синдроме не разработаны. Терапия назначается эмпирически, в основном пациентам с полиартритом, колитом, частыми рецидивами заболевания и направлена на подавление иммунного ответа. С этой целью используются гормоны и антицитокиновые препараты. Так, по данным Q. Zhou и соавт. (2016) [22], 6 из 11 пациентов получали инфликсимаб, 2 — колхицин (один из них в сочетании с преднизолоном), 3 — только симптоматическое лечение. Все пациенты, принимавшие иммуносупрессивную терапию, отмечали положительный эффект в виде уменьшения частоты приступов, частичной редукции симптомов (уменьшение тугоподвижности, болей в суставах, исчезновение повреждений слизистых оболочек полости рта и половых органов). У одного пациента наблюдалось постепенное снижение эффективности инфликсимаба, и препарат был заменен на анакинру. Ребенок, заболевание которого манифестировало с симптомов, напоминавших болезнь Кавасаки (фенотип аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома), получил курс внутривенного иммуноглобулина, затем, в связи с отсутствием позитивной динамики, — преднизолон и циклоспорин, что привело к купированию клинических симптомов [23].

Заключение

Таким образом, Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром является очень редким заболеванием, в основе которого лежат гетерозиготные мутации в гене *TNFAIP3*, ответственном за развитие и поддержание воспалительного процесса в организме человека. В настоящее время в мировой литературе описано несколько пациентов с данной патологией, клиническая картина которых в большинстве случаев идентична болезни Бехчета, но может быть подобна аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому. Представленный клинический случай позволяет обогатить наши знания о генетической природе Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома, демонстрирует новый смешанный фенотип в виде сочетания симптомов, напоминающих болезнь Бехчета и аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, и подтверждает необходимость более активно использовать молекулярно-генетические методы исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Ateneo Parmense* 2004; 75: 92–99
2. Гамторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(2): 55–64.

- [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* (Current pediatrics) 2014; 13(2): 55–64. (in Russ.)]
3. Румянцев А.Г., Демина О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 211–219. [Rumjancev A.G., Demina O.M. Autoinflammatory diseases: a modern concept of pathogenesis, clinics and diagnostics. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2020; 99(3): 211–219. (in Russ.)]
 4. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(3): 227–234. [Kozlova A.L., Burlakov V.I., Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2019; 98(3): 227–234. (in Russ.)]
 5. Steiner A., Harapas C.R., Masters S.L., Davidson S. An update on autoinflammatory diseases: relopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 39. DOI: 10.1007/s11926-018-0749-x
 6. Vallabhapurapu S., Karin M. Regulation and Function of NF-kappaB Transcription Factors in the Immune System. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 693–733. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132641
 7. Hayden M.S., Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26(3): 203–234. DOI: 10.1101/gad.183434.111
 8. Tokunaga F., Nishimasu H., Ishitani R., Goto E., Noguchi T., Mio K. et al. Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF-kappaB regulation. *EMBO J* 2012; 31(19): 3856–3870. DOI: 10.1038/emboj.2012.241
 9. Vereecke L., Beyaert R., Van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 2009; 30(8): 383–391. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.007
 10. Catrysse L., Vereecke L., Beyaert R., Van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol* 2014; 35(1): 22–31. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.005
 11. Coornaert B., Carpentier I., Beyaert R. A20: central gatekeeper in inflammation and immunity. *J Biol Chem* 2009; 284(13): 8217–8221. DOI: 10.1074/jbc.R800032200
 12. Evans P.C. Regulation of pro-inflammatory signaling networks by ubiquitin: identification of novel targets for anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7: 1–19. DOI: 10.1017/S1462399405009415
 13. Shembade N., Ma A., Harhai E.W. Inhibition of NF-kappa B signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science* 2010; 327: 1135–1139. DOI: 10.1126/science.1182364
 14. Aksentijevich I., Zhou Q. NF-kB pathway in autoinflammatory diseases: dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 399. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00399
 15. Adrianto I., Wen F., Templeton A., Wiley G., King J.B., Lessard C.J. et al. Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2011; 43(3): 253–258. DOI: 10.1038/ng.766
 16. Moaaz M., Mohannad N. Association of the polymorphisms of TRAF1 (rs10818488) and TNFAIP3 (rs2230926) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their relationship to disease activity among Egyptian patients. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(2): 165–175. DOI: 10.5114/cej.2016.60991
 17. Musone S.L., Taylor K.E., Lu T.T., Nititham J., Ferreira R.C., Ortmann W. et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40(9): 1062–1064. DOI: 10.1038/ng.202
 18. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41(2): 199–204. DOI: 10.1038/ng.311
 19. Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Negi V.S. TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms confer psoriasis risk in South Indian Tamils. *Br J Biomed Sci* 2015; 72(4): 168–173. DOI: 10.1080/09674845.2015.11665748
 20. Kato M., Sanada M., Kato I., Sato Y., Takita J., Takeuchi K. et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 2009; 459: 712–716. DOI: 10.1038/nature07969
 21. Schmitz R., Hansmann M.L., Bohle V., Martin-Subero J.I., Hartmann S., Mechtersheimer G. et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med* 2009; 206(5): 981–989. DOI: 10.1084/jem.20090528
 22. Zhou Q., Wang H., Schwartz D.M., Stoffels M., Park Y.H., Zhang Y. et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nature Genet* 2016; 48: 67–73. DOI: 10.1038/ng.3459
 23. Takagi M., Ogata S., Ueno H., Yoshida K., Yeh T., Hoshino A. et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by Germline Mutation Is Involved in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1914–1922. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.038

Поступила: 17.09.20

Received on: 2020.09.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии

С.И. Ситкин¹⁻³, Е.Б. Авалуева¹, Л.С. Орешко¹, А.И. Хавкин⁴¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;³ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease

S.I. Sitkin¹⁻³, E.B. Avalueva¹, L.S. Oreshko¹, A.I. Khavkin⁴¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;³State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, вызванное пищевым глютеном у генетически предрасположенных индивидуумов. Изменения микробиоты кишечника способствуют потере толерантности к глютену и повышению проницаемости кишечного барьера, участвуя в патогенезе целиакии. Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличением численности провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. Нарушения по типу функционального (метаболического) дисбиоза характеризуются пониженным уровнем короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутирата, в кале и значительным повышением уровня метаболитов микробного происхождения в крови и моче больных. Изучение функциональной активности микробиоты кишечника будет способствовать разработке новых терапевтических подходов к ведению пациентов с целиакией.

Ключевые слова: дети, целиакия, бутират, дисбиоз кишечника, метаболомика, метагеномика, микробиота, пробиотики.

Для цитирования: Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 116–122. DOI: 10.21508/1027-4065–2021–66–2–116–122

Celiac disease is a chronic immune-mediated disease caused by dietary gluten in genetically predisposed individuals. Dysbiotic changes in the intestinal microbiota contribute to a loss of gluten tolerance and an increase in the intestinal permeability of the barrier, thus contributing to the pathogenesis of celiac disease. Taxonomic dysbiosis in celiac disease is characterized by a decrease in probiotic (anti-inflammatory) bacteria such as *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* and an increase in proinflammatory bacteria such as *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. Functional (metabolic) dysbiosis is characterized by reduced short-chain fatty acids, especially butyrate, in feces and by a significant increase in the microbial metabolites in the blood and urine of patients with celiac disease. The study of the functional activity of the intestinal microbiota will contribute to novel therapeutic approaches in management of patients with celiac disease.

Key words: children, celiac disease, butyrate, intestinal dysbiosis, metabolomics, metagenomics, microbiota, probiotics.

For citation: Sitkin S.I., Avalueva E.B., Oreshko L.S., Khavkin A.I. Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 116–122 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065–2021–66–2–116–122

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, вызванное пищевым глютеном у генетически предрасположенных индивидуумов. Данные недавних

исследований свидетельствуют, что микробиота кишечника играет сложную модулирующую роль в иммунном ответе организма человека на глютен [1]. По мнению ряда исследователей, изменения микро-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ситкин Станислав Игоревич — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; зав. научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов, ORCID: 0000-0003-0331-0963
e-mail: drsitkin@gmail.com

Авалуева Елена Борисовна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутрен-

них болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0001-6011-0998

Орешко Людмила Саварбековна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-2726-9996
191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

биоты кишечника, наряду с воздействием пищевого глютена и генетической предрасположенностью, входят в группу наиболее значимых факторов, способствующих потере толерантности к глютену и повышению проницаемости кишечного барьера, участвуя, таким образом, в патогенезе целиакии [2, 3]. Дисбиоз кишечника встречается как у пациентов с вновь выявленной целиакией, так и у больных, получающих безглютеновую диету. В первом случае следует говорить о возможной этиопатогенетической роли дисбиотических изменений, во втором, скорее всего, — о вторичных изменениях микробиоценоза (вторичный дисбиоз кишечника), обусловленных уменьшением употребления пищевых волокон больными целиакией, находящимися на безглютеновой диете [4–6].

Таксономический дисбиоз кишечника при целиакии

Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*), увеличением численности провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и др., а также повышенным отношением количества *Bacteroides fragilis* к содержанию пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *F. prausnitzii* [1, 6–9].

У больных целиакией, в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете, численность группы *Lactobacillus*, как и уровень *Bifidobacterium* spp., в большинстве исследований значительно снижены (по сравнению с таковыми у здоровых) [8–10]. При этом у детей с целиакией состав лактобацилл отличается даже большим разнообразием. Такие виды, как *Lactobacillus curvatus*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Leuconostoc carnosum* характерны для больных целиакией, в то время как группа *Lactobacillus casei*, включающая *L. casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus zeae*, является атрибутом микробиоты здоровых детей [10]. Большое видовое разнообразие *Bifidobacterium*, напротив, характерно для здоровых детей, доминирующим видом бифидобактерий в микробиоте которых был *Bifidobacterium longum* [10]. У пациентов с целиакией разнообразие бифидобактерий, как правило, снижено, причем у больных детей некоторые виды (например, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium dentium*) могут отсутствовать [10]. У детей, больных целиакией, снижается как общий уровень бифидобактерий, так и численность *Bifidobacterium longum* [11]. У пациентов с целиакией (как у взрослых, так и у детей) *B. bifidum* встречается чаще, чем у здоровых, однако у детей данные различия незначимы [10, 12]. У здоровых детей *B. adolescentis* встречался чаще, чем у больных целиакией [10]. Данные собственного

исследования, продемонстрировавшего значительное снижение уровня *Bifidobacterium* spp. у пациентов с целиакией по сравнению с таковым как у здоровых добровольцев, так и больных язвенным колитом, подтверждают результаты, полученные другими исследователями, и, скорее всего, свидетельствуют о возможной защитной роли некоторых видов бифидобактерий при целиакии [6].

Данные о роли бактериоидов в развитии целиакии и об их количественных изменениях весьма немногочисленны и сводятся к обсуждению возможного участия в патогенезе целиакии *Bacteroides vulgatus*, уровень которого значительно повышен у детей с высоким генетическим риском возникновения целиакии, и *Bacteroides fragilis*, содержание которого повышено у пациентов с целиакией. Особое внимание при этом уделяется штаммам *B. fragilis* с высокой металлопротеазной активностью (гены металлопротеаз *bft* и *mpII*, глиадин-специфические металлопротеазы) [13, 14].

Снижение в кале уровня одной из основных бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* вначале было установлено только у детей с целиакией, не получавших безглютеновую диету [7]. Количество *F. prausnitzii* у здоровых детей и детей с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету, при этом статистически значимо не различалось [7]. Впоследствии было выявлено уменьшение количества *F. prausnitzii* в кале у пациентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете; это подтвердило предположения о том, что безглютеновая диета не полностью восстанавливает нарушенную микробиоту (первичный дисбиоз, связанный с целиакией), но и сама способствует развитию дополнительных нарушений микробиоценоза кишечника (вторичный дисбиоз, связанный с уменьшением употребления пищевых волокон), по крайней мере у взрослых пациентов [6]. Так, итальянские исследователи показали, что длительная безглютеновая диета не смогла полностью восстановить не только микробиоту у детей, больных целиакией, но и метаболом кала и мочи, характеризующийся значительными изменениями концентраций некоторых короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат), аминокислот (глутамин и др.) и сложных эфиров (этилацетат, октилацетат) [15]. Испанские исследователи продемонстрировали воздействие безглютеновой диеты (в течение 1 мес) на микробиоту кишечника у здоровых взрослых добровольцев, выражавшееся в снижении уровней не только *F. prausnitzii*, но и *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также в увеличении количества *E. coli* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [4].

Повышенные уровни *E. coli* были выявлены как у пациентов с активной целиакией, так и у больных в фазе ремиссии (по сравнению со здоровым контролем) [16]. При этом клоны вирулентных

филогенетических групп *E. coli* (B2+D) у пациентов с целиакией несли большее количество генов вирулентности, а распространенность таких генов вирулентности, как гены *P fimbriae* (*papC*), капсулы K5 (*sfaD/E*) и гемолизина (*hlyA*), в штаммах *E. coli*, выделенной у детей с целиакией, была значительно выше, чем у здоровых детей [17].

Вполне ожидаемым результатом у пациентов с целиакией было значительное повышение отношения *B. fragilis* к *F. prausnitzii* [6]. Изменение соотношения между ключевыми представителями двух важнейших групп анаэробных бактерий с увеличением доли бактероидов и соответственным уменьшением доли противовоспалительной *F. prausnitzii* характеризует таксономический дисбиоз кишечника, связанный прежде всего с воспалительными процессами в желудочно-кишечном тракте (дисбиоз провоспалительного типа) различной локализации.

Из других таксонов стоит отметить представителей семейства *Staphylococcaceae*, в том числе *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus pasteurii*, повышенные уровни которых были выявлены как в кале, так и в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с активной целиакией [18, 19]. Кроме того, в образцах кала больных целиакией у штамма *S. epidermidis* было обнаружено увеличение носительства гена вирулентности *mecA* (ген устойчивости к метициллину) [18].

В одном из недавних исследований была предпринята попытка оценить возможные причинно-следственные связи между изменениями микробиоты кишечника и развитием целиакии с применением двухвыборочного менделевского рандомизационного анализа (2SMR) [20]. В результате впервые был идентифицирован ряд ассоциаций между микробиотой кишечника и однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), связанными с целиакией. Большинство идентифицированных однонуклеотидных полиморфизмов при этом были ассоциированы с филумами *Firmicutes* и *Proteobacteria*, относительная численность которых изменяется у пациентов с целиакией. Кроме того, была выявлена связь между некоторыми полиморфизмами и метаболическими путями бактерий, ассоциированных с целиакией, что свидетельствует о важности изучения функциональных нарушений микробиоты.

Функциональный (метаболический) дисбиоз у больных целиакией

Помимо таксономического дисбиоза, при целиакии (в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете) с помощью методов метаболомики выявлены нарушения по типу метаболического (функционального) дисбиоза, характеризующиеся пониженным уровнем короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутирата, в кале и значительным повышением уровня метаболитов микробного происхождения в крови и моче больных. Повышенные уровни индол-

уксусной, индолпропионовой, бензойной, янтарной и фумаровой кислот в крови, а также индоксилсульфата, паракрезолсульфата и фенилацетилглицина в моче больных целиакией свидетельствует о выраженных нарушениях анаэробного микробного метаболизма (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. и др.), которые могут оказать неблагоприятное действие (как топическое, так и системное) на организм пациента, нарушая формирование иммунологической толерантности к глютену, повышая проницаемость кишечного барьера и поддерживая воспаление [15, 21–24].

Снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот, ассоциированное с дисбиозом кишечника, указывает на то, что бактериальные метаболиты могут играть роль в модулировании ответа кишечника на глютен [25]. Кроме того, дисбаланс между бутиратом и лактатом микробного происхождения, развивающийся у пациентов с целиакией, приводит к дисбалансу между изоформами белка FoxP3, участвующего в дифференцировке Трег-клеток, причем в сторону нефункциональной сплайсированной изоформы белка [26].

Выявленное повышение уровня 2-гидроксиизовалериановой кислоты у пациентов с целиакией (по сравнению со здоровыми добровольцами) также может быть следствием увеличенной продукции этого метаболита бактериями в результате нарушений микробиоценоза кишечника [24]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о возможной связи между бактериями рода *Prevotella* (продуцентами 2-гидроксиизовалериановой кислоты) и целиакией [7, 27, 28]. Повышение концентраций дикарбоновых кислот (янтарной и фумаровой) в сыворотке крови у больных целиакией может указывать на возможную роль нарушений цикла трикарбоновых кислот (Кребса) и сопутствующей митохондриальной дисфункции, сопровождающих процессы воспаления и клеточной гипоксии, в патогенезе заболевания [24]. Ранее у пациентов с целиакией были выявлены метаболомные изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (повышенные концентрации сукцината, пирувата, изолейцина, лейцина и аспартата), также свидетельствующие о нарушениях цикла трикарбоновых кислот (дефицит энергии), гликолиза и метаболизма аминокислот [29].

Другие метаболиты, связанные с дисбиозом кишечника, уровень которых был значительно увеличен у детей с целиакией, включали провоспалительную конъюгированную желчную кислоту — тауродезоксихолевую кислоту, глюконо-D-лактон и изобутирил-L-карнитин [30]. Кроме того, недавно получены данные о нарушении бактериального метаболизма триптофана у больных целиакией, влекущего уменьшение продукции индольных производных триптофана — лигандов AhR (Aryl hydrocarbon receptor — рецептор ароматических углеводородов), защищающих от аутоиммунного воспаления, ассоциированного с потерей толерантности к глютену [31].

Патогенетическая роль микробиоты при целиакии

Обсуждаемые механизмы возможного участия дисбиотически измененной микробиоты кишечника в патогенезе целиакии включают взаимодействие как микробиоты с иммунной системой организма, так и микробиоты с глютенем. Так, в ряде бактериальных штаммов (*Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria flavescens*), выделенных у пациентов с целиакией, обнаружено более высокое содержание генов вирулентности [32]. Некоторые бактерии способны экспрессировать эпитопы, имитирующие глиадин, что может запускать Т-клеточный иммунный ответ [33]. Активация TLR4 (toll-подобный рецептор-4), липополисахаридом грамотрицательных бактерий может индуцировать продукцию интерлейкина-15 и интерлейкина-15Rα в дендритных клетках, модулируя процессы, приводящие к потере толерантности к глютену и деструкции тканей [34].

Дисбиоз кишечника может влиять на метаболизм глютена у пациентов с целиакией [3]. Микробная трансглутаминаза, аналогичная тканевой трансглутаминазе человека, может секретироваться бактериями кишечника (в основном *Firmicutes*), участвуя, таким образом, в патогенезе целиакии [32]. Кроме того, микробиом может напрямую влиять на проницаемость кишечника через высвобождение белка плотных контактов — зонулина [7].

Перспективы коррекции нарушений микробиоты кишечника у больных целиакией

Поскольку изменения микробиома кишечника, в том числе нарушения микробного метаболизма, играют важную роль в патогенезе целиакии, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа и поддержанию хронического воспаления, то, независимо от того, является ли дисбиоз причиной или следствием заболевания, необходимость коррекции дисбиотических нарушений обуславливает необходимость принципиально иных подходов к лечению [35, 36]. Они включают применение пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков в дополнение к безглютеновой диете и другим видам терапии [37–39].

Несмотря на значительный прогресс в изучении микробиома, эффективные и безопасные схемы коррекции дисбиоза кишечника и микробного дисметаболизма у пациентов с целиакией до настоящего времени не разработаны. Так, ни один из пробиотиков пока не рекомендован к применению при целиакии, хотя, с учетом данных об эффективности пробиотика *Bifidobacterium infantis* NLS у больных целиакией, проведение рандомизированных клинических исследований пробиотиков на основе бифидобактерий, как и пребиотиков, стимулирующих

рост собственных бифидобактерий, считается оправданным [38, 40, 41]. В отличие от бифидобактерий пробиотический потенциал некоторых штаммов лактобацилл (относящихся, например, к видам *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. casei*) пока еще только изучается в экспериментальных исследованиях, а перспективы клинического применения пробиотиков на основе лактобацилл при целиакии представляются не вполне ясными [9, 38]. Будущие пробиотические стратегии могут также включать использование пробиотических штаммов, таких как *Rothia* spp. и *Aspergillus niger*, способных метаболизировать глютен, либо штаммов, таких как *Prevotella histicola*, полученных от пролеченных пациентов с целиакией, способных подавлять Т-клеточный иммунный ответ против эпитопов глиадина [42–44].

Данных об эффективности пребиотиков/пищевых волокон при целиакии также недостаточно, тем не менее в российских рекомендациях по диагностике и лечению целиакии имеются указания на целесообразность применения пребиотиков (как, впрочем, и пробиотиков) для восстановления эубиоза, а в последних рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации содержится указание на необходимость увеличения доли пищевых волокон в рационе (2016) [45–48].

Поскольку инициация патологических процессов, контролируемых микробиотой, осуществляется прежде всего на уровне низкомолекулярных соединений, можно надеяться на разработку методов своевременной терапии и средств эффективной профилактики путем модуляции микробиоты, в первую очередь, с помощью принципиально нового класса препаратов — метабиотиков (постбиотиков), например на основе бактериальных метаболитов, таких как масляная кислота (бутират) и другие короткоцепочечные жирные кислоты, индолпропионовая кислота, некоторые аминокислоты [49, 50]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с целиакией, получавших дополнительно к безглютеновой диете метабиотик, содержащий масляную кислоту (250 мг) в виде бутирата кальция и инулин (250 мг), наблюдалось клинически значимое улучшение показателей по подшкалам синдрома диспепсии и синдрома абдоминальной боли Шкалы гастроинтестинальных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) через 28 дней. Кроме того, прием масляной кислоты в комбинации с инулином значительно снижал интенсивность вздутия живота [37]. Рассматриваются также возможности применения трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с целиакией [51].

Таким образом, учитывая, что безглютеновая диета не полностью восстанавливает нарушенную микробиоту (первичный дисбиоз) и сама способствует развитию вторичного дисбиоза, связанного

с уменьшением употребления пищевых волокон, приобретает актуальность изучение эффективности кисломолочных продуктов, обогащенных пре- и пробиотиками как средства восстановления эубиоза пищеварительного тракта в период ремиссии целиакии на фоне безглютеновой диеты и в отсутствие непереносимости лактозы и/или белков коровьего молока. Благодаря воздействию функциональных компонентов специальных кисломолочных продуктов со сниженным содержанием лактозы происходит нивелирование последствий таксономического и метаболического дисбактериоза, влияние на кишечную проницаемость путем модуляции синтеза зонулина [52, 53]. В качестве иллюстрации можно привести результаты целой серии проспективных открытых рандомизированных исследований по оценке эффективности йогурта питьевого «Фруто-Няня», обогащенного пребиотиком инулином и пробиотиком бифидобактериями ВВ-12™. Результаты исследований показали, что ежедневное употребление йогурта с пребиотиками и пробиотиками нормализовало состав микрофлоры, стимулировали синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Это позволяет рекомендовать употребление обогащенных кисломолочных продуктов детского питания для расширения рациона пациентов, находящихся на безглютеновой диете, не только в качестве источника полноценного белка, жиров, углеводов, но и как донатора короткоцепочечных жирных кислот, пре- и пробиотиков [54–56].

Заключение

Согласно современным представлениям целиакию можно считать мультифакторным заболеванием, при котором, наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, большое значение имеют факторы окружающей среды и прежде всего микробиота кишечника, роль которой в развитии заболевания требует дальнейшего изучения [1, 2, 46, 57]. Нарушения микробиоценоза кишечника, в том числе изменение метаболической активности микробиоты, играют значительную роль в патогенезе целиакии, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа, развитию и поддержанию хронического воспаления [33, 52, 58]. Результаты относительно немногочисленных исследований, однако, не позволяют сделать однозначные выводы о первичном или вторичном характере этих нарушений, роли отдельных бактериальных групп (родов, видов) и значении конкретных микробных метаболитов в патогенезе и саногенезе рассматриваемых заболеваний. Работы в этом направлении, особенно исследования, основная цель которых состоит в изучении функциональной (метаболической) активности микробиоты и возможностей коррекции дисбиотических нарушений (как таксономических, так и метаболических), могут послужить основой для разработки новых терапевтических и диетологических подходов к ведению пациентов с целиакией [31, 37, 38, 59, 60].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(9): 497–506. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.90
- Valitutti F., Cucchiara S., Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients* 2019; 11(10): 2403. DOI: 10.3390/nu11102403
- Caio G., Lungaro L., Segata N., Guarino M., Zoli G., Volta U., De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients* 2020; 12(6): 1832. DOI: 10.3390/nu12061832
- De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009; 102(8): 1154–1160. DOI: 10.1017/S0007114509371767
- Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012; 4 (8): 1095–1119. DOI: 10.3390/nu4081095
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 1: 8–30. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 1: 8–30. (In Russ.)]
- De Palma G., Nadal I., Medina M., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol* 2010; 10:63. DOI: 10.1186/1471-2180-10-63
- Golfetto L., de Senna F.D., Hermes J., Beserra B.T., França F.S., Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 139–143. DOI: 10.1590/s0004-28032014000200013
- Lorenzo Pisarello M.J., Vintiñi E.O., González S.N., Pagani F., Medina M.S. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol* 2015; 61(1): 32–37. DOI: 10.1139/cjm-2014-0472
- Sanz Y., Sánchez E., Marzotto M., Calabuig M., Torriani S., Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51(3): 562–568. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00337.x
- Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol* 2008; 8: 232. DOI: 10.1186/1471-2180-8-232
- Nistal E., Caminero A., Vivas S., Ruiz de Morales J.M., Sáenz de Miera L.E., Rodríguez-Aparicio L.B., Casqueiro J. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacte-

- ria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie* 2012; 94(8): 1724–1729. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.03.025
13. Sánchez E., De Palma G., Capilla A., Nova E., Pozo T., Castillejo G. et al. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77(15): 5316–5323. DOI: 10.1128/AEM.00365-11
 14. Sánchez E., Laparra J.M., Sanz Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(18): 6507–6515. DOI: 10.1128/AEM.00563-12
 15. Di Cagno R., De Angelis M., De Pasquale I., Ndagijimana M., Vernocchi P., Ricciuti P. et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol* 2011; 11: 219. DOI: 10.1186/1471-2180-11-219
 16. Schippa S., Iebba V., Barbato M., Di Nardo G., Totino V., Checchi M.P. et al. A distinctive ‘microbial signature’ in celiac pediatric patients. *BMC Microbiol* 2010; 10: 175. DOI: 10.1186/1471-2180-10-175
 17. Sánchez E., Nadal I., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 50. DOI: 10.1186/1471-230X-8-50
 18. Sánchez E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Intestinal *Staphylococcus* spp. and virulent features associated with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2012; 65(9): 830–834. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200759
 19. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C., Fernández-Murga M.L., Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(18): 5472–5479. DOI: 10.1128/AEM.00869-13
 20. García-Santesteban I., Cilleros-Portet A., Moyua-Ormazabal E., Kurilshikov A., Zhernakova A., Garcia-Etxebarria K. et al. A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Investigates Associations Between Gut Microbiota and Celiac Disease. *Nutrients* 2020; 12(5): 1420. DOI: 10.3390/nu12051420
 21. Di Cagno R., Rizzello C.G., Gagliardi F., Ricciuti P., Ndagijimana M., Francavilla R. et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75(12): 3963–3971. DOI: 10.1128/AEM.02793-08
 22. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Oreshko L., Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S437. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829
 23. Calabrò A., Gralka E., Luchinat C., Saccenti E., Tenori L. A metabolomic perspective on coeliac disease. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 756138. DOI: 10.1155/2014/756138
 24. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. и др. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 7: 4–50. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Oreshko L.S., Zhigalova T.N. et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: A metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 7: 4–50. (In Russ.)]
 25. Freire R., Ingano L., Serena G., Cetinbas M., Anselmo A., Sapone A. et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7029. DOI: 10.1038/s41598-019-43426-w
 26. Serena G., Yan S., Camhi S., Patel S., Lima R.S., Sapone A. et al. Proinflammatory cytokine interferon- γ and microbiome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2017; 187(3): 490–506. DOI: 10.1111/cei.12911
 27. Hedberg M.E., Israelsson A., Moore E.R.B., Svensson-Stadler L., Wai S.N., Pietz G. et al. *Prevotella jejuni* sp. nov., isolated from the small intestine of a child with coeliac disease. *Int J Syst Evol Microbiol* 2013; 63(Pt 11): 4218–4223. DOI: 10.1099/ijs.0.052647-0
 28. Sjöberg V., Sandström O., Hedberg M., Hammarström S., Hernell O., Hammarström M.L. Intestinal T-cell responses in celiac disease – impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One* 2013; 8(1): e53414. DOI: 10.1371/journal.pone.0053414
 29. Sharma U., Upadhyay D., Mewar S., Mishra A., Das P., Gupta S.D. et al. Metabolic abnormalities of gastrointestinal mucosa in celiac disease: An in vitro proton nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(10): 1492–1498. DOI: 10.1111/jgh.12979
 30. Huang Q., Yang Y., Tolstikov V., Kiebish M.A., Ludvigsson J.F., Palm N.W. et al. Children Developing Celiac Disease Have a Distinct and Proinflammatory Gut Microbiota in the First 5 Years of Life. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.29.971242
 31. Lamas B., Hernandez-Galan L., Galipeau H.J., Constante M., Clarizio A., Jury J. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation. *Sci Transl Med* 2020; 12(566): eaba0624. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba0624
 32. Sacchetti L., Nardelli C. Gut microbiome investigation in celiac disease: from methods to its pathogenetic role. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(3): 340–349. DOI: 10.1515/cclm-2019-0657
 33. Petersen J., Ciacchi L., Tran M.T., Loh K.L., Kooy-Winkelar Y., Croft N.P. et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease. *Nat Struct Mol Biol* 2020; 27(1): 49–61. DOI: 10.1038/s41594-019-0353-4
 34. Kim S.M., Mayassi T., Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 425–435. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.001
 35. Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients* 2015; 7(8): 6900–6923. DOI: 10.3390/nu7085314
 36. Girbovan A., Sur G., Samasca G., Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Med Microbiol Immunol* 2017; 206(2): 83–91. DOI: 10.1007/s00430-017-0496-z
 37. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 6: 77–98. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 6: 77–98. (In Russ.)]
 38. de Sousa Moraes L.F., Grzeskowiak L.M., de Sales Teixeira T.F., Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3): 482–489. DOI: 10.1128/CMR.00106-13
 39. Seiler C.L., Kiflen M., Stefanolo J.P., Bai J.C., Bercik P., Kelly C.P. et al. Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1584–1595. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000749
 40. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines ‘Probiotics and Prebiotics’. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guide->

- lines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english [Accessed 04 January 2021]
41. *Smecuol E., Hwang H.J., Sugai E., Corso L., Cherňavsky A.C., Bellavite F.P. et al.* Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 139–147. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827759ac
 42. *Fernandez-Feo M., Wei G., Blumenkranz G., Dewhirst F.E., Schuppan D., Oppenheim F.G., Helmerhorst E.J.* The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(9): E386–E394. DOI: 10.1111/1469-0691.12249
 43. *König J., Holster S., Bruins M.J., Brummer R.J.* Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13100. DOI: 10.1038/s41598-017-13587-7
 44. *Bodkhe R., Marietta E.V., Balakrishnan B., Luckey D.H., Horwath I.E., Shouche Y.S. et al.* Human gut-derived commensal suppresses generation of T-cell response to gliadin in humanized mice by modulating gut microbiota. *Anaerobe* 2020; 25: 102237. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102237
 45. *Capriles V.D., Arêas J.A.* Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food Funct* 2013; 4(1): 104–110. DOI: 10.1039/c2fo10283h
 46. *Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др.* Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив 2017; 89(3): 94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G. et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskii arkhiv* 2017; 89(3): 94–107. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201789394-107
 47. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И. и др.* Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 5: 3–12. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 5: 3–12. (In Russ.)]
 48. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Celiac Disease'. 2016. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ce-liac-disease/english> [Accessed 04 January 2021]
 49. *Shenderov B.A.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
 50. *Хавкин А.И., Блат С.Ф.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(1): 159–174. [Khavkin A.I., Blat S.F. Enteric microbiocenosis and immunity. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(1): 169–174. (In Russ.)]
 51. *Golfeyz S.* Celiac Disease and Fecal Microbiota Transplantation: A New Beginning? *Am J Gastroenterol* 2018; 113(8): 1256. DOI: 10.1038/s41395-018-0094-8
 52. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(5): 33–39. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2018; 13(5): 33–39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39 (In Russ.)]
 53. *Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н.* Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoi dietologii* 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russ.)]
 54. *Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н.* Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент 2019; 17(1–2): 28–36. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children's diet: experience and prospects. *Trudnyi patsient* 2019; 17(1–2): 28–36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 (In Russ.)]
 55. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17(1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078 (In Russ.)]
 56. *Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б.* Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(5): 116–125. [Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russ.)]
 57. *Marasco G., Di Biase A.R., Schiumerini R., Eusebi L.H., Iughetti L., Ravaioli F. et al.* Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61(6): 1461–1472. DOI: 10.1007/s10620-015-4020-2
 58. *Matsuoka K., Kanai T.* The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37(1): 47–55. DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4
 59. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(6): 99–103. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2018; 97(6): 99–103. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103
 60. *Pecora F., Persico F., Gismondi P., Fornaroli F., Iuliano S., de'Angelis G.L., Esposito S.* Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol* 2020; 11: 957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00957

Поступила: 11.01.21

Received on: 2021.01.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Синдром Пейтца—Егерса в детской дерматологической практике

А.В. Таганов¹, О.Б. Тамразова^{1,2}, А.В. Молочков¹, Л.В. Гончарова², А.С. Стадникова²,
Е.А. Глухова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Peutz—Jeghers' syndrome in pediatric dermatological practice

A.V. Taganov¹, O.B. Tamrazova^{1,2}, A.V. Molochkov¹, L.V. Goncharova², A.S. Stadnikova²,
E.A. Glukhova¹

¹Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

²Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Синдром Пейтца—Егерса — редкое наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, проявляющееся характерной клинической картиной поражения кожи и гамартомами желудочно-кишечного тракта. К осложнениям заболевания относятся кровотечения из полипов, анемия, инвагинации и некрозы кишечника, а также высокая вероятность развития злокачественных опухолей. Данный синдром впервые был описан в начале прошлого столетия и представляет интерес для дерматологов, гастроэнтерологов, онкологов и хирургов по причине клинической гетерогенности кишечных и кожных проявлений.

Представлено клиническое наблюдение синдрома Пейтца—Егерса у 5-летней девочки. Пациентка жаловалась на периодические тупые боли в животе, усиливающиеся после приема твердой пищи. При осмотре кожи и слизистых оболочек обнаружены высыпания на коже лица: в периоральной области, на красной кайме губ, а также на слизистой оболочке губ, внутренней поверхности щек, твердого неба.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в препилорической части обнаружен полип на ножке — удален при повторной ЭГДС под эндотрахеальным наркозом. При фиброколоноскопии отмечена гиперпигментация купола слепой кишки. Для подтверждения диагноза проведено ДНК-тестирование, выявлена мутация гена *STK11*.

Пигментация периоральной области служит ранним симптомом, который позволяет предположить синдром Пейтца—Егерса и назначить оптимальное обследование. Раннее распознавание синдрома у детей имеет важное значение в контексте снижения риска развития кишечной непроходимости, кровотечений, а также онкологических осложнений в будущем.

Ключевые слова: дети, синдром Пейтца—Егерса, полипы кишечника, пигментация, ген *STK11*.

Для цитирования: Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., Гончарова Л.В., Стадникова А.С., Глухова Е.А. Синдром Пейтца—Егерса в детской дерматологической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(2): 123–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–123–129

Peutz—Jeghers' syndrome is a rare hereditary disease inherited by an autosomal dominant type, manifested by a characteristic clinical picture of skin lesions and hamartomas of the gastrointestinal tract. Complications of the disease include bleeding from polyps, anemia, intussusception and intestinal necrosis, as well as a high likelihood of developing malignant tumors. For the first time the syndrome was described at the beginning of the last century, and it is of interest to dermatologists, gastroenterologists, oncologists and surgeons due to the clinical heterogeneity of intestinal and skin manifestations.

The article describes a clinical case of a 5-year-old girl with the Peutz—Jaegers syndrome. The patient complained of periodic dull abdominal pain that worsened after eating solid food. During the examination of the skin and mucous membranes the doctors discovered rashes on the face: perioral area, on the red border of the lips and on the mucous membrane of the lips, inside the cheeks, hard palate.

Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) revealed a polyp on a pedicle in the prepyloric part — it was removed during repeated EGDS under endotracheal anesthesia. Fibrocolonoscopy revealed hyperpigmentation of the dome of the cecum. To confirm the diagnosis, the doctors carried out DNA testing which found a mutation of the *STK11* gene.

Pigmentation of the perioral area is an early symptom of Peutz—Jeghers' syndrome suggesting optimal examination. Early recognition of the syndrome in children is important in the context of reducing the risk of developing intestinal obstruction, bleeding, and cancer complications in the future.

Key words: children, Peutz—Jeghers' syndrome, intestinal polyps, pigmentation, *STK11* gene.

For citation: Taganov A.V., Tamrazova O.B., Molochkov A.V., Goncharova L.V., Stadnikova A.S., Glukhova E.A. Peutz—Jeghers' syndrome in pediatric dermatological practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(2): 123–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–123–129

Синдром Пейтца—Егерса — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется появлением мелких пигментированных пятен на коже и слизистой оболочке в сочетании с множественными доброкачественными полипами по ходу желудочно-кишечного тракта. Пигментация периоральной области служит наиболее ранним визуальным симптомом, который дает возможность педиатрам и дерматологам предположить синдром

Пейтца—Егерса задолго до появления осложнений, назначить своевременное обследование и терапию.

Распространенность синдрома Пейтца—Егерса по консолидированным данным составляет от 1:25 тыс. до 1:280 тыс. новорожденных [1, 2]. Мужчины и женщины поражаются примерно с одинаковой частотой [2–4]. В большинстве случаев отмечается поздняя диагностика синдрома и пациенты попадают в поле зрения педиатров только при разви-

тии urgentных проявлений: острой кишечной непроходимости или кровотечения [5–8].

В настоящее время малоизученным в диагностическом аспекте остается вопрос, что возникает раньше: кишечные (полипоз) или кожные (пигментация) проявления заболевания? Сроки появления симптоматики (последовательно или одновременно) — значимый аспект, который требует дальнейшего изучения для понимания клинического течения и прогноза. Пигментные высыпания на красной кайме губ, слизистой оболочке ротовой полости и коже служат первым и наиболее частым проявлением синдрома Пейтца—Егерса. Полипоз желудочно-кишечного тракта начинает развиваться также в младшем детском возрасте (в среднем около 5 лет) [9, 10]. Другая важная особенность данного синдрома заключается в повышенном риске возникновения различных опухолевых заболеваний [11], включая рак желудочно-кишечного тракта, молочной железы, яичников, шейки матки, маточных труб, щитовидной железы, легких, желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы и яичек.

История вопроса

Автором первого упоминания о заболевании, в последствии названного синдромом Пейтца—Егерса, был J.T. Connor, который в 1895 г. опубликовал в журнале *Lancet* свои наблюдения за сестрами-близнецами с пигментацией губ [12]. Эти же близнецы были описаны британским хирургом и дер-

матологом J. Hutchinson в 1896 г. и стали известны как близнецы Гетчинсона [13]. Впоследствии одна из сестер умерла от кишечной непроходимости в возрасте 20 лет, а другая — от рака молочной железы в возрасте 59 лет [14].

В 1921 г. J. Peutz наблюдал голландскую семью с полипозом желудочно-кишечного тракта и первым обратил внимание на наследственную природу этого заболевания [15]. A. Touraine и соавт. в 1945 г. описали пациентов, страдавших полипозом кишечника и лентиги; данное сочетание было ими названо «*syndrome de Peutz*» [16]. В 1949 г. H. Jeghers и соавт. описали 10 случаев данного синдрома как отдельное заболевание и подчеркнули характерную триаду: полипоз желудочно-кишечного тракта, наследственный характер заболевания, пигментные пятна на коже и слизистых оболочках [17]. T. Dormandy в 1957 г. опубликовал обстоятельный обзор, посвященный данному фактому [18]. В 1954 г. A. Bruwer и соавт. для обозначения данного заболевания предложили термин «синдром Пейтца—Егерса», который используется в научной литературе и в настоящее время [19].

В отечественной литературе данный синдром часто называется «синдром Пейтца—Егерса—Турена». Указание на A. Touraine имеет исторический аспект и признание заслуг исследователя в понимании природы заболевания [18].

Клинические проявления

Кожные проявления характеризуются множественными пигментными пятнами (лентиги) на красной кайме губ, слизистой оболочке ротовой полости, реже на ладонях, подошвах, перианальной области и влажной [20, 21]. Высыпания на красной кайме губ представлены мелкими гиперпигментными пятнами («родинками»), округлой формы, темно-коричневого цвета, размером 2–5 мм, склонными к слиянию (рис. 1).

Сходная клиническая картина отмечается и на слизистой оболочке ротовой полости (губах, деснах). Плотность расположения (группировка) элементов на красной кайме губ обычно значительно выше, чем на других участках кожного покрова. Пигментированные пятна (лентиги) не темнеют при длительном пребывании на солнце, а также не склонны к малигнизации. Пигментные пятна в полости рта сохраняются на всю жизнь, в отличие от пигментных пятен на коже, которые с возрастом бледнеют имеют тенденцию к исчезновению к 18–20 годам.

Кожные проявления синдрома определяются сразу после рождения или в раннем детском возрасте. Отмечено, что высыпания могут появляться на месте травмы и предшествующего воспаления. Данный изоморфизм (по аналогии с феноменом Кебнера) следует учитывать в качестве предиктора заболевания при осмотре и сборе анамнеза. При гистологическом исследовании высыпаний

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Таганов Алексей Викторович — д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН),

ORCID: 0000-0001-5056-374X

e-mail: matis87177@yandex.ru

Тамразова Ольга Борисовна — д.м.н., проф. РАН, проф. кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН), врач-консультант Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой,

ORCID: 0000-0003-3261-6718

Молочков Антон Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН),

ORCID: 0000-0002-6456-998X

Глухова Евгения Александровна — врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН),

ORCID: 0000-0002-3004-6646

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Гончарова Людмила Викторовна — врач-педиатр 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-6482-010X

Стадникова Антонина Сергеевна — к.м.н., врач-дерматовенеролог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой,

ORCID: 0000-0003-3420-4442

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28



Рис. 1. Высыпания на красной кайме губ в виде мелких гиперпигментированных пятен («родинки»), округлой формы, темно-коричневого цвета у пациента Н., 15 лет.

Fig. 1. Rashes on the red border of the lips are represented by small hyperpigmented spots ("moles"), rounded shape, dark brown color in Patient N., 15 years old.

отмечается повышенное содержание пигмента в клетках базального слоя эпидермиса и собственной пластинки слизистой оболочки [9].

С точки зрения дифференциальной диагностики следует учитывать похожие проявления при лентиге, представляющие собой четко ограниченные пятна диаметром 1–2 мм однородного цвета (от красного или цвета загара до светло-коричневого). В частности, лентиге губ (labial melanotic macule) характеризуется появлением на красной кайме нижней губы коричневых пятен, которые не имеют склонности к распространению на слизистые оболочки.

При поражении *желудочного кишечного тракта* образуются полипы диаметром от нескольких миллиметров до 5 см и более. Крупные полипы могут спровоцировать инвагинацию и обтурацию, с чем связан широкий диапазон клинических проявлений заболевания (от бессимптомного течения до разных вариантов кишечной непроходимости) [10, 11]. В 60–90% случаев полипы обнаруживают в тонкой кишке, реже в желудке и толстой кишке, а также в желчном пузыре, органах респираторной, мочевыделительной и репродуктивной систем [8].

Характерным проявлением синдрома Пейтца—Егерса служат желудочно-кишечные кровотечения. «Скрытые» кровотечения часто приводят к анемии — у детей отмечают слабость, отставание в физическом развитии [9, 22]. Средний возраст клинической манифестации кровотечений по данным различных авторов колеблется от 10 лет до 12,5 года, однако в некоторых случаях симптомы развиваются у детей в течение первых лет жизни [22, 23]. Полипоз в кишечном тракте может сопровождаться и другими тяжелыми осложнениями: изъязвлениями, острой кровопотерей, кишечной инвагинацией, обструкцией (обычно тонкой кишки) и даже некрозом, которые в раннем детстве (до 10 лет) обнаруживаются у 33%,

а к 20 годам жизни — у 50% больных [24]. Ввиду того что инвагинация кишечника при синдроме Пейтца—Егерса редко диагностируется в ранние сроки, к сожалению, дети поступают в специализированные отделения уже при развитии перфорации кишечника и перитонита. Этим обусловлена и высокая частота оперативных вмешательств: около 30% всех больных с синдромом Пейтца—Егерса лапаротомия выполняется в возрасте до 10 лет, а к 18 годам 68% всех пациентов переносят лапаротомию [8, 20, 21]

Сочетание абдоминального болевого синдрома и наличие меланиновой пигментной сыпи, в первую очередь в периоральной области, должно вызвать настороженность у врачей в контексте развития кишечной непроходимости, связанной с явлениями полипоза кишечника.

Злокачественные новообразования. В исследованиях отмечено, что при синдроме Пейтца—Егерса риск развития рака любой локализации в 15 раз выше, чем в общей популяции, и к 65 годам жизни составляет 93% [25]. Для данного факоматоза характерно развитие злокачественных опухолей начиная с молодого возраста: к 20 годам рак выявляется у 1% больных, к 40 годам — у 17–19%, к 60 годам — у 60–63%, к 70 годам — у 81–85% [11]. Рак тонкой кишки развивается у 96% пациентов, толстой кишки — у 27%, желудка — у 24%, а прямой кишки — у 24%.

Клиническая диагностика синдрома Пейтца—Егерса

Диагноз считается достоверным при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков [2]:

- наличие двух и более гистологически подтвержденных гамартomatных полипов;
- любое число выявленных полипов у пациента, имеющего близкого родственника — носителя синдрома;
- гиперпигментация в типичных для синдрома местах и наличие в семье родственника — носителя этого синдрома;
- любое количество полипов в сочетании с гиперпигментацией в типичных местах у одного индивида.

В 2006 г. F. Giardiello и J. Trimbath опубликовали рекомендации по обследованию (скринингу) больных с синдромом Пейтца—Егерса (см. таблицу)

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Пейтца—Егерса

Мутации в гене *STK11* находят у 70–80% пациентов с синдромом Пейтца—Егерса. Ген *STK11* относится к супрессорам (кодирует серин/треонинкиназу), картирован на коротком плече хромосомы 19 в регионе 19p13.3 (включает 10 экзонов). Известно, что ген *STK11* регулирует клеточную пролиферацию путем остановки клеточного цикла G1, регулирует Wnt-сигнальный путь, взаимодействуя с белком p53, участвует в апоптозе, а также играет важную роль

в ориентировке клеток в пределах ткани (влияет на клеточную полярность, участвует в межмембранных белковых взаимодействиях) [24, 26, 27]. Мутация этого гена (нонсенс, миссенс-мутации, небольшие делеции/инсерции, большие делеции) приводят к нарушению структуры или сокращению длины кодируемого белка и утрате им киназной активности.

Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу: для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Мутантный ген *STK11* передается 50% потомков больного независимо от их пола. В семейном анамнезе около 50% больных отсутствует указание на наличие больного родителя, в этих случаях предполагают возникновение мутации *de novo*.

Клиническая гетерогенность заболевания у разных пациентов (широкая вариабельность по числу и типу полипов, плотности пигментации кожи и слизистых оболочек, возрасту манифестации заболевания, тяжести течения) обусловлена различной экспрессивностью гена, которая, в свою очередь, зависит от типа мутации. Дополнительный анализ мутаций может помочь в выявлении более агрессивных фенотипов и, таким образом, способствовать диагностике, наблюдению и более эффективному лечению. Генетическое тестирование в дополнение к характерным клиническим проявлениям синдрома Пейтца—Егерса позволяет с большей долей вероятности диагностировать данное заболевание и улучшить прогноз пациентов.

Собственное наблюдение

Пациентка Р., 5 лет, в плановом порядке по рекомендации гастроэнтеролога поступила в 1-е педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ в октябре 2019 г. с жалобами на периодически возни-

кающие боли в области живота, усиливающиеся после приема пищи. Направительный диагноз: «Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный».

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, самостоятельных родов на 39-й неделе. Ранний анамнез без особенностей. Семейный анамнез не отягощен.

С августа 2019 г. пациентка страдает периодически возникающими тупыми болями в животе, локализующимися преимущественно в параумбиликальной области и эпигастрии, усиливающимися после приема твердой пищи. Самостоятельно (по решению матери) принимала панкреатин и фестал с незначительным улучшением самочувствия. К врачам не обращалась.

Status praesens при поступлении (от 20.10.2019): состояние пациентки средней тяжести, симптомы интоксикации отсутствуют. Ребенок ослаблен (быстро устает от минимальной активности, отсутствует желание к разговору и развлечениям), аппетит снижен. Носовое дыхание свободное. Зев умеренно гиперемирован, без налетов.

Миндалины увеличены до I степени, наложения отсутствуют. В легких дыхание пуэрильное, проводится во всех отделах, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритм правильный, шумы отсутствуют. Язык влажный, не обложен. Живот не вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный в области эпигастрия. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный до 1 раза в 2–3 сут, примеси отсутствуют. Мочеиспускание безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный. Отеков нет. Сознание ясное. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

При осмотре кожи и слизистых оболочек отмечены высыпания, локализующиеся на коже лица:

Таблица. Рекомендации по обследованию пациентов с синдромом Пейтца—Егерса

Table. Recommendations for examination with Peitz—Jagers syndrome

Орган	Метод исследования	Возраст начала скрининга, годы	Интервал, годы
Желудок	Эзофагогастродуоденоскопия	8	2–3
Тонкая кишка	Капсульная эндоскопия или магнитно-резонансная энтерография	8	2–3
Толстая кишка	Колоноскопия	18	2–3
Молочная железа	Обследование груди (мануальное)	25	Ежемесячно
	Маммография	25	1
Яичники	Трансвагинальное ультразвуковое исследование, сывороточный онкомаркер СА-125	25	1
Матка и шейка матки	Исследование органов малого таза (мануальное), цитологический мазок	18	1
Поджелудочная железа	Магнитно-резонансная томография, УЗИ, сывороточный онкомаркер СА-19–9	25	1–2
Яички	Пальпация и УЗИ яичек	С рождения	1

периоральной области, на красной кайме губ, а также на слизистой оболочке губ, внутренней поверхности щек и твердого неба (рис. 2). Высыпания представлены множественными точечными мелкими пигментными пятнами светло-коричневого цвета; возникли примерно за год до госпитализации. Появление пигментации мать пациентки связывает с применением крема, содержащего пиритион цинка, использованного по поводу аллергического хейлита.

Заключение консультирующего дерматовенеролога: синдром Пейтца—Егерса. Рекомендации: проведение исследований: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и фиброколоноскопии (ФКС) с целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Общий анализ крови, биохимический анализ крови и мочи (21.10.2019): значения в пределах референсных. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (21.10.2019): эхопризнаки диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

ЭГДС (22.10.2019): пищевод не деформирован. В просвете содержится скудная слизь. Слизистая оболочка пищевода гладкая, тусклая, бледно-розового цвета. Кардия плотно не смыкается. Складки кардии не выражены. Зубчатая линия не сформирована. В желудке немного пенистой слизи. Не активная, но равномерная перистальтика. Складки невысокие, равномерно расправляются воздухом. Слизистая оболочка желудка гладкая, бледно-розового цвета; в препилорической части имеется опухолевидное образование размерами 2,0×3,0×2,5 см; гладкая поверхность, выраженная строма; подвижно на ножке толщиной до 1,0 см; образование частично препятствует продвижению аппарата к привратнику, в луковицу двенадцатиперстной кишки. Привратник зияет (рис. 3).

Складки привратника не выражены. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая оболочка луковицы бледно-розового цвета, с невыраженными складками. В постбульбарных отделах не выражены складки, бледно-розовая слизистая без налета. Большой дуоденальный сосочек не виден. Заключение: полип желудка.

Было решено проведение повторной ЭГДС с последующей полипэктомией и ФКС в один день под эндотрахеальным наркозом. При повторной ЭГДС от 28.10.2019 проведена полипэктомия коагуляцией и резанием.

Гистологическое исследование опухолевидного образования (28.10.2019): макроскопическое описание: округлое образование размером 1,8×2,4×1,7 см с крупнодольчатой поверхностью серо-коричневого цвета, на разрезе белесовато-коричневого цвета, мягко-эластичной консистенции. Микроскопическое описание: полип представлен разрастанием слизистой оболочки желудка, в строме выраженный компонент с ветвящимися гладкомышечными тяжами. Железы гиперплазированы, покрыты высоким цилиндрическим гипермукоидизированным эпителием с очаговыми



Рис. 2. Пигментация на красной кайме губ: мелкие группированные гиперпигментированные пятна размером 2–5 мм (а, б) у пациентки Р., 5 лет.

Fig. 2. Pigmentation on the red border of the lips: small grouped hyperpigmented spots, ranging in size 2–5 mm (a, b) in Patient P., 5 years old.

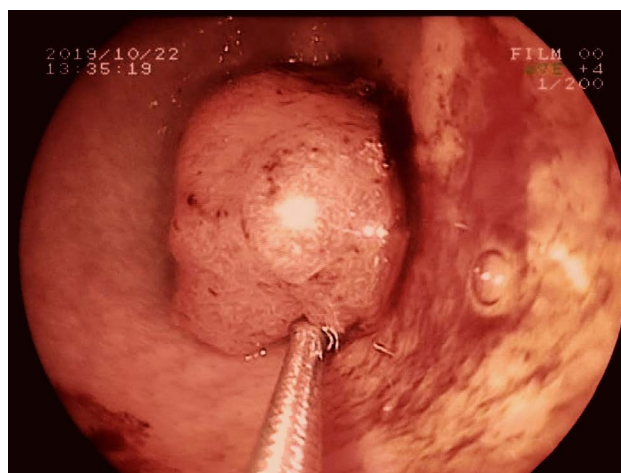


Рис. 3. Эзофагогастродуоденоскопия у пациентки Р, 5 лет: в препилорической части — опухолевидное образование размерами 2,0×3,0×2,5 см.

Fig. 3. Esophagogastroduodenoscopy in the patient P., 5 years old: in the prepyloric part — a tumor-like formation with dimensions of 2,0×3,0×2,5 cm.

реактивными/диспластическими изменениями. В поверхностных отделах эрозивные дефекты, в стромах отек, полнокровие, кровоизлияния, муцинозные кисты, очаговая плазмодитарно-лимфоцитарная инфильтрация с сегментоядерными лейкоцитами. Заключение: гистологическая картина гамартнома полипа желудка. ФКС (28.10.2019): гиперпигментация купола слепой кишки.

В раннем восстановительном периоде пациентке рекомендованы постельный режим в первые 2–3 дня, голодание в 1-е сутки, в дальнейшем соблюдение диеты (стол №1) в течение 1 мес. С учетом наличия кожно-слизистой пигментации и гистологически подтвержденных гамартрозных полипов в желудочно-кишечном тракте пациентке был выставлен диагноз: синдром Пейтца–Егерса. За время пребывания в стационаре отмечалась положительная динамика состояния: девочка активна, аппетит в норме, боли в области живота не беспокоят.

При выписке пациентке были даны следующие рекомендации: консультации педиатра по месту жительства для динамической оценки изменений в результатах общего и биохимического анализов крови (контроль наличия скрытого кровотечения) 1 раз в год в течение жизни, ЭГДС и ФКС каждые 2–3 года с целью исключения образования новых полипов и развития злокачественных образований, с 18 лет ежегодные обследования у врачей – гинеколога и маммолога с соответствующими диагностическими манипуляциями по причине онкологической настороженности. Кроме того, после выписки из стационара родителям было рекомендовано провести молекулярно-генетическое консультирование.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шидиков И.Х., Калниязов Б.М. Редкая форма кишечной инвагинации у ребенка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 2(162): 173–177. [Shidakov I.H., Kalniyazov B.M. A rare form of intestinal invagination in a child. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 2(162): 173–177. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-173-177
2. Giardiello F.M., Trimbath J.D. Peutz–Jeghers' syndrome and management recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 408–415. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005
3. Burt R.W. Polyposis syndromes. Clinical Perspectives in Gastroenterology 2002; 5(1): 51–59
4. Boardman L.A. Heritable colorectal cancer syndromes: recognition and preventive management. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31(4): 1107–1131. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00049-3
5. Babalola O., Adeniji A. Jejunal Intussusception in Peutz–Jeghers Syndrome Mimicking Acute Appendicitis. Ultrasound Q 2015; 31(3): 207–208. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000152
6. Zacharias S.A., Prasad R., Kazmi F., Pall H. Side-to-side bowel anastomosis mimicking intussusception in a 2-year-old child with Peutz–Jeghers' syndrome. Radiol Case Rep 2018; 13(4): 839–842. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.05.012
7. Amos C.I., Keitheri-Cheteri M.B., Sabripour M., Wei C., McGarrity T.J., Seldin M.F. et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz–Jeghers' syndrome. J Med Genet 2004; 41(5): 327–333. DOI: 10.1136/jmg.2003.010900
8. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д. и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. Онкопедиатрия 2015; 2(4): 384–395. [Kazubskaya T.P., Belev N.F., Kozlova V.M., Tamrazov R.I., Filippova M.G., Ermilova V.D. et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. Onkopediatriya 2015; 2(4): 384–395. (In Russ.)]
9. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S. et al. Peutz–Jeghers' syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut 2010; 59(7): 975–986. DOI: 10.1136/gut.2009.198499
10. Basak F., Kinaci E., Aksoy S., Sevinc M., Aren A. Multiple intestinal intussusceptions in Peutz–Jeghers' syndrome: A case report. Acta Chir Belg 2010; 110(1): 93–94. DOI: 10.1080/00015458.2010.11680575
11. Bouraoui S., Azouz H., Kechrid H., Lemaïem F., Mzabi-Regaya S. Peutz–Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and re-

При ДНК-исследовании, осуществленном в Центре молекулярной генетики, в гене *STK11* была выявлена делеция p.311del4 в гетерозиготном состоянии.

Заключение

Изучение данного синдрома представляет интерес для врачей многих специальностей по причине гетерогенности клинических проявлений. Своевременно установленный диагноз позволяет снизить риск развития неоплазий, провести щадящее лечение на ранних этапах заболевания.

В связи с тем что мутации в гене *STK11* определяются у большинства пациентов, генетическое тестирование в сочетании с клиническими данными представляют возможность диагностировать заболевание наиболее точно. Однако отсутствие мутаций гена *STK11* не исключает диагноз.

Все пациенты с синдромом Пейтца–Егерса должны находиться под динамическим наблюдением. По отношению к ним необходимо соблюдать рекомендации, включающие мультидисциплинарный подход с использованием современных диагностических (клинические, генетические, лабораторные, морфологические, физикальные и инструментальные) методов.

Кожные проявления синдрома следует рассматривать как предиктор, указывающий на необходимость тщательного и регулярного обследования пациента. Несмотря на то что кожные проявления не представляют опасности и не склонны к озлокачествлению, их раннее выявление у ребенка и постановка диагноза наследственного синдрома сможет предотвратить развитие более тяжелых осложнений.

- view of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(3): 250–254. DOI: 10.1016/j.gcb.2008.01.009
12. Connor J.T. Aesculapian society of London. *Lancet* 1895; 2: 1169
 13. Hutchinson J. Pigmentation of the lips and mouth in twin sisters. *Arch Surg (Lond)* 1896; 7: 290
 14. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips, and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949; 241(25): 993–1005. DOI: 10.1056/NEJM19491222412501
 15. Peutz J.L.A. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eignaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Ned Maandschr Geneesk* 1921; 10: 134–146
 16. Touraine A., Couder F. Syndrome de Peutz (lentigino-polypose digestive). *Ann Dermat Syph* 1945; 5: 313
 17. Эрметов А.Т., Исхаков Б.Р., Исхаков Н.Б. Случай успешного хирургического лечения острой кишечной непроходимости у больной с синдромом Пейтца—Егерса. *Вестник экстренной медицины* 2013; 2: 75–78. [Ermetov A.T., Iskhakov B.R., Iskhakov N.B. Case of successful surgical treatment of acute intestinal impassability at sick of a Peutz—Jeghers syndrome. *Vestnik ekstrennoi meditsiny* 2013; 2: 75–78. (In Russ.)]
 18. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Атлас. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М.: Наука, 2004; 174. [Mordovcev V.N., Mordovceva V.V., Mordovceva V.V. Atlas. Hereditary diseases and malformation of the skin. Moscow: Nauka, 2004; 174. (In Russ.)]
 19. Bruwer A., Bagen J.A., Kieland R.R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutz—Jeghers' syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1954; 29(6): 168–171
 20. Кайбышева В.О., Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Пюреева К.В., Леонович А.Е. и др. Синдром Пейтца—Егерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2011; 21(2): 54–61. [Kaybysheva V.O., Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Shifrin O.S., Pyurveyeva K.V., Leonovich A.E. et al. Peutz—Jeghers' syndrome: review of the literature and clinical case presentation. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2011; 21(2): 54–61. (In Russ.)]
 21. Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Сачков И.Ю., Кашиников В.Н., Шельгин Ю.А. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. *Практическая онкология* 2014; 15(3): 126–133. [Tsukanov A.S., Shubin V.P., Pospekhova N.I., Sachkov I.Yu., Kashnikov V.N., Shel'gin Yu.A. Hereditary cancers of the gastrointestinal tract. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014; 15(3): 126–133. (in Russ.)]
 22. Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю. Синдром Пейтца—Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутривидовой эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения. *Педиатрическая фармакология* 2016; 13(4): 395–398. [Lokhmatov M.M., Budkina T.N., Oldakovskiy V.I., Diakonova E.Yu. Peutz—Jeghers' Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Possibilities of Modern Intraluminal Endoscopy as Shown on Own Clinical Observations. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 13(4): 395–398. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v13i4.1614
 23. Choi H.S., Park Y.J., Youk E.G., Yoon K.A., Ku J.L., Kim N.K. et al. Clinical characteristics of Peutz—Jeghers' syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15(1): 35–38. DOI: 10.1007/s003840050005
 24. Jansen M., de Leng W.W., Baas A.F., Myoshi H., Mathus-Vliegen L., Taketo M.M. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz—Jeghers' polyposis. *Gut* 2006; 55(1): 1–5. DOI: 10.1136/gut.2005.069062
 25. Lehur P.A., Madarnas P., Devroede G., Perey B.J., Ménard D.B., Hamade N. Peutz—Jeghers' syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dig Dis Sci* 1984; 29(2): 178–182
 26. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. Т. 3: Болезни поджелудочной железы, кишечника, системные заболевания с нарушением функций пищеварительного тракта. Медицина, 1996; 701. [Komarov F.I., Grebenev A.L. Guide to gastroenterology: In 3 vol. V. 3: Diseases of the pancreas, intestines, systemic diseases with impaired digestive tract functions. *Medicina*, 1996; 701. (In Russ.)]
 27. Whang Y.M., Park S.I., Trenary I.A., Egnatchik R.A., Fessel J.P., Kaufman J.M. et al. LKB1 deficiency enhances sensitivity to energetic stress induced by erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cells. *Oncogene* 2015; 35(7): 856–866. DOI: 10.1038/onc.2015.140

Поступила: 20.05.20

Received on: 2020.05.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Профилактика раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников, у новорожденных и младенцев: результаты клинического исследования Декспан плюс® Бэби

Е.С. Кешишян¹, Е.С. Сахарова¹, Г.А. Алямовская¹, Н.В. Павлова²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова НИКИ педиатрии им Ю.Е.Вельтищева

²ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; Российская Федерация,

Prevention of Diaper Irritation and Redness in Newborns and Infants: Results from the Dexpan Plus® Baby Clinical Study

E.S. Keshishyan¹, E.S. Sakharova¹, G.A. Alyamovskaya¹, N.V. Pavlova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Moscow, Russia

Пеленочный дерматит — распространенное заболевание детей в возрасте до 2 лет, в основе его профилактики лежит правильный уход, соблюдение гигиены, частая смена подгузников, аэрация, щадящая очистка кожи и оптимальный выбор косметических средств. Было проведено наблюдательное исследование, направленное на изучение применения крема Декспан плюс® Бэби у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников. Крем Декспан плюс® Бэби наносился на чистую и сухую кожу в паховой области при каждой смене подгузника, в течение 30 дней. В исследование включены 30 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с I–III фототипами кожи по шкале Фитцпатрика. При уходе за детьми регулярно использовались одноразовые подгузники (не реже 5 раз днем, не реже 2 раз ночью).

По результатам исследования доля детей с отсутствием пеленочного дерматита составила 93,3% при оценке по шкале пеленочного дерматита. Доля детей с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью при регулярном применении крема, по данным оценки врачей и родителей, составила 100%. Показано, что крем Декспан плюс® Бэби безопасен и его можно рекомендовать к применению у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников. Продемонстрирована высокая удовлетворенность родителей применением крема, 100% родителей на финальном визите положительно оценили косметические эффекты крема, полностью согласившись с утверждениями, что крем подходит для чувствительной кожи ребенка, смягчает кожу, обладает защитным действием от покраснений и увлажняющим действием, крем легко применять; 93% родителей на финальном визите полностью согласились с утверждением, что крем уменьшает покраснение кожи.

Ключевые слова: дети, крем Декспан плюс® Бэби, пеленочный дерматит, неинтервенционное исследование.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А., Павлова Н.В. Профилактика раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников, у новорожденных и младенцев: результаты клинического исследования Декспан плюс® Бэби. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 130–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-130-137

Diaper dermatitis is a common disease in children under 2 years of age; its prevention is based on proper care, hygiene, frequent diaper changes, aeration, gentle skin cleansing and the optimal choice of cosmetics. The authors conducted an observational study to investigate the effect of Dexpan Plus® Baby cream in newborns and infants to prevent diaper-induced irritation and redness of the skin. Dexpan Plus® Baby Cream was applied to clean and dry skin in the groin area with each diaper change for 30 days. The study included 30 children from 3 to 12 months old with skin phototypes I – III according to the Fitzpatrick scale. When caring for children, their parents regularly used disposable diapers (at least 5 times at the daytime and 2 times at night).

According to the results of the study, 93.3% of children had no diaper dermatitis on the diaper dermatitis scale. According to the assessment of doctors and parents, 100% of children had “good” and “very good” tolerance with regular use of the cream. Dexpan Plus® Baby Cream has been shown to be safe and it can be recommended for newborns and infants to prevent diaper-induced irritation and redness of the skin. Parents were satisfied with the cream, at the final visit 100% of parents positively assessed the cosmetic effects of the cream, they fully agreed that the cream was suitable for sensitive skin of a child, it softened the skin, had a protective effect against redness and moisturizing effect, the cream was easy to apply; 93% of parents completely agreed with the statement that the cream reduced skin redness.

Key words: children, Dexpan Plus® Baby Cream, diaper dermatitis, non-interventional study.

For citation: Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A., Pavlova N.V. Prevention of Diaper Irritation and Redness in Newborns and Infants: Results from the Dexpan Plus® Baby Clinical Study. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 130–137 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-130-137

Защитная функция кожи новорожденного, особенно недоношенного и незрелого ребенка, является недостаточной. Это объясняется ее анатомо-физиологическими особенностями (тонкий поверхностный слой эпидермиса, богатая васкуляризация, склонность к пролиферативным реакциям),

обуславливающими легкую ранимость. Кроме того, имеет значение недостаточность местного иммунитета. Клеточный и гуморальный иммунитет в ранних периодах жизни снижен, что увеличивает чувствительность детей к инфицированию любыми микроорганизмами, проникающими через поврежденный

эпидермальный барьер [1]. Особенностью строения кожных покровов является отсутствие эластических волокон, формирующихся только ко 2-му году жизни. Защита от механических повреждений у новорожденного в некоторой степени обеспечивается большим количеством влаги, содержащейся в роговом слое кожи [2].

Здоровье кожи зависит от ее целостности, в связи с этим целью ухода за ней с первых дней жизни является уменьшение раздражения и сохранение эпидермального барьера. Использование пеленок и подгузников может ухудшать защитные свойства кожи, поскольку трение вызывает раздражение и механическое повреждение, а кожа ребенка не подготовлена к искусственной влажной среде, которая образовывается под пеленкой [3].

Пеленочный дерматит — распространенное заболевание детей в возрасте до 2 лет, характеризующееся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника. Пеленочный дерматит встречается достаточно часто, практически все дети страдают подобными раздражениями кожи в различные периоды. Наиболее часто данное раздражение кожи наблюдается в первый год жизни ребенка и сопровождается различными стрессовыми для ребенка состояниями, такие как прорезывание зубов, присоединение инфекционных заболеваний, поствакцинальный период, перевод ребенка на искусственное вскармливание, введение новых продуктов питания, нарушение правил пользования подгузниками. Основными причинами пеленочного дерматита могут быть контакт с аммиаком, образующимся из мочевины мочи, или с бактериями, содержащимися в кале; ситуация усугубляется при частом стуле, трении подгузника о кожу, редкой смене подгузников, использовании плотных «не дышащих» подгузников. Несмотря на то, что пеленочный дерматит не представляет серьезной опасности, раздражение может быть болезненным и причинять определенные страдания детям и родителям. Ощущения при пеле-

ночном дерматите могут быть сравнимы с болью при сильном солнечном ожоге, что часто является причиной капризов и плача малышей [4].

В настоящее время одним из важных направлений профилактики пеленочного дерматита является использование средств, обладающих барьерными свойствами, в частности эмолентов. Основная задача эмолентов — восстановление липидного барьера кожи, ее питание и глубокое увлажнение. Эмоленты обогащают кожу необходимыми липидами и аминокислотами, уменьшают раздражение и зуд, придают мягкость и эластичность детской коже. Современные технологии позволили усилить восстанавливающую барьерную функцию эпидермиса за счет использования средств с регенеративным потенциалом. Таким средством является декспантенол, который способствует регенерации тканей, оказывает метаболическое и слабое противовоспалительное действия [5].

Исследованный косметический продукт, крем Декспан плюс® Бэби, представляет собой комбинацию активных веществ: декспантенола, аллантиина и масла Ши, действие которых способствует заживлению, восстановлению и увлажнению сухой и чувствительной кожи у младенцев, детей и взрослых.

Декспантенол является производным пантотеновой кислоты (водорастворимого витамина В₃). Повышенная потребность в пантотеновой кислоте наблюдается при сухости кожи. Декспантенол хорошо проникает в кожные покровы, способствует увлажнению и смягчению кожи, снятию ее раздражения, укрепляет защитные функции кожи. После поступления в кожу это соединение превращается в пантотеновую кислоту, которая участвует в многочисленных процессах обмена веществ, являясь составной частью коэнзима А. Декспантенол при местном применении обладает увлажняющим эффектом, улучшает гидратацию рогового слоя, уменьшает трансэпидермальную потерю воды и поддерживает мягкость и эластичность кожи. При этом наблюдается активация пролиферации фибробластов, что имеет значение для заживления ран. Отмечается ускоренная эпителизация при заживлении ран, контролируемая с помощью фиксации трансэпидермальной потери воды в качестве индикатора интактности эпидермального барьера. Эпидермальные раны, обработанные эмульсией декспантенола, характеризовались уменьшением выраженности эритемы и более эффективной регенерацией тканей. Применение декспантенола в течение 3–4 недель значительно снижает проявления симптомов раздражения кожи, таких как сухость, шероховатость, шелушение, зуд, эритема, эрозии. Обычно местное применение препаратов декспантенола хорошо переносится с минимальным риском возникновения побочных эффектов [1, 6, 7].

Аллантиин содержится в корнях растения Окопник лекарственный (*Symphytum officinale*). Обладает смягчающим и увлажняющим действием, создает

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782
тел.: +7(495) 483-21-74

Сахарова Елена Станиславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2675-230X

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7650-7084

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Павлова Надежда Викторовна — к.м.н., медицинский менеджер Др. Редди'с Лабораторис, ORCID: 0000-0002-8909-8707

115035 Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

E-mail: Nadezhda.pavlova@drreddys.com

ощущение гладкости кожи. Аллантион является конечным продуктом катаболизма пуринов. Большинство организмов, включая бактерии, растения и животные, используют обычный путь метаболизма мочевой кислоты: в результате ее деградации в большинстве случаев образуется (+)-S-аллантион, который далее подвергается дальнейшему ферментативному расщеплению и служит источником азота. Установлено, что аллантион способствует заживлению язв и гнойных ран, обладает успокаивающим кожу действием, стимулирует регенерацию тканей, удаляет отмершие клетки эпителия и мозолистые образования, оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Было предположено, что аллантион модулирует воспалительную реакцию, вероятно, препятствуя хемотаксису клеток воспаления в месте раны, таким образом подавляя высвобождение реактивных частиц, ответственных за окислительный стресс и повреждение тканей [8]. Обладая регенерирующим действием, аллантион способствует уменьшению размеров рубцов, шрамов и келоидов. В составе кремов защищает кожу от солнечных ожогов, обветривания и растрескивания, восстанавливает нормальную влажность и эластичность кожи [9, 10]. Добавление аллантиона к декспантенолу обеспечивает аддитивный эффект при различных состояниях кожи.

Масло Ши (карите) входит в список ценнейших масел. Масло Ши является гипоаллергенным, обладает смягчающим и увлажняющим действием, что делает его незаменимым при уходе за сухой и раздраженной кожей малыша. Обладает регенерирующими свойствами, способствует заживлению трещин и ран кожи, ожогов. Эффективность масла обусловлена его богатым составом, в его основе триглицериды и жирные кислоты: стеариновая, олеиновая, пальмитиновая, линоленовая, линолевая, арахидовая. Кроме того, в состав масла Ши входят витамины А, Е, D₃, F. Масло стимулирует метаболизм клеток, оказывает регенерирующее действие и улучшает капиллярное кровообращение. Обеспечивает более глубокое проникновение в кожу декспантенола и аллантиона [11, 12].

Материалы и методы

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева в период февраль–март 2019 года проведено наблюдательное исследование, которое было направлено на изучение применения крема Декспан плюс® Бэби у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников. Протокол клинического исследования, информационный листок пациента и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены Независимым этическим комитетом исследовательского центра. Исследование орга-

низовано и финансировалось Представительством компании «Др. Редди'с Лабораторис Лтд.» (Индия) в Российской Федерации.

По дизайну исследование было открытое одноцентровое несравнительное у новорожденных и младенцев. В исследование были включены 30 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с I–III фототипами кожи по шкале Фитцпатрика, при уходе за которыми регулярно использовались одноразовые подгузники (не реже 5 раз днем, не реже 2 раз ночью). Исследование проводилось амбулаторно. На момент скрининга и в анамнезе у участников исследования не было признаков соматических заболеваний и врожденных пороков. Поскольку исследование носило описательный характер, а при обработке полученных результатов не планировалась проверка статистических гипотез, объем выборки для данного исследования был задан директивно и составил 30 субъектов.

В настоящем исследовании использовалась только описательная статистика. Исходные данные (демографические и антропометрические) и оцениваемые показатели представлены в зависимости от вида распределения данных с помощью описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, квартили, число валидных случаев — для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение — для качественных переменных) по визитам.

Цель исследования заключалась в оценке общей переносимости и эффективности регулярного применения крема Декспан плюс® Бэби у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения, вызванных ношением подгузников.

В задачи исследования входило оценить общую переносимость и эффективность 30-дневного курса применения крема Декспан плюс® Бэби у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения, вызванных ношением подгузников, а также оценка удовлетворенности родителя ребенка 30-дневным применением крема.

В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности крема Декспан плюс® Бэби была выбрана доля детей с отсутствием пеленочного дерматита. В качестве первичной конечной точки по безопасности оценивалась доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным оценки врача исследователя).

В качестве вторичных конечных точек были определены:

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным родителя ребенка);

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» пере-

носимостью регулярного применения крема (по данным суммарных оценок врача-исследователя и родителя ребенка);

– доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с легкой степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта;

– доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 со средней степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта;

– доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с тяжелой степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта;

– пропорция родителей детей, положительно оценивших косметические эффекты крема (по данным опросника родителя): «согласен с пригодностью крема для чувствительной детской кожи», «согласен со смягчающим действием крема для детской кожи», «согласен с защитным действием крема от эритемы (покраснения), вызванной ношением подгузника», «согласен с эффектом крема уменьшать покраснение кожи», «согласен с увлажняющим действием крема», «согласен с легкостью применения крема».

У всех детей, включенных в данное исследование, применялся крем Декспан плюс® Бэби, который наносили тонким слоем на чистую и сухую кожу паховой области, слегка втирая, при каждой смене подгузника, в течение 30 дней. Решение врача о применении исследуемого косметического продукта, способе применения строго соответствовали информации, содержащейся в листке-вкладыше [13]. Продукт зарегистрирован в Российской Федерации с 2018 года (свидетельство о государственной регистрации № RU.50.99.05.001.E.002254.06.18 от 13.06.2018 г.)

Результаты

В данное исследование были рандомизированы 30 здоровых детей. Средний возраст детей в исследуемой популяции составил $9,7 \pm 1,35$ месяцев. Распределение субъектов в исследовании по полу: 46,7% девочки, 53,3% мальчики. Демографические и антропометрические данные детей, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

В исследование включались только здоровые дети без сопутствующих заболеваний, в соответствии с протоколом не планировалось назначения какой-либо сопутствующей терапии при проведении исследования. С целью профилактики рахита 25 из 30 детей, включенных в исследование, получали препараты витамина D по назначению участковых педиатров.

При клиническом осмотре паховой области детей проводилась оценка эффективности профилактического действия крема на предмет наличия раздражения и покраснения, вызванных ношением подгуз-

ников по четырехкатегориальной шкале пеленочного дерматита:

– отсутствуют эритема, сыпь;

– легкая степень пеленочного дерматита – слабо определяемая розовая сыпь, занимающая менее 10% поверхности, покрываемой подгузником, с наличием или отсутствием редких разбросанных папул, легкого блеска и сухости;

– средняя степень пеленочного дерматита – умеренно выраженная гиперемия, занимающая площадь от 10 до 30 % кожи под подгузником, с наличием или отсутствием папул, пятен, отека или изъязвления;

– тяжелая степень пеленочного дерматита – выраженная гиперемия, занимающую площадь более 30% кожи под подгузником, с наличием папул, пятен, отека или изъязвления.

Для оценки косметического действия крема родителями использовался опросник для родителей с предложенными вариантами ответа согласен/частично согласен со следующими утверждениями:

– крем подходит для чувствительной кожи ребенка;

– крем смягчает кожу ребенка;

– крем обладает защитным действием от эритемы (покраснения), вызванного ношением подгузника;

– крем уменьшает покраснение кожи;

– крем обладает увлажняющим действием;

– крем легко применять.

В ходе исследования имелись незначительные отклонения в частоте смены подгузников в отдельные дни у 12 субъектов (подгузники менялись реже 7 раз за сутки), что существенно не отразилось на степени приверженности к применению оцениваемого косметического продукта.

По результатам исследования доля детей с отсутствием пеленочного дерматита составила 93,3% (28/30) при оценке по шкале пеленочного дерматита. Данный результат включает эпизод пеленочного дерматита у одного участника и два эпизода пеленочного дерматита у другого участника, верифицированные исследователем ретроспективно, в ходе

Таблица 1. Описательная статистика демографических и антропометрических данных субъектов, включенных в исследование

Table 1. Descriptive statistics of demographic and anthropometric data of the subjects included in the study

Характеристика	Рост, см	Масса, г	Возраст, мес
Среднее	64,17	7 268,67	6,72
Медиана	63,50	7 900,00	7,15
Минимум	54,0	4 100,0	1,2
Максимум	74,0	9 900,0	11,1
Размах	20,00	5 800,00	9,90
SD	6,485	1 856,425	3,147

SD – стандартное отклонение

опроса родителей, в рамках процедуры регистрации и оценки нежелательных явлений. На финальном визите, согласно оценкам родителей и врача-исследователя, отсутствие пеленочного дерматита определялось у всех 30/30 (100%) детей в исследовании (табл. 2).

Результаты итоговой оценки вторичных конечных точек оценки эффективности представлены ниже:

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с легкой степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта (по данным оценок врача-исследователя и родителя ребенка) составила 0%;

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 со средней степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта (по данным оценок врача-исследователя и родителя ребенка) составила 0%;

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с тяжелой степенью пеленочного дерматита в течение 30-дневного применения исследуемого косметического продукта (по данным оценок врача-исследователя и родителя ребенка) составила 0%.

Оценка косметических эффектов применения крема Декспан плюс Бэби на 2 и 3 визитах родителями представлена в табл. 3. По показателю эффективности применение крема Декспан плюс® Бэби для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов при ношении подгузников было эффективным в 93,3% случаев (28 из 30) (рис. 1).

Удовлетворенность родителя ребенка при 30-дневном применении крема Декспан плюс® Бэби ока-

залась высокой. Так, 100% родителей на финальном визите положительно оценили косметические эффекты крема, полностью согласившись со следующими утверждениями: крем подходит для чувствительной кожи ребенка, крем смягчает кожу ребенка, крем обладает защитным действием от покраснений, крем обладает увлажняющим действием, крем легко применять; 93% родителей на финальном визите полностью согласились с утверждением — крем уменьшает покраснение кожи. Доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным оценки врача-исследователя) составила 100% (табл. 4, рис. 2).



Рис. 1. Эффективность применения крема Декспан плюс® Бэби.

Fig. 1. Effectiveness of using Dexpan Plus® Baby cream.

Таблица 2. Результаты оценки по шкале пеленочного дерматита врачом и родителем на финальном визите

Table 2. Results of assessment on the diaper dermatitis scale by the doctor and the parent at the final visit

Результаты оценки врачом по шкале пеленочного дерматита	Результаты оценки родителем по шкале пеленочного дерматита	Частота
0 — отсутствуют покраснение, сыпь	0 — отсутствуют покраснение, сыпь	30/30

Таблица 3. Оценка косметических эффектов крема (по данным опросника родителя)

Table 3. Evaluation of the cosmetic effects of the cream (according to the parent's questionnaire)

Косметические эффекты крема	Согласен с утверждением	Соотношение оценок	
		Визит 2	Визит 3
Крем подходит для чувствительной кожи ребенка	Полностью Частично	28 (93%) 2 (7%)	30 (100%) —
Крем смягчает кожу ребенка	Полностью Частично	30 (100%) —	30 (100%) —
Крем обладает защитным действием от покраснений	Полностью Частично	29 (97%) 1 (3%)	30 (100%) —
Крем уменьшает покраснение кожи	Полностью Частично	28 (93%) 1 (3%)	28 (93%) 1 (3%)
Крем обладает увлажняющим действием	Полностью Частично	30 (100%) —	30 (100%) —
Крем легко применять	Полностью Частично	30 (100%) —	30 (100%) —



Рис. 2. Оценка переносимости крема Декспан плюс® Бэби врачом-исследователем.

Fig. 2. Assessment of the tolerability of Dexpan Plus® Baby cream by the Investigator.

Результаты, полученные по вторичным конечным точкам по безопасности:

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным родителя ребенка) составила 100%;

— доля детей в выборке исследования (в %) на Визите 3 с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным суммарных оценок врача-исследователя и родителя ребенка) составила 100%;

— за время наблюдения никто из детей не выпал из исследования. Количество субъектов, выбывших из исследования вследствие побочного действия исследуемого косметического продукта, составило 0 субъектов.

В ходе исследования были зарегистрированы 7 нежелательных явлений у 6 (6/30, 20%) субъектов исследования. Нежелательные явления включали легкую гиперемию кожи в области промежности (4 нежелательных явления у 4 субъектов) и кратковременные эпизоды пеленочного дерматита 1 степени (3 нежелательных явления у 2 субъектов). Все зарегистрированные нежелательные явления квалифицированы как легкой степени тяжести. Для 4 случаев связь с косметическим продуктом была оценена как «Сомнительная», для 3 нежелательных явлений связь с исследуемым косметическим продуктом была оценена как «Условная». Все нежелательные явления разрешились самостоятельно и не требовали назначения сопутствующей терапии.

Случаев изменения курса применения, отмены косметического продукта или досрочного выбывания субъектов в связи с развитием нежелательных явлений не наблюдалось. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. По мнению исследователя, развитие 6 нежелательных явлений, вероятно, вызвано неправильным применением косметического продукта — нанесением крема

Таблица 4. Результаты оценки общей переносимости крема врачом-исследователем

Table 4. The results of the assessment of the general tolerance of the cream by the doctor-researcher

Результаты оценки общей переносимости	Число субъектов	Доля
Плохая переносимость	0	0%
Умеренная переносимость	0	0%
Хорошая переносимость	10	33%
Очень хорошая переносимость	20	67%
Итого		
Очень хорошая и хорошая переносимость	30	100%

более толстым слоем, тогда как, согласно аннотации, рекомендовано наносить тонким слоем. После проведения с родителями разъяснительной беседы новых случаев подобных нежелательных явлений не отмечалось. Причиной еще одного нежелательного явления мог быть дневной сон в наполненном подгузнике.

Переносимость исследуемого косметического продукта оценена исследователями и родителями как «хорошая» и «очень хорошая»: доля детей с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью регулярного применения крема (по данным оценки врача исследователя и родителя) составила 100%. При непрерывном, на протяжении 30 дней применении крема Декспан плюс® Бэби для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов при ношении подгузников, нежелательных реакций на исследуемый косметический продукт не зарегистрировано.

Обсуждение и заключение

По результатам проведенного исследования косметический продукт Декспан плюс® Бэби, крем («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) показал высокую эффективность у большинства участвовавших в исследовании новорожденных и младенцев (93,3% эффективность) при его применении в течение 30 дней для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников (пеленочного дерматита). В исследовании показана высокая переносимость Декспан плюс® Бэби, доля детей с «хорошей» и «очень хорошей» переносимостью при регулярном применении крема по данным оценки врачей и родителей составила 100%.

Результаты анализа данных по безопасности свидетельствуют о том, что исследуемый препарат Декспан плюс® Бэби безопасен, и его можно рекомендовать к применению у новорожденных и младенцев для профилактики раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников.

Родители отмечали, что крем подходит для чувствительной кожи ребенка, обладает защитным действием от покраснений, смягчает кожу, обладает увлажняющим действием.

Учитывая особенности кожи младенцев и детей раннего возраста, правильный уход, соблюдение гигиены, частая смена подгузников, аэрация и щадящая очистка кожи, оптимальный выбор косметических средств, поддерживающих защитный барьер кожи, помогут предупредить развитие пеленочного дерматита и ускорить заживление пораженных участков кожи.

Применяя косметические средства, необходимо учитывать индивидуальную реакцию ребенка на них, а также состав препарата. Крем Декспан плюс® Бэби разработан для ухода за кожей младенцев и детей. Благодаря оптимально подобранному составу активных компонентов — деспантенол 5%, аллантоин 0,5%, масло Ши (карите) 2%, крем способствует заживлению, восстановлению и увлажнению сухой кожи и оптимально подходит для профилактики развития пеленочного дерматита.

При выборе средства для ухода за кожей новорожденных и детей раннего возраста, особенно в зоне подгузника, необходимо подходить дифференцированно к выбору лекарственной формы (крем или мазь), исходя из фармакологических свойств действующего вещества и особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных форм одного

и того же наружного средства. Нужно отметить, что крем, в отличие от мази, обладает более легкой текстурой, может использоваться не только для лечения легких опрелостей, но и в профилактических целях, его можно наносить на кожу ребенка после купания и при каждой смене подгузника. При пеленочном дерматите с минимально выраженными воспалительными изменениями препаратами первой линии считаются кремы, мази в данном случае не рекомендуются, поскольку за счет своей жирной основы могут способствовать развитию и прогрессированию окклюзионного эффекта. Также мази не рекомендуются для регулярного применения под одноразовые подгузники [14].

Крем Декспан плюс® Бэби удобен в применении, легко распределяется и быстро впитывается в кожу, не оставляя ощущения липкости и жирности, что создает комфорт, особенно при частом применении. В составе крема нет ланолина, воска, не содержится ароматических веществ и красителей, что делает его потенциально менее аллергенным.

Таким образом, крем Декспан плюс® Бэби является оптимальным выбором для регулярного ухода за чувствительной кожей младенцев и детей, он предупреждает появление раздражения и покраснения в зоне подгузника, подходит для ухода за кожей при пеленочном дерматите легкой и средней степени тяжести, а также может применяться для ежедневного ухода за сухой и чувствительной кожей младенцев.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бердникова Е.К. Особенности ухода за кожей у детей раннего возраста. Пеленочный дерматит, причины возникновения, методы лечения. Медицинский совет 2013; 8: 102–105. [Berdnikova E.K. Features of skin care in young children. Diaper dermatitis, causes, treatment methods. Meditsinskiy sovet 2013; 8: 102–105. (In Russ.)]
2. Белоусова Н.А., Горелов А.В., Семеновых Е.Г. Лечение пеленочного дерматита у новорожденных с применением мази Д-Пантенол. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2002; 4: 54–55. [Belousova N.A., Gorelov A.V., Semenovych E.G. Treatment of diaper dermatitis in newborns using D-Panthenol ointment. Pediatriya. 2002; 4: 54–55. (In Russ.)]
3. Супрун Э.В. Новые подходы к уходу за кожей детей раннего возраста и профилактике дерматита. Современная педиатрия 2018; 5(93): 72–85. [Suprun E.V. New approaches to early childhood skin care and dermatitis prevention. Sovremennaya pediatria 2018; 5(93): 72–85. (In Russ.)] DOI 10.15574/SP.2018.93.72
4. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Афанасьева Н.В. Пеленочный дерматит. Роль медицинской сестры в патронаже младенца с пеленочным дерматитом. Медицинский совет 2019; 2: 33–37. [Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Afanasieva N.V. Diaper dermatitis. The role of a nurse in the care of an infant with diaper dermatitis. Meditsinskiy sovet 2019; 2: 33–37. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-33-37
5. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т. Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(6): 710–713. [Murashkin N.N., Materikin A.I., Epishev R.V., Ambarchyan E.T. Features of the course and prevention of diaper dermatitis in newborns and infants. Voprosy sovremennoy pediatrii 2015; 14(6): 710–713. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1481
6. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. Am J Clin Dermatol 2002; 3(6): 427–433
7. DrugBank. Dexpanthenol [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09357> (Дата обращения: 20.11.2020)
8. Zari S.T., Zari T.A. Wound healing, hyperpigmentant and antitumor activity of *Pyrostegia venusta*. Int J Res Biosci 2015; 4(4): 29–37
9. Kim K., Park J., Rhee S. Structural and functional basis for (S)-allantoin formation in the ureide pathway. J Biol Chem 2007; 282(32): 23457–23464. DOI: 10.1074/jbc.M703211200
10. Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future. Dermatol Surg 2005; 31: 873–880. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31734
11. Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Персонализированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. CONSILIUM MEDICUM. Дерматология 2017; 2: 38–42. [Belousova T.A., Kail-Goryachkina M.V. Personalized approach to the choice of basic therapy for dry skin. Consilium Medicum. Dermatology 2017; 2: 38–42. (In Russ.)]

12. Thioune O., Ahodikpe D., Dieng M., Diop A.B., Ngom S., Lo I. Inflammatory ointment from shea butter and hydro-alcoholic extract of Khaya senegalensis barks (Cailcederat). *Dakar Med* 2000; 45(2): 113–116
13. Листок-вкладыш Декспан плюс® Бэби <https://apteka.ru/product/dekspan-plyus-bebi-krem-dlya-detej-500-5e32726465b5ab0001655e7d/>. Дата доступа 11.01.2021. [Package leaflet Dexpan Plus® Baby. <https://apteka.ru/product/dekspan-plyus-bebi-krem-dlya-detej-500-5e32726465b5ab0001655e7d/>. Access date 11.01.2021. (In Russ.)]
14. Бокова Т.А. Памперсный (пеленочный) дерматит у новорожденного. Современные подходы к профилактике и лечению. *Медицинский совет* 2018; 11: 128–131. [Bokova T.A. Pampers (diaper) dermatitis in a newborn. Modern approaches to prevention and treatment. *Meditinskiy sovet* 2018; 11: 128–131. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-128-131

Поступила: 16.02.21

Received on: 2021.02.16

Конфликт интересов:

Павлова Н.В. — медицинский отдел ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Conflict of interest:

Pavlova N.V. — medical department Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Moscow, Russia.

Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Other authors have declared no conflicts of interest.

Источники финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди'с Лабораторис».

Sources of financing:

The research was carried out with the financial support of the company "Dr. Reddy's Laboratories."

Памяти Римарчук Галины Владимировны

30 марта 2021 г. после тяжелой продолжительной болезни на восьмидесятом году жизни завершила свой жизненный путь одна из основоположников детской панкреатологии в нашей стране, заслуженный врач и заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор Галина Владимировна Римарчук.

Галина Владимировна родилась 17 июня 1941 года в Хмельницкой области. Всю Великую Отечественную войну она прожила с мамой в оккупации. После войны семья переехала жить в Измаил, а затем в г. Горький. Закончив в 1966 г. педиатрический факультет Горьковского медицинского института имени С.М. Кирова, Галина Владимировна три года работала педиатром в г. Глазов Удмуртской АССР. В 1969 г. поступила в аспирантуру Горьковского педиатрического НИИ, в котором после защиты кандидатской диссертации «Функциональное состояние поджелудочной железы при хронических гастритах у детей» (1973) прошла путь от научного сотрудника гастроэнтерологического отделения до заместителя директора по научной части. В 1987 г. защитила докторскую диссертацию «Хронический панкреатит у детей». В 1990 г., переехав в Москву, Г.В. Римарчук возглавила педиатрическую клинику и кафедру педиатрии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, в 1992 г. получила звание профессора.

Г.В. Римарчук опубликовала более 400 научных трудов, в том числе 16 монографий, 10 руководств, на ее счету 22 изобретения. Под ее руководством выполнено 5 докторских и 14 кандидатских диссертаций. Галина Владимировна входила в число ведущих детских гастроэнтерологов страны. Ее пионерские фундаментальные исследования патогенеза, диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы стали весомым вкладом в развитие отечественной педиатрии. Получил широкую известность разрабо-



танный Галиной Владимировной эхографический метод постпрандиальной оценки состояния поджелудочной железы. Цикл ее работ по детской гастроэнтерологии Президиум РАМН отметил дипломом Премии им. Н.Ф. Филатова.

Галина Владимировна оставила яркий след в развитии детского здравоохранения Московской области. По ее инициативе и активном участии была создана система областных детских специализированных центров, областные регистры детей с сахарным диабетом, нарушениями роста. В числе первых она стала Лауреатом Премии Губернатора Московской области «За достижения в области здравоохранения».

Г.В. Римарчук была членом экспертного совета по терапевтическим специальностям ВАК, редакционных коллегий двух ведущих педиатрических журналов, диссертационного совета, ряда проблемных комиссий.

*Скорбим и выражаем соболезнование родным и близким Галины Владимировны.
Память о ней мы сохраним на долгие годы.*

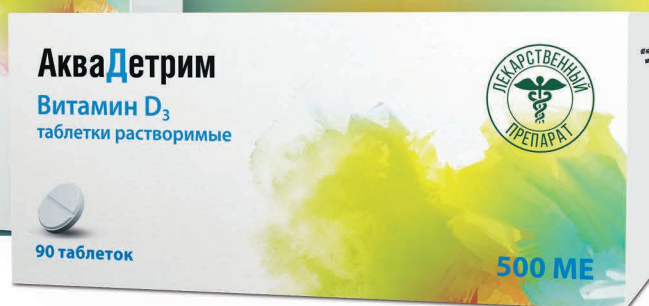
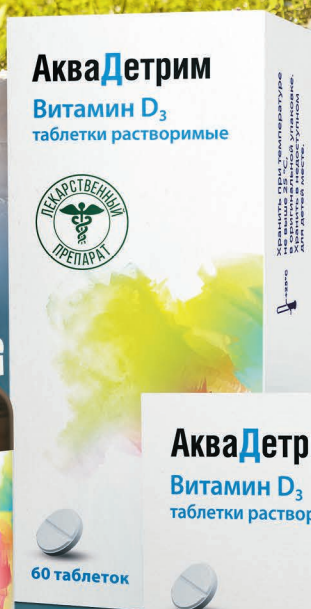
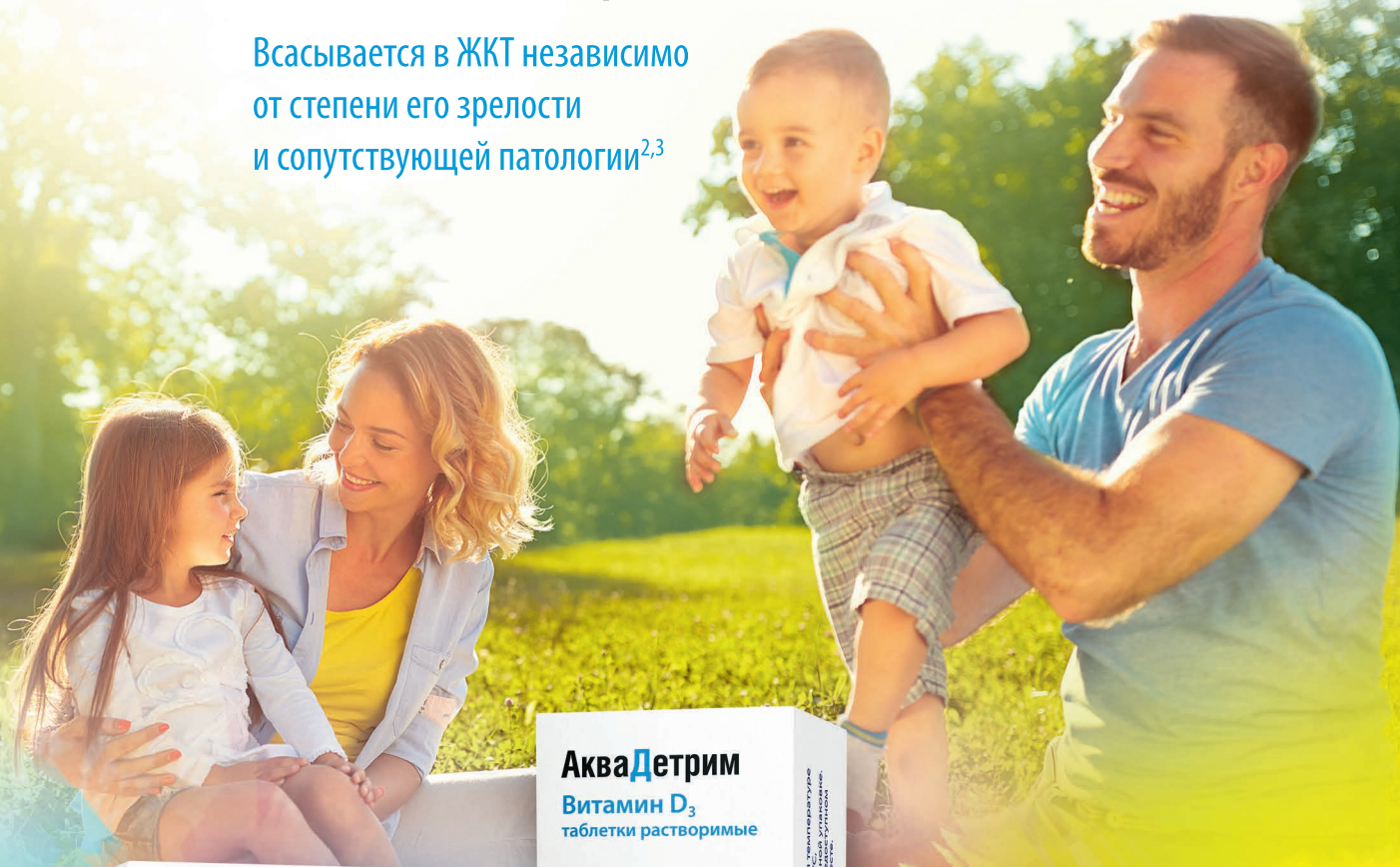
*Союз педиатров России,
сотрудники МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»*

АкваДетрим®

Витамин D №1

по назначениям врачей России¹

Всасывается в ЖКТ независимо
от степени его зрелости
и сопутствующей патологии^{2,3}



1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2020 (Autumn wave)& PrindexAutumn 2020 - shares %, Pharma-Q autumn 2020.

2. ИМП препарата Аквадетрим® от 06.10.2008; ИМП препарата Аквадетрим от 10.04.2020

3. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни // Практика педиатра, февраль 2013

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru