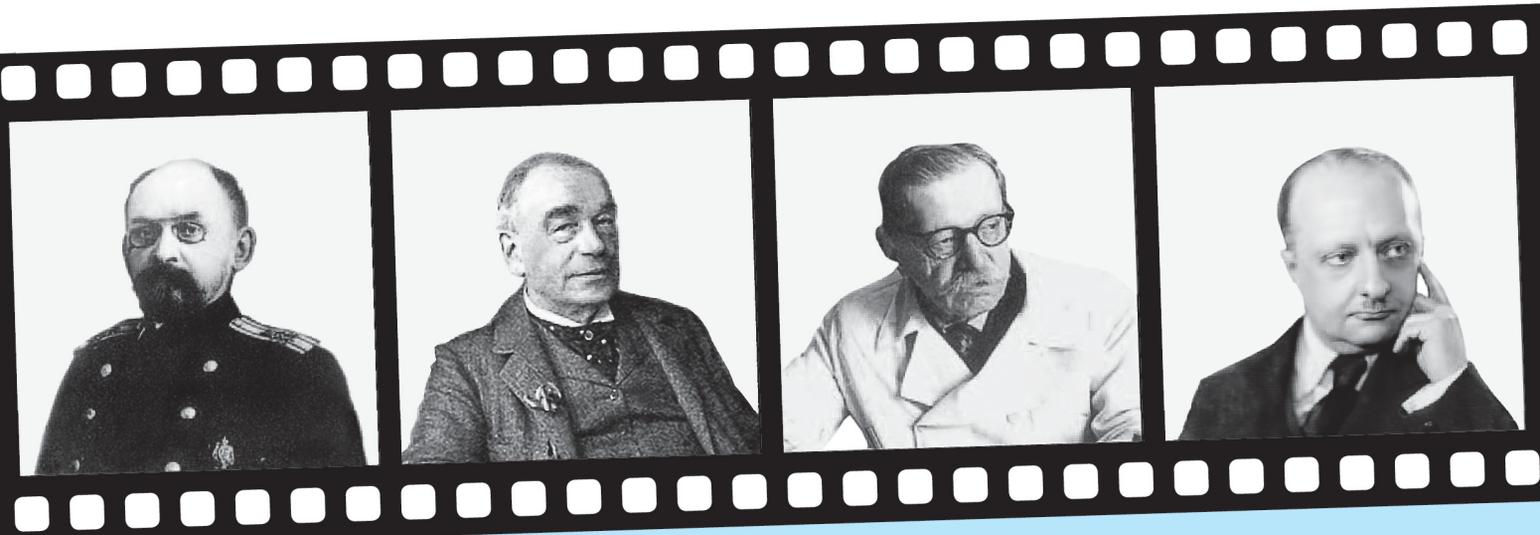


Children's Medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

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



В номере:

- Нерешенные проблемы пищевой аллергии у детей
- Роль ортодонтической патологии в формировании дисфагии
- Диетическая коррекция ожирения у детей и подростков
- Сахарный диабет 1-го типа и бронхиальная астма у детей: взаимосвязь и взаимовлияние
- Современные подходы к введению докорма новорожденным и детям первого года жизни
- Уникальность состава козьего молока и преимущества использования формул на его основе у младенцев
- Денситометрия в оценке костного метаболизма у детей с целиакией
- Патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях ЖКТ
- Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии
- Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому
- Маркеры острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в критическом состоянии
- Влияние материнского ожирения на физическое развитие потомства в первый год жизни
- Значимость клинико-лабораторных признаков в оценке эффективности нутритивной поддержки у новорожденных в критическом состоянии
- Влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на течение ГЭРБ у детей школьного возраста
- Оценка качества жизни детей с гипертрофией аденоидов
- Качество жизни детей раннего возраста с пищевой аллергией
- Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения
- Возрастные аспекты вегетативно-регуляторного обеспечения морфофункциональных процессов пубертатного периода у здоровых подростков
- Сравнительная характеристика течения перинатального периода детей, рожденных на ранних сроках гестации, с использованием ВРТ и самостоятельной беременности
- Клинический случай ребенка с сахарным диабетом 1-го типа с последующим развитием энцефалопатии

Children's Medicine of the North-West

2024, Volume 12, N 2

Scientific and practical journal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дмитрий Олегович Иванов — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валерия Павловна Новикова — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Вадим Геннадьевич Арсентьев — д. м. н., профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Георгий Отарович Багатурия — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алексей Георгиевич Баиндурашвили — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Евгения Викторовна Бойцова — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Максим Владимирович Гавшук — к. м. н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Васильевна Гончар — д. м. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Северин Вячеславович Гречаний — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Вера Людвиговна Грицинская — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

HEAD EDITOR

Dmitry O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Valeria P. Novikova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Vadim G. Arsent'ev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Georgiy O. Bagaturia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexey G. Baidurashvili — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner (Saint Petersburg, Russian Federation)

Evgeniya V. Boytsova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Maksim V. Gavshuk — Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalya V. Gonchar — Dr. Sci. (Med.), Professor, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Severin V. Grechaniy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Vera L. Gritinskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2221-2582

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Издатели, учредители:

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

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-80534 от 01 марта 2021 г. (ранее ПИ № ФС77-21560 от 12 июля 2005 г.)

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

Проект-макет: Титова Л.А.

Layout project: Titova L.A.

Электронная версия / Electronic version

<https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
[Chiidmed](http://elibrary.ru), <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Titova L.A. (Commissioning Editor)

Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции:

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Тел./факс: (812) 295-31-55.

E-mail: lt2007@inbox.ru.

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation.

Tel./Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: lt2007@inbox.ru.

Статьи просьба направлять по адресу:

<https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>, lt2007@inbox.ru

Please send articles to:

<https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>, lt2007@inbox.ru

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 28,5. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 28,5. Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. Заказ 43. Дата выхода 24.06.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation. Order 43. Release date 24.06.2024.

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

Маргарита Михайловна Гурова — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рашид Абдулович Жетишев — д. м. н., профессор, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова (г. Нальчик, Кабардино-Балкария, Российская Федерация)

Андрей Константинович Иорданишвили — д. м. н., профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Тамара Васильевна Косенкова — д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Николай Юрьевич Коханенко — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Кимовна Кручина — д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Диана Алексеевна Кузьмина — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Юрий Владимирович Лобзин — д. м. н., профессор, академик РАН, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Константиновна Немилова — д. м. н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Юрий Валентинович Петренко — к. м. н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Леонид Михайлович Рошаль — д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва, Российская Федерация)

Наталья Викторовна Скрипченко — д. м. н., профессор, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Александровна Соколович — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Борисович Фищев — д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Анатолий Ильич Хавкин — д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Российская Федерация)

Людмила Кузьминична Антонова — д. м. н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (г. Тверь, Российская Федерация)

Эркин Шакирович Алымбаев — д. м. н., профессор, Кыргызская государственная медицинская академия имени Исы Коноевича Ахунбаева (г. Бишкек, Кыргызстан)

Ирина Анатольевна Бавыкина — д. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж, Российская Федерация)

Margarita M. Gurova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Rashid A. Zhetishev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekova (Nalchik, Kabardino-Balkaria, Russian Federation)

Andrey K. Iordanishvili — Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexei S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Tamara V. Kosenkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)

Nikolay Yu. Kokhanenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatiana T. Kruchina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)

Diana A. Kuzmina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Yuri V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Professor, RAS academician, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA (Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatiana K. Nemilova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Yuri V. Petrenko — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Leonid M. Roshal — Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology of the Moscow Department of Health (Moscow, Russian Federation)

Natalia V. Skripchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA (Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalia A. Sokolovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey B. Fishchev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Anatolii I. Khavkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation)

Lyudmila K. Antonova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Tver State Medical University (Tver, Russian Federation)

Erkin Sh. Alimbaev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kyrgyz State Medical Academy named after Isa Konoevich Akhunbaev (Kyrgyzstan)

Irina A. Bavykina — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation)

Лариса Александровна Балькова — д. м. н., профессор, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева (г. Саранск, Российская Федерация)

Тамара Владимировна Белоусова — д. м. н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)

Нина Викторовна Болотова — д. м. н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)

Татьяна Викторовна Бородулина — д. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Российская Федерация)

Марина Юрьевна Галактионова — д. м. н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация)

Айтбай Ахметович Гумеров — д. м. н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Российская Федерация)

Александр Алексеевич Звягин — д. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж, Российская Федерация)

Николай Иванович Зрячкин — д. м. н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)

Анатолий Владимирович Каган — д. м. н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Каганова — д. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (г. Самара, Российская Федерация)

Аэлиа Асхатовна Камалова — д. м. н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Российская Федерация)

Алтиной Турсуновна Камилова — д. м. н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Татьяна Валерьевна Карцева — д. м. н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)

Рита Рафгатовна Кильдиярова — д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Легонькова — д. м. н., профессор, Смоленский государственный медицинский университет (г. Смоленск, Российская Федерация)

Юрий Федорович Лобанов — д. м. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет (г. Барнаул, Российская Федерация)

Валерия Ивановна Макарова — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация)

Анна Ивановна Малышкина — д. м. н., профессор, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова (г. Иваново, Российская Федерация)

Светлана Ивановна Мальявская — д. м. н., профессор, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация)

Виталий Владимирович Маринич — к. м. н., доцент, Полесский государственный университет (г. Пинск, Республика Беларусь)

Larisa A. Balykova — Dr. Sci. (Med.), Professor, National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev (Saransk, Russian Federation)

Tamara V. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation)

Nina V. Bolotova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russian Federation)

Tatiana V. Borodulina — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)

Marina Yu. Galaktionova — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Aitbay A. Gumerov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)

Alexander A. Zvyagin — Dr. Sci. (Med.), Associate professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation)

Nikolay I. Zryachkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russian Federation)

Anatoly V. Kagan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatiana I. Kaganova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Aelita A. Kamalova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Altinoy T. Kamilova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Tatiana V. Kartseva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation)

Rita R. Kildiyarova — Dr. Sci. (Med.), Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

Tatiana I. Legonkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russian Federation)

Yuri F. Lobanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)

Valeria I. Makarova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)

Anna I. Malyshkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov (Ivanovo, Russian Federation)

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)

Vitaly V. Marinich — Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Polesie State University (Pinsk, Republic of Belarus)

Ирина Юрьевна Мельникова — д. м. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Петр Иванович Миронов — д. м. н., профессор,
Башкирский государственный медицинский университет
(г. Уфа, Российская Федерация)

Лидия Ивановна Мозжухина — д. м. н., профессор,
Ярославский государственный медицинский университет
(г. Ярославль, Российская Федерация)

Михаил Альбертович Мурашко — д. м. н., профессор,
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
(г. Москва, Российская Федерация)

Андрей Васильевич Налетов — д. м. н., доцент,
Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького (г. Донецк, Российская Федерация)

Александр Альбертович Нижевич — д. м. н., профессор,
Башкирский государственный медицинский университет
(г. Уфа, Российская Федерация)

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д. м. н., профессор,
Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы (г. Москва, Российская Федерация)

Елена Вячеславовна Павловская — д. м. н.,
Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи
(г. Москва, Российская Федерация)

Александра Сергеевна Панченко — д. м. н., доцент,
Читинская государственная медицинская академия
(г. Чита, Российская Федерация)

Дмитрий Владимирович Печкуров — д. м. н., профессор,
Самарский государственный медицинский университет
(г. Самара, Российская Федерация)

Татьяна Викторовна Строкова — д. м. н., профессор,
Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи
(г. Москва, Российская Федерация)

Йерней Долиншек — доктор медицины,
University Medical Centre, Unit of Pediatric Gastroenterology
and Nutrition (г. Марибор, Словения)

Irina Yu. Melnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Northwestern State Medical University named after
I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Petr I. Mironov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)

Lydia I. Mozhukhina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Yaroslavl State Medical University
(Yaroslavl, Russian Federation)

Mikhail A. Murashko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
(Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

Andrey V. Naletov — Dr. Sci. (Med.), Associate professor,
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
(Donetsk, Russian Federation)

Alexander A. Nizhevich — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation)

Dmitry Yu. Ovsyannikov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice
Lumumba (Moscow, Russian Federation)

Elena V. Pavlovskaya — Dr. Sci. (Med.), Federal Research
Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety
(Moscow, Russian Federation)

Alexandra S. Panchenko — Dr. Sci. (Med.), Associate professor,
Chita State Medical Academy (Chita, Russian Federation)

Dmitry V. Pechkurov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Samara State Medical University
(Samara, Russian Federation)

Tatiana V. Stroкова — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and
Food Safety (Moscow, Russian Federation)

Jernej Dolinšek — MD, PhD, University Medical Centre,
Unit of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
(Maribor, Slovenia)

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

- 7 **Нерешенные проблемы пищевой аллергии у детей**
О.В. Трусова, А.В. Камаев

Лекции

- 19 **Роль ортодонтической патологии в формировании дисфагии**
Д.А. Кузьмина, Н.А. Соколович, Н.П. Петрова
- 31 **Диетическая коррекция ожирения у детей и подростков**
Е.В. Павловская, Т.В. Строчкова

Обзоры

- 45 **Сахарный диабет 1-го типа и бронхиальная астма у детей: взаимосвязь и взаимовлияние. Научный обзор**
Е.С. Афонин, Я.И. Балахонова, Р.Б. Болатов, О. Тадж, А.М. Шожукпан, А.С. Капустина, Т.В. Косенкова
- 67 **Современные подходы к введению докорма новорожденным и детям первого года жизни. Как правильно**
С.Е. Павлова, А.С. Панченко, Л.А. Федорова, А.А. Фоменко
- 74 **Уникальность состава козьего молока и преимущества использования формул на его основе у младенцев, лишенных грудного молока**
Н.М. Богданова
- 89 **Денситометрия в оценке костного метаболизма у детей с целиакией**
И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, Д.В. Бавыкин, И.Ю. Юрова
- 95 **Патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта**
В.П. Новикова
- 102 **Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии**
Н.М. Богданова, К.А. Кравцова

Оригинальные статьи

- 118 **Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому. Часть I. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии с гестационным возрастом недоношенных новорожденных**
П.И. Миронов, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, А.Х. Нургалиева, Р.Р. Валиев, А.А. Богданова, С.Г. Петрова, Э.К. Хуснутдинова
- 126 **Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому. Часть II. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов избыточной массы тела и сахарного диабета 2-го типа с гестационным возрастом недоношенных новорожденных**
П.И. Миронов, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, А.Х. Нургалиева, Р.Р. Валиев, А.А. Богданова, С.Г. Петрова, Э.К. Хуснутдинова

CONTENTS

Editorial

- 7 **Unsolved problems of food allergy in children**
O.V. Trusova, A.V. Kamaev

Lectures

- 19 **Role of orthodontic pathology in the formation of dysphagia**
D.A. Kuzmina, N.A. Sokolovich, N.P. Petrova
- 31 **Dietary correction of obesity in children and adolescents**
E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova

Reviews

- 45 **Type 1 diabetes and bronchial asthma in children: interrelation and mutual influence. Scientific review**
E.S. Afonin, Ia.I. Balakhonova, R.B. Bolatov, O. Taj, A.M. Shozhukpan, A.S. Kapustina, T.V. Kosenkova
- 67 **Modern approaches to the introduction of supplementary feeding to newborns and children of the first year of life. How right**
S.E. Pavlova, A.S. Panchenko, L.A. Fedorova, A.A. Fomenko
- 74 **The uniqueness of the composition of goat's milk and the advantages of using formulas based on it in infants deprived of breast milk**
N.M. Bogdanova
- 89 **Densitometry in the assessment of bone metabolism in children with celiac disease**
I.A. Bavykina, A.A. Zvyagin, D.V. Bavykin, I.Yu. Yurova
- 95 **Pathogenetic mechanisms of development of bone tissue pathology in chronic gastrointestinal diseases**
V.P. Novikova
- 102 **Role of intestinal microbiota in the genesis of epilepsy**
N.M. Bogdanova, K.A. Kravtsova

Original papers

- 118 **Relationship of the gestational age of a premature newborn with a hereditary predisposition to metabolic syndrome. Part I. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension with the gestational age of premature newborns**
P.I. Mironov, D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, A.Kh. Nurgalieva, R.R. Valiev, A.A. Bogdanova, S.G. Petrova, E.K. Khusnutdinova
- 126 **Relationship of the gestational age of a premature newborn with a hereditary predisposition to metabolic syndrome. Part II. Associations of molecular genetic predictors of overweight and type 2 diabetes mellitus with the gestational age of premature newborns**
P.I. Mironov, D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, A.K. Nurgalieva, R.R. Valiev, A.A. Bogdanova, S.G. Petrova, E.K. Khusnutdinova

135 **Маркеры острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в критическом состоянии**
А.А. Волкова, Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева,
Г.Л. Шунькина, А.Н. Колчина, Н.А. Рахманова,
А.О. Шмелева

145 **Влияние материнского ожирения на физическое развитие потомства в первый год жизни**
Н.Э. Прокопева, В.Л. Грицинская, Д.О. Иванов,
Ю.В. Петренко, В.П. Новикова

159 **Значимость клинико-лабораторных признаков в оценке эффективности нутритивной поддержки у новорожденных в критическом состоянии**
К.В. Бударова, А.Н. Шмаков

168 **Влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста**
Д.Ю. Латышев, Ю.Ф. Лобанов,
М.Д. Латышева, И.Ю. Болденкова

175 **Оценка качества жизни детей с гипертрофией аденоидов**
Е.А. Балакирева, К.Х.М. Обаид, Г.В. Калмыкова,
И.В. Лютенко, И.Д. Петричко, А.М. Аль-Дураиб,
Е.В. Матвиенко, И.В. Кизилова, В.С. Попова,
А.И. Балакирева

181 **Качество жизни детей раннего возраста с пищевой аллергией**
Б.О. Мацукатова, С.Ф. Мусоян, И.С. Самолыго,
М.А. Манина, Р.Р. Кильдиярова

187 **Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения**
И.А. Глушаков, М.Э. Лозовская, М.Г. Гуткин,
Е.Б. Васильева, И.А. Томилова, Г.В. Корф

195 **Возрастные аспекты вегетативно-регуляторного обеспечения морфофункциональных процессов пубертатного периода у здоровых подростков**
Л.К. Антонова, С.М. Кушнир

201 **Сравнительная характеристика течения перинатального периода детей, рожденных на ранних сроках гестации, с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и самостоятельной беременности**
Ю.В. Лукашова

Заметки из практики

211 **Клинический случай ребенка с сахарным диабетом 1-го типа с последующим развитием энцефалопатии**
Н.В. Евдокимова, А.А. Тимофеев, А.Н. Завьялова,
М.Н. Яковлева, К.В. Скобелева

Юбилеи

220 **К юбилею профессора Гузевой Валентины Ивановны**
О.В. Гузева, В.В. Гузева, А.М. Разумовский, И.В. Охрим

Информация

224 **Правила для авторов**

135 **Markers of acute kidney injury in critically ill preterm neonates**
A.A. Volkova, E.M. Kozlova, E.G. Novopoltseva,
G.L. Shunkina, A.N. Kolchina, N.A. Rakhmanova,
A.O. Shmeleva

145 **The influence of maternal obesity on the physical development offspring in the first year of life**
N.E. Prokopeva, V.L. Gritsinskaya, D.O. Ivanov,
Yu.V. Petrenko, V.P. Novikova

159 **The significance of clinical and laboratory signs in assessing the effectiveness of nutritional support for critically ill newborns**
K.V. Budarova, A.N. Shmakov

168 **The influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the course of gastroesophageal reflux disease in school-age children**
D.Yu. Latyshev, Yu.F. Lobanov,
M.D. Latysheva, I.Yu. Boldenkova

175 **Quality life in children with adenoid hypertrophy**
E.A. Balakireva, K.H.M. Obaid, G.V. Kalmykova,
I.V. Lyutenko, I.D. Petrichko, A.M. Al-Duraibi,
E.V. Matvienko, I.V. Kizilova, V.S. Popova,
A.I. Balakireva

181 **Quality of life in young children with food allergy**
B.O. Matsukatova, S.F. Musoyan, I.S. Samolygo,
M.A. Manina, R.R. Kildiyarova

187 **Latent tuberculosis infection in children and adolescents: preventive treatment issues**
I.A. Glushakov, M.E. Lozovskaya, M.G. Gutkin,
E.B. Vasilyeva, I.A. Tomilova, G.V. Korf

195 **Age-related aspects of autonomic-regulatory support of morphofunctional processes of puberty period in healthy adolescents**
L.K. Antonova, S.M. Kushnir

201 **Comparative characteristics of the perinatal period among children born in the early stages of gestation using assisted reproductive technologies and spontaneous pregnancy course**
J.V. Lukashova

Practical notes

211 **A clinical case of a child with type I diabetes mellitus with the subsequent development of encephalopathy**
N.V. Evdokimova, A.A. Timofeev, A.N. Zav'yalova,
M.N. Yakovleva, K.V. Skobeleva

Anniversaries

220 **For the anniversary of Professor Guzeva Valentina Ivanovna**
O.V. Guzeva, V.V. Guzeva, M.A. Razumovsky, I.V. Okhrim

Information

224 **Rules for authors**

УДК 616.248-053.2-082.3-056.3-084+615.874.2+613.24
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.75.001

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

© Ольга Валерьевна Трусова, Андрей Вячеславович Камаев

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

Контактная информация:

Ольга Валерьевна Трусова — к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой. E-mail: o-tru@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536> SPIN: 3938-4377

Для цитирования: Трусова О.В., Камаев А.В. Нерешенные проблемы пищевой аллергии у детей // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.75.001>

Поступила: 15.01.2024

Одобрена: 06.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. В статье рассмотрены наиболее значимые проблемы, с которыми сталкивается педиатр, врач семейной медицины, аллерголог-иммунолог при ведении детей с жалобами на пищевую аллергию (ПА). К нерешенным проблемам ПА по-прежнему относят разнородность сведений о ее распространенности и возрастной динамике. Обсуждается информативность и клиническая ценность различных методов обследования, с раскрытием основных типичных ошибок при интерпретации анализов. Рассмотрены случаи необоснованного назначения элиминационных диет у детей при недоказанной ПА. Приведены собственные данные, полученные при наблюдении когорт пациентов детского возраста в городском аллергологическом кабинете Санкт-Петербурга. У 263 детей с диагнозом «бронхиальная астма» в 91 случае (34,6%) обнаруживали положительные (>0,35 МЕ/мл) специфические IgE в сыворотке крови к пищевым продуктам (в порядке убывания частоты): белок куриного яйца, молоко, треска, пшеница, соя, овес. Развитие респираторных симптомов при употреблении определенных продуктов фиксировали у 16 человек (6,1% выборки). В работе дана клиническая характеристика этой небольшой подгруппы детей с бронхиальной астмой, которым показана индивидуально подобранная элиминационная диета. Рассмотрены преимущества и недостатки перспективного метода лечения ПА — оральной иммунотерапии с пищевым аллергеном. Метод дает защиту от развития тяжелого и жизнеугрожающего эпизода при случайном употреблении пищевого аллергена пациентом. Оценены преимущества и недостатки наиболее популярных стратегий в профилактике ПА у детей, начиная с внутриутробного периода, в том числе, применение профилактических гидролизных смесей, введение потенциально аллергенных продуктов в прикорм. **Заключение.** В области профилактики, диагностики и лечения пищевой аллергии у детей на современном этапе существуют значимые нерешенные проблемы. Требуется разработка и утверждение рекомендаций по проведению провокационных пищевых проб. Интерпретацию анализов можно проводить только в непосредственной связи со знанием анамнеза и клинической картины заболевания у ребенка. Проблема пищевой аллергии продолжает концентрировать усилия и мирового сообщества, и отечественных ученых.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, диетотерапия, профилактика, клинические проявления пищевой аллергии

UNSOLVED PROBLEMS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN

© Olga V. Trusova, Andrei V. Kamaev

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

Contact information:

Olga V. Trusova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic. E-mail: o-tru@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536> SPIN: 3938-4377

For citation: Trusova OV, Kamaev AV. Unsolved problems of food allergy in children. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):7–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.75.001>

Received: 15.01.2024

Revised: 06.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. The article discusses the most significant problems faced by a pediatrician, family medicine physician, and allergist-immunologist when caring for children with food allergy (FA). Unsolved problems of FA

still include the heterogeneity of information about its prevalence and age dynamics. The clinical value of various examination methods are discussed, revealing the main common errors in the interpretation of tests. Cases of unjustified prescription of elimination diets in children with unproven PA are considered. We present our own data obtained during observation of cohorts of pediatric patients in the city allergology office of St. Petersburg. Among 263 children diagnosed with bronchial asthma, in 91 cases (34.6%) positive (>0.35 IU/ml) specific IgE was found in the blood serum to food products (in descending order of frequency): chicken egg white, milk, cod, wheat, soy, oats. The development of respiratory symptoms when consuming certain products was recorded in 16 people (6.1% of the sample). The paper provides clinical characteristics of this small subgroup of children with bronchial asthma who are indicated for an individually selected elimination diet. The advantages and disadvantages of a promising method of treating FA - oral immunotherapy with food allergen — are considered. The method provides protection against the development of a severe and life-threatening episode if the patient accidentally consumes food allergen. The advantages and disadvantages of the most popular strategies in the prevention of FA in children, starting from the prenatal period, including the use of hydrolyzed formulas and the introduction of potentially allergenic products into complementary foods, were assessed. **Conclusion.** In the field of prevention, diagnosis and treatment of food allergies in children at the present stage, there are significant unresolved problems. The development and approval of recommendations for conducting food challenge tests is required. Interpretation of tests can only be carried out in direct connection with knowledge of the history and clinical picture of the disease in the child. The problem of food allergies continues to focus the efforts of both the international community and domestic scientists.

Keywords: children, food allergy, diet therapy, prevention, clinical manifestations of food allergy

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы [1]. Иммунные механизмы аллергической реакции опосредуются специфическими иммуноглобулинами класса E (IgE-опосредованные реакции) либо имеют клеточный механизм (не IgE-опосредованные) [2]. В патогенезе заболевания, связанного с ПА, могут быть задействованы несколько механизмов (так называемые реакции смешанного типа), однако аллерген-специфические IgG любого подкласса (в т.ч. IgG4) ни в одном из описанных состояний, ассоциированных с ПА, клинической значимости не имеют [1]. Термин «пищевая гиперчувствительность» ничего не сообщает о патогенетических механизмах реакции на продукт питания, поэтому его применение в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу нецелесообразно [1]. Следует, однако, четко отграничить случаи «пищевой непереносимости» когда, несмотря на уверенную связь клинических проявлений с употреблением пищи, отсутствуют воспроизводимость и постоянство реакции, а также любые иммунологические механизмы [1, 3].

НАСКОЛЬКО ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ?

Считается, что общая распространенность ПА повсеместно растет, также расширяется и спектр ее клинических проявлений [4]. Метаанализ 23 исследований, проведенных в 2000–2012 годах в странах Европы, показал, что частота ПА, отме-

ченной у пациента когда-либо в течение жизни, составила 17,3% по данным анкетирования. Распространенность сенсibilизации по выявлению специфических IgE (sIgE) к пищевым продуктам составила 10,1%, доля пациентов с положительными кожными аллергопробами (КАП) с пищевыми продуктами — 2,7%, а вероятность положительного пищевого провокационного теста — лишь 0,9%. При этом в работе отмечены существенные региональные отличия в частоте встречаемости ПА [5]. Пересмотр данных в 2023 году, связавший результаты исследований, проведенных в 2000–2021 годах во всех европейских странах, включая Российскую Федерацию и Турцию, показал рост встречаемости ПА, по данным анкетирования, и выявления сенсibilизации. Распространенность ПА, отмеченной когда-либо в жизни, составила 19,9%, по данным анкетирования, частота выявленной лабораторно сенсibilизации (sIgE) к пищевым продуктам выросла до 16,6%, доля положительных КАП к пищевым продуктам увеличилась до 5,7%, а вероятность получения положительного ППТ существенно не изменилась — лишь 0,8% [6]. Таким образом, «частота ПА» имеет существенные различия в зависимости от способа ее подтверждения. За последние десятилетия увеличилось число случаев обнаружения пищевой сенсibilизации по КАП и sIgE, что, возможно, отражает истинный рост ПА, но также может быть следствием роста настороженности в отношении этой патологии и охвата методами аллергологического обследования пациентов в разных странах и общего роста числа исследований по вопросу ПА. В наиболее свежем и полном

метаанализе отмечается, что для более точного определения частоты ПА необходимы крупные хорошо скоординированные исследования строгого дизайна, включающие в обязательном порядке подтверждение диагноза с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого ППТ [6].

КАКИЕ ПРОДУКТЫ САМЫЕ АЛЛЕРГЕННЫЕ?

Концепция «большой восьмерки» (перечня продуктов — наиболее распространенных причин ПА) впервые предложена в 2014 году Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) на основании данных исследований, проведенных в 2000–2012 годах. По данным актуальных клинических рекомендаций, в российскую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят белки коровьего молока (БКМ), куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [1]. Пересмотр и метаанализ публикаций 2000–2021 годов (общее количество исследований — 93) показал, что «большая восьмерка» за это время не изменилась [6]. Данные этого метаанализа по частоте встречаемости ПА на продукты «большой восьмерки» представлены на рисунке 1.

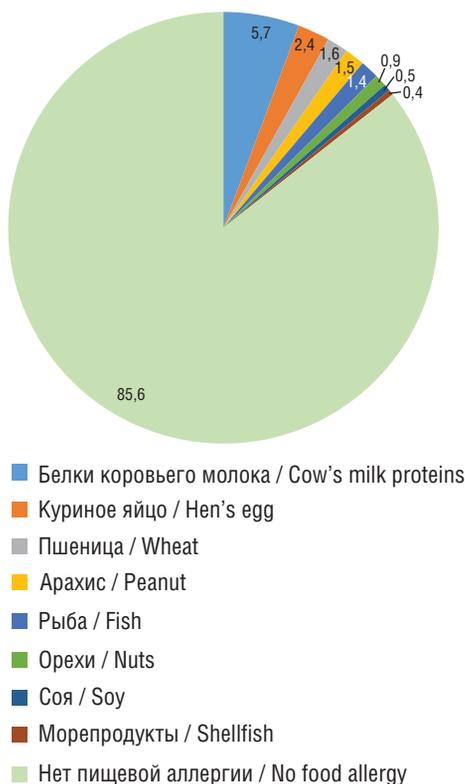


Рис. 1. Распространенность видов пищевой аллергии в популяции по данным [6]

Fig. 1. The prevalence of food allergies according to research data [6]

При изучении спектра сенсибилизации у детей Екатеринбурга от 4 месяцев до 16 лет, перенесших пищевую анафилаксию, причинно-значимые аллергены выявлены в 100% случаев. По частоте как причина анафилаксии лидировали БКМ (51,67%), различные виды орехов (33%), яйцо (16,67%), грецкий орех (16,67%), рыба (15%), киви (11,67%), арахис (11,67%). Дети, перенесшие пищевую анафилаксию, были также сенсибилизированы к непищевым аллергенам: пыльцы березы (68,33%), шерсти кошки (40,0%), шерсти собаки (16,6%), пыльцы трав (13,3%) [7].

ВАЖЕН ЛИ ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТА?

Частота аллергии к различным продуктам меняется с возрастом. Причем в отношении наиболее важных и аллергенных продуктов ожидают положительную динамику в виде становления толерантности или «перерастания» аллергии. Во многих случаях именно это и происходит, и ребенок начинает переносить без развития реакции такие продукты, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеницу. Известно, что наиболее значимый пищевой аллерген детей раннего возраста — БКМ дает аллергические реакции у 2–3% детей грудного возраста, а к 5 годам примерно у 80% больных развивается толерантность. Поэтому распространенность ПА к аллергенам БКМ в возрасте 6 лет снижается и составляет менее 1% [1].

ЕСТЬ ЛИ МЕТОДЫ ИЗЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

При подтвержденной тяжелой ПА больные вынуждены пожизненно соблюдать строгое исключение аллергена. Во многих случаях необходимо контролировать поступление даже малейших следовых количеств продукта.

Возникает вопрос о возможности куративного лечения. Специфическая иммунотерапия с пищевыми аллергенами в мире широко изучается как метод, если не излечивающий больного, то, по крайней мере, дающий защиту от развития тяжелого и жизнеугрожающего эпизода при случайном употреблении аллергена пациентом, который в целом соблюдает строгую элиминационную диету.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) это введение больному с доказанной сенсибилизацией и аллергией причинного пищевого аллергена на регулярной основе в количествах, не вызывающих тяжелой реакции, с постепенным наращиванием дозы продукта с целью достижения толерантности. ОИТ широко изучается в мире, и понятно, что хотя в целом она может давать желаемый эффект, необходимо постоянно иметь в виду риск развития реакции анафилаксии на саму ОИТ [8].

ОИТ — самая перспективная методика в лечении тяжелой ПА, но трудности с ее применением связаны со многими причинами:

- риск развития острых аллергических реакций на стартовом этапе лечения;
- разнородность исследуемых протоколов дозирования продукта и темпа наращивания дозы;
- отсутствие коммерчески доступных препаратов для ОИТ;
- сложность в диагностике наступления толерантности (также, как и для аллерген-специфической иммунотерапии ингаляционными аллергенами, не разработаны надежные и безопасные в проверке маркеры наступления эффекта) [8].

Есть мнение, что после достижения клинического успеха ОИТ нужно продолжать пожизненно, так как вероятно потеря эффекта после отмены проводимой терапии [8]. Изучают также возможности усовершенствования ОИТ путем совмещения с назначением препаратов генно-инженерной биологической терапии (моноклональные антитела: омализумаб, дупилумаб) и с пробиотиками. Окончательное мнение в этом вопросе пока что не сформировано [8].

К факторам высокого риска нежелательных последствий ОИТ относят:

- высокую степень сенсибилизации к аллергену, анафилаксию в анамнезе (то есть, собственно, прямое показание к проведению ОИТ);
- неконтролируемое течение аллергического заболевания;
- низкую комплаентность к схеме лечения;
- наличие гастроинтестинальных форм ПА (эозинофильный эзофагит, индуцированный белками пищи энтероколит) [8].

В связи с перечисленными причинами ОИТ в настоящее время не разрешена к применению в Российской Федерации [1].

В течение детства у пациентов с пищевой анафилаксией неизбежно возникает вопрос о возможности «перерастания болезни» и, следовательно, о прекращении диеты, соблюдение которой больше не требуется.

Не существует достоверных и высокобезопасных методов ни для диагностики формирования толерантности, ни для прогнозирования течения заболевания в ходе взросления ребенка.

ЕСТЬ ЛИ НАДЕЖНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Первым и нередко наиболее надежным способом в диагностике ПА является структурированный анамнез [9].

В подкрепление к данным анамнеза выступают методы подтверждения сенсибилизации, т.е. обна-

ружения специфических IgE, свободных в сыворотке или закрепленных на эффекторных иммунокомпетентных клетках, как *in vivo*, так и *in vitro*:

- КАП;
- sIgE;
- тест активации базофилов (ВАТ) и др.

Необходимо постоянно помнить, что:

- указанные методы диагностики подтверждают сенсибилизацию, а не собственно аллергическое заболевание. Разделительный уровень результата (cut-off) выше которого результат теста в большинстве случаев действительно ассоциирован с наличием аллергии на продукт, лишь изучается для некоторых наиболее значимых пищевых аллергенов, таких как БКМ, яйцо [10];
- для разных продуктов питания информативность методов будет неодинаковой;
- не все виды тестов доступны в практике врача [9];
- ни один из доступных в практике методов обследования не лишен недостатков, кроме того, для полноценной интерпретации результатов крайне желательны исследования, выполненные на локальной популяции [11].

Информативность методов подтверждения сенсибилизации зависит закономерно от механизма ПА у пациента.

При развитии реакций гиперчувствительности I типа (атопический, IgE-опосредованный механизм) на пищевой аллерген наблюдается типичный паттерн клинических проявлений реакции. Вышеперечисленные диагностические тесты на выявление IgE-сенсибилизации в этих ситуациях чаще бывают высоко информативными и дают результаты легкие в интерпретации, объясняющие данные анамнеза пациента [9].

Клиническая характеристика IgE-опосредованной пищевой аллергии включает быстрое проявление симптомов (от считанных минут до 2 часов после употребления пищевого аллергена) воспроизводимость реакций в динамике при повторном контакте с тем же продуктом и типичные симптомы:

- крапивница, ангиоотеки, зуд кожи, ушей, ладоней, чувство жара, гиперемия в ранее существовавших очагах дерматита;
- зуд, отек слизистых оболочек полости рта, глотки, тошнота, рвота, спазматические боли в животе, диарея;
- зуд, отек конъюнктив, слезотечение;
- ринорея, чихание, заложенность носа, зуд носа, охриплость голоса, стридор, кашель, затруднение дыхания, свистящее дыхание, цианоз;
- бледность, холодный пот, сердцебиение, потеря сознания и шок, тахикардия, артериальная гипотензия;

- тревожность, нарушение поведения, раздражительность, апатия, летаргия, судороги, дрожь, метроррагия;
- полисистемные реакции, включающие многие симптомы из вышеперечисленных, вплоть до летального исхода (анафилаксия).

Симптомы ПА немедленного типа опосредованной IgE разнообразны, и их интерпретация зависит от клинической ситуации. Так, развитие изолированных судорог на фоне полного здоровья вряд ли заставит подозревать ПА в первую очередь. А приступообразное чихание после употребления какого-то продукта вполне характерно, хотя встречается не слишком часто [9].

Клинические проявления, которые развиваются по не-IgE-опосредованному и смешанному механизму, сложнее для интерпретации. Исходя из жалоб и анамнеза пациента, врач может идентифицировать потенциальный пищевой аллерген как причину развития симптоматики. Но информативность методов выявления IgE-сенсibilизации будет крайне сомнительной.

К симптомам пищевой аллергии не-IgE-опосредованной или протекающей по смешанному механизму относят [9]:

- контактный дерматит;
- гастроинтестинальные формы пищевой аллергии (индуцированный белками пищи энтероколит, аллергический проктоколит, аллергическая энтеропатия);
- обострение атопического дерматита;
- эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит;
- обострение бронхиальной астмы.

В клинической практике нередко случаи, когда пациенты с атопическим дерматитом, подозревая пищевую аллергию, самостоятельно сдают разнообразные тесты на выявление IgE-сенсibilизации к пищевым аллергенам, а по получении результатов исключают ряд продуктов из питания ребенка. Исходя из вышесказанного, становится понятной несостоятельность такого подхода. В особенности тревожат ситуации назначения строгих элиминационных диет с исключением целого ряда важных в питании ребенка продуктов на основании лишь лабораторных тестов без достаточного клинического осмысления [9].

В проведении образовательной работы с пациентами следует подчеркивать, что многие варианты течения атопического дерматита не связаны с ПА. Поиск причинных пищевых аллергенов оправдан у пациентов с атопическим дерматитом раннего возраста, у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита в любом возрасте и у пациентов с прямыми данными анамнеза, указывающими на провоцирующую роль пищи в развитии обострений [12]. Вместе с тем необходимо помнить

о том, что отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА [1].

В зарубежной практике нередко используют пищевой провокационный тест (ППТ) после этапа подтверждения сенсibilизации, который позволяет наглядно подтвердить реакцию на подозреваемый продукт в контролируемых условиях. ППТ, безусловно, является «золотым стандартом» в диагностике ПА. Особо полезная функция ППТ — демонстрация толерантности к продукту, который длительно исключали из диеты ребенка и боялись вводить [9]. Для практических целей вполне достаточно проведение открытого ППТ. В сложных экспертных случаях и в научных исследованиях применяют также двойной слепой плацебо-контролируемый ППТ [9].

В связи с технической сложностью, отсутствием утвержденных протоколов проведения ППТ, отсутствием стандартизованных пищевых препаратов для ППТ в Российской Федерации данные тесты не проводятся [1].

В российской практике в качестве диагностического приема рекомендовано так называемое диагностическое введение продукта — пробное введение малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта для оценки клинической симптоматики. Диагностическое введение не используется у детей с анафилаксией, когда жалобы вызывают даже минимальные (следовые) количества аллергенного продукта. Для диагностического введения используют небольшое количество продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалось развитие жалоб, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая привела к клиническим проявлениям аллергического заболевания. Срок наблюдения за пациентом после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ринит, астма) до 2 суток при гиперчувствительности замедленного типа (атопический дерматит, гастроинтестинальные проявления) в анамнезе. Если диагностическое введение продукта не привело к развитию симптомов, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах [1].

НУЖНА ЛИ ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ДИЕТА РЕБЕНКУ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ?

Важной проблемой представляется назначение детям с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и другой респираторной аллергической патологией диет с исключением ряда «высокоаллергенных» продуктов.

Бронхиальная астма в детском возрасте чаще всего имеет атопический механизм. В некоторых случаях родители ребенка считают, что пищевые аллергены провоцируют симптомы заболевания. Так, из 362 детей (6–18 лет) с атопической бронхиальной астмой 180 отметили провоцирующую роль пищи по анамнезу. Среди них у 70 детей выявлены положительные sIgE к пищевым аллергенам, и лишь у 20 детей получен положительный ППТ [13].

Пищевые аллергены серьезно уступают по значимости аллергенам ингаляционным (домашней пыли, пыльце, шерсти животных) [14, 15]. При том, что даже частота регистрации сенсибилизации к этой группе колеблется от 0,8 до 25%. Значительная часть этих пациентов не имеет клинических проявлений пищевой аллергии, несмотря на обнаружение специфических IgE в сыворотке крови [14].

Приводим собственные данные по анализу диспансерной группы пациентов, наблюдающихся в Городском аллергологическом кабинете Санкт-Петербурга (СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»). Изучены данные амбулаторных карт и результаты повторных обследований 263 детей с диагнозом «бронхиальная астма» (БА, J45.0) установленным не менее 1 года назад. Распределение пациентов по возрастным группам, наличие коморбидных заболеваний и степени тяжести представлены в табл. 1.

При анализе данных амбулаторных карт установлено, что у 91 (34,6%) пациента в течение ближайших трех лет при обследовании обнаруживали

положительные (>0,35 МЕ/мл) специфические IgE в сыворотке крови к неширокому перечню продуктов (в порядке убывания частоты): белок куриного яйца, молоко (чаще казеин), треска, пшеница, соя, овес. В ходе направленного анкетирования пациентов (старше 7 лет) и/или их родителей установлено, что при употреблении определенных продуктов повторно фиксировали развитие респираторных симптомов у 16 человек (6,1% от обследованной выборки), из которых у 3 (18,75%) не обнаруживали специфических IgE в сыворотке (реакции на рыбу и молоко). При этом только зуд в носу, серийное чихание, водянистая ринорея развивались у 5 пациентов (31,25%) из подгруппы. У всех были положительные специфические IgE сыворотки. У остальных 11 человек (68,75%), кроме симптомов ринита, фиксировали дистантные свистящие хрипы, одышку, серийный кашель. В табл. 2 представлены клинические характеристики подгрупп пациентов: у которых употребление продуктов вызывает только обострение аллергического ринита (АР), а коморбидная БА обостряется ингаляционными аллергенами («пищевой АР»), пациентов, у которых употребление продуктов вызывает сочетанное обострение и АР, и БА («пищевая БА») и пациентов без клинически значимой пищевой аллергией («нет пищевой аллергии»).

Для пациентов, у которых употребление пищевых продуктов не приводит к развитию респираторных симптомов, анафилактические реакции описаны на ужаление насекомыми и применение

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical features and medical history in examined patients

Характеристика / Sign		Бронхиальная астма (263 пациентов), n (%) / Bronchial asthma (263 patients), n (%)
Возрастной интервал / Age interval	До 3 лет / Under 3 years	22 (8,3)
	3–6 лет / 3–6 years	71 (27,0)
	7–11 лет / 7–11 years	97 (36,9)
	12–17 лет / 12–17 years	73 (27,8)
Степень тяжести основного заболевания / Severity of the disease	Легкая / Mild	154 (58,6)
	Средняя / Moderate	81 (30,8)
	Тяжелая / Severe	28 (10,6)
Коморбидные заболевания / Comorbid diseases	Аллергический ринит / Allergic rhinitis	247 (93,9)
	Атопический дерматит / Atopic dermatitis	69 (26,2)

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с респираторными проявлениями пищевой аллергии

Table 2. Clinical features in patients with respiratory food allergy

Показатель / Indicator	Пищевой аллергический ринит, n=5 Food-induced allergic rhinitis, n=5	Пищевая бронхиальная астма, n=11 Food-induced bronchial asthma, n=11	Нет пищевой аллергии, n=247 No food allergy, n=247
Возраст, лет, Me [Q25; Q75] / Age in years, Me [Q25; Q75]	5,2 [4,1; 9,3]	7,3 [5,2; 14,6]	8,9 [6,5; 15,1]
Доля пациентов с atopическим дерматитом, n (%) / Patients with atopic dermatitis, n (%)	1 (20)	5 (45,5)	63 (25,5)
Доля пациентов с анафилаксией, n (%) / Patients with anaphylaxis, n (%)	1 (20)	4 (36,4)	2 (0,8)
Средняя суточная доза иГКС*, мкг, M±σ / Mean daily dose of inhaled glucocorticosteroid, mcg, M±σ	178,4±94,7	396,8±72,4	217,5±146,3

* Доза ингаляционных глюкокортикостероидов рассчитана по будесониду, согласно таблице эквивалентных доз GINA 2023 [16].

* Daily dose of inhaled glucocorticosteroid was calculated as budesonide equivalent, according to GINA 2023 dosing table [16].

антибиотиков пенициллинового ряда. Пациенты с воспроизводимыми респираторными проявлениями пищевой аллергии (обострение АР и/или приступ БА) как правило, младше, имеют полисенсibilизацию. Пищевая сенсibilизация имеет очерченную клиническую картину даже в отсутствие специфических IgE. Для «пищевой БА» в большей степени, чем для «пищевого АР» характерны мультисистемные проявления в структуре пищевой анафилаксии (45,5% против 20%, корректное статистическое сравнение невозможно из-за малого числа наблюдений). Такая клиническая картина делает необходимым строгое многолетнее исключение «виновного» продукта из рациона пациента. Однако у части детей при нормализации лабораторных показателей возможно пробное введение аллергена.

У пациентов с респираторными жалобами, но без признаков пищевой анафилаксии нередко наблюдается снижение и даже отсутствие реакции на продукты после нескольких лет элиминационных мероприятий. В обследованной группе выявлено 8 пациентов подросткового возраста (12–17 лет), не имевших ни ограничений в питании, ни клинических реакций на пищу, ни специфических IgE к пищевым аллергенам, на момент обследования у которых анамнестически фиксировали транзиторные респираторные жалобы на употребление яйца, молока или рыбы в дошкольном возрасте.

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ГИДРОЛИЗНЫЕ СМЕСИ ДЕТЯМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Не существует абсолютно эффективных приемов в профилактике пищевой аллергии у детей ранне-

го возраста. Наиболее обсуждаемые меры по профилактике ПА — это поддержка грудного вскармливания до возраста 4–6 месяцев, необходимость ограничений в питании будущей матери и кормящей женщины и назначение детям из группы риска (с отягощенной наследственностью) находящимся на искусственном или смешанном вскармливании частично — или высокогидролизированных смесей. В отношении каждого приема есть данные «за» и «против» и наиболее взвешенной представляется согласованная позиция отечественных педиатров, представленная в национальных клинических рекомендациях:

- убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности отсутствуют; будущей матери рекомендуется разнообразный полноценный рацион;
- исключение причинно-значимых аллергенов рекомендовано матери в тех случаях, когда женщина *сама* страдает аллергическим заболеванием;
- кормящей матери ребенка группы риска нужно сформировать полноценный разнообразный рацион с *ограничением*, но не исключением наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ [1].

В 2020 году Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии провела пересмотр доказательных данных в отношении мер по профилактике ПА у детей, исключив те рекомендации, для которых доказательная база не была признана весомой [17].

В заключении экспертов говорится о поддержке грудного вскармливания. Признают с низким

уровнем доказательности нежелательность ввода адаптированной молочной смеси, но только для временного промежутка на первой неделе жизни ребенка. Фактически речь идет о том, что в первые 1–3 суток жизни ребенка до прибытия молозива при необходимости ребенка не следует докармливать адаптированной молочной смесью без рекомендации. Чем же следует докармливать и как продолжать вскармливание новорожденного при отсутствии грудного вскармливания после достижения возраста 7 суток?

В рекомендации включили также с умеренным уровнем доказательности введение таких потенциально аллергенных продуктов, как куриное яйцо и арахис на 1-м году жизни [18]. В систематическом обзоре литературы не показано нежелательных явлений, признаков какого-либо вреда для детей от питания частично гидролизованными смесями. Питание частично гидролизованными смесями ассоциировано с нормальными темпами роста детей [19]. Таким образом, рекомендация назначать с профилактической целью смеси на основе частично гидролизованного молочного белка детям высокого риска при необходимости искусственного вскармливания в настоящее время не поддерживается и не запрещена европейскими руководствами. Объем доказательных исследований считается недостаточным для производства любого типа вывода: ни «за» ни «против». Смесь «частичный гидролизат» обеспечивает такие же показатели роста развития ребенка, как и стандартная адаптированная смесь, и характеризуется высоким уровнем безопасности.

Согласованное мнение отечественных экспертов представлено в методических рекомендациях Союза педиатров России. Убедительные доказательства того, что гидролизованная смесь предотвращает развитие ПА, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее некоторые исследования все же демонстрируют снижение риска развития атопических заболеваний у части детей. У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, в возрасте до 6 месяцев, возможно применение смесей со сниженными аллергенными свойствами, в частности, на основе умеренно гидролизованного молочного белка. Эффективность такого вмешательства у детей в возрасте старше 6 месяцев (например, после прекращения лактации) не изучена [20].

НАСКОЛЬКО ОПРАВДАНО ПОЗДНЕЕ ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Мнение о защитной роли исключительно грудного вскармливания для профилактики ПА и целесообразности ввода первых прикормов не ранее

возраста 6 месяцев широко распространено в разных странах мира.

Во французской когорте ELFE (6662 детей) изучали характер вскармливания детей в возрасте от 3 до 10 месяцев и собирали сведения об аллергических заболеваниях, сформировавшихся к возрасту 5,5 лет. В этой крупной когорте, включавшей детей как высокой, так и низкой степени риска аллергических заболеваний, получены данные о том, что *отсутствии* ввода как минимум двух «высокоаллергенных» продуктов к возрасту 10 месяцев приводило к повышению риска аллергического конъюнктивита и пищевой аллергии (обратный вариант взаимосвязи, когда аллергенные продукты не вводятся, потому что у ребенка уже есть пищевая аллергия, в данном исследовании контролировали как отдельный вид статистической ошибки) [21].

Многие специалисты считают, что введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» (в возрасте от 4 до 6 месяцев) способствует снижению риска развития атопии в последующие годы жизни ребенка [22, 23]. Ключевым правилом осторожного введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов не более 1 продукта в неделю. В целом сроки введения прикорма должны быть такими же, как у здоровых детей [1, 23, 24]. С позиций «окна толерантности» индукция оральной толерантности должна начинаться сразу, как только ребенок будет способен принимать пищу, отличную от грудного молока (или смеси), но до того момента, как манифестирует пищевая аллергия. Для начала питания плотной пищей необходимы появление пищевого интереса, удерживание головы, сидение с поддержкой, утрата рефлекса «выталкивания ложки» языком. Эти условия обычно формируются в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни. Однако же к этому возрасту ребенок уже может быть сенситивизирован к пищевым аллергенам и дать манифестацию аллергического заболевания. Таким образом, для некоторых малышей «окно возможностей» может оказаться очень узким [25]. Неизвестно также, может ли развиваться оральная толерантность в отношении не-IgE-опосредованных форм ПА [25].

Ключевые международные исследования LEAP 2015 года и EAT 2016 года показали снижение риска развития пищевой аллергии на арахис при раннем (в возрасте от 4 до 11 месяцев) введении арахиса в виде прикорма у детей высокого и обычного риска аллергических заболеваний соответственно [26, 27]. Метаанализ исследований, посвященных раннему знакомству ребенка с яйцом, включил 5 исследований (1915 участников исследований) и показал, что ввод яйца в прикорм в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни ассоциирован с более низким риском развития аллергии на яйцо [28].

В отношении раннего введения других продуктов прикорма имеются разнонаправленные результаты проведенных исследований. Наиболее изученный аллергенный продукт прикорма — арахис — не очень важен для России ни как причина аллергии, ни как составляющая прикорма на первом году жизни ребенка. Нет методических рекомендаций по раннему вводу аллергенных продуктов в питание малышей. Отсутствуют также коммерчески доступные дозированные пищевые добавки с аллергенными продуктами. Не существуют препараты для индукции оральной толерантности.

Мировое сообщество находится в процессе разработки доказательной практической стратегии вскармливания детей первого года жизни, направленной на профилактику ПА. Причем одной из важных составляющих этой стратегии может со временем стать раннее введение высокоаллергенных продуктов [29]. Вмешательства, направленные на формирование оральной толерантности путем раннего дозированного систематического ввода в питание ребенка первого полугодия высокоаллергенных продуктов, в настоящее время не внедрены в российской педиатрической практике [1].

Знакомство организма с разнообразными антигенами пищи в определенном возрасте, возможно, стимулирует формирование иммунологической толерантности. Однако протективный эффект своевременного ввода продуктов прикорма может реализовываться и через так называемое разнообразие питания (Diet diversity), что определяется как количество видов продуктов или групп продуктов питания в рационе человека за некий установленный период времени. В исследованиях (проведенных у младенцев в возрасте введения прикорма), показано большее разнообразие микробиоты при большем разнообразии питания, что, в свою очередь, и может привести к снижению риска аллергии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области профилактики, диагностики и лечения пищевой аллергии у детей на современном этапе существуют значимые нерешенные проблемы.

1. Низкая осведомленность врачей первичного звена о различии между выявлением специфических IgE и клинически значимой пищевой аллергией.
2. Отсутствие протоколов и утвержденных рекомендаций по проведению провокационных пищевых проб в амбулаторном звене.
3. Недостаточность данных по клиническим и лабораторным маркерам формирования пищевой толерантности у пациентов с разными патогенетическими механизмами (IgE-зависимые и независимые формы) и разными клиническими

проявлениями (гастроинтестинальными, кожными, респираторными, системными) пищевой аллергии.

4. Ограниченность терапевтического арсенала при острых аллергических реакциях на пищу (в частности, отсутствие аутоинжекторов адреналина).

5. Ограниченное использование этапного расширения рациона у пациентов, достигших клинической ремиссии пищевой аллергии в результате элиминационной диеты.

Тем не менее проблема пищевой аллергии продолжает концентрировать усилия и мирового сообщества, и отечественных ученых для проведения исследований и последующей разработки рекомендаций по внедрению полученных результатов в реальную клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2021. Доступен по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klinrek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (дата обращения 01.02.2024).
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. DOI: 10.1111/all.15889.
3. Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Под ред. Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. СПб.; 2018.

4. Savage J., Johns C.B. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45–59.
5. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62–75.
6. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T. et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78:2361–2417. DOI: 10.1111/all.15801.
7. Лепешкова Т.С. Причинно-значимые аллергены и спектр сенсибилизации детей, перенесших пищевую анафилаксию. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(2):75–80. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80.
8. Locke A., Hung L., Upton J.E.M., O'Mahony L., Hoang J., Eiwegger T. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2023;78:2344–2360. DOI: 10.1111/all.15749.
9. Santos A.F., Riggioni C., Agache I., et al. EAAI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78:3057–3076. DOI: 10.1111/all.15902.
10. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M.R., Bravin K., Nasser S.M., Clark A.T. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy.* 2014;44:642–672.
11. Riggioni C., Ricci C., Moya B. et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2024;79:324–352. DOI: 10.1111/all.15939.
12. Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2012;48:1058–1064.
13. Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., Małachowska B., Wąsowska-Królikowska K. Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(6):547–56. DOI: 10.4168/aa.2015.7.6.547.
14. Гепле Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. и др. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6 изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про; 2021.
15. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2019;64(1):88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93.
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. (accessed 01.02.2024).
17. De Silva D., Halken S., Singh C., et al. on behalf of European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:813–826. DOI: 10.1111/pai.13273.
18. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAAI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):843–858. DOI: 10.1111/pai.13496.
19. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.-I.S., Smith P.K. et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019;57:268–274. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
20. Методические рекомендации по применению у детей смесей на основе частично гидролизованного белка. Союз педиатров России. 2023. Доступен по: <https://www.pediatr-russia.ru/upload/%D0%A7%D0%93%D0%A1%2020.01.2023.pdf> (дата обращения 01.02.2024).
21. Adam T., Divaret-Chauveau A., Roudit C. et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy.* 2023;78:2456–2466. DOI: 10.1111/all.15828.
22. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология.* 2015;12(1):67–74.
23. Ревякина В.А., Мельникова К.С. Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни. *Доктор.Ру.* 2020;19(3):44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47.
24. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
25. Fisher H.R., Toit G.D., Bahnson H.T., Lack G. The challenges of preventing food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018;121(3):313–319. DOI: 10.1016/j.anai.2018.06.008.
26. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H. et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372(9):803–813.
27. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733–1743.

28. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(11):1181–1192.
29. McWilliam V., Venter C., Greenhawt M. et al. A pragmatic approach to infant feeding for food allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13849. DOI: 10.1111/pai.13849.
30. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019;75:497–523. DOI: 10.1111/all.14051.
10. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M.R., Bravin K., Nasser S.M., Clark A.T. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44:642–672.
11. Riggioni C., Ricci C., Moya B. et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79:324–352. DOI: 10.1111/all.15939.
12. Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012;48:1058–1064.
13. Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., Małachowska B., Wąsowska-Królikowska K. Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(6):547–56. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.6.547.

REFERENCES

1. Pischevaya allergiya. [Food allergy]. *Klinicheskie rekomendatsii. Sojuz pediatrov Rossii*. 2021. Available at <https://www.pediatr-russia.ru/information/klinrek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (accessed 01.02.2024). (in Russian).
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. DOI: 10.1111/all.15889.
3. Pischevaya neperenosimost u detey. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii*. [Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy]. Pod red. Ivanova D.O., Novikovoi V.P., Kosenkovo T.V. Санкт-Петербург; 2018. (in Russian).
4. Savage J., Johns C.B. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59.
5. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62–75.
6. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T. et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78:2361–2417. DOI: 10.1111/all.15801.
7. Lepeshkova T.S. Prichinno-zhnachimye allergeny i spektr sensibilizatsii detey, perenesshikh pischevju anafilaksiju. [Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2023;7(2):75–80. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80. (in Russian).
8. Locke A., Hung L., Upton J.E.M., O'Mahony L., Hoang J., Eiwegger T. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2023;78:2344–2360. DOI: 10.1111/all.15749.
9. Santos A.F., Riggioni C., Agache I. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78:3057–3076. DOI: 10.1111/all.15902.
14. Geppé N.A., Kolosova N.G., Kondjurina E.G., Malakhov A.B., Revyakina V.A. i dr. *Natsionalnaya Programma. Bronchialnaya astma u detey. Strategiya lechenija i profilaktika*. [Bronchial asthma in children. Treatment and prophylaxis strategy]. 6 izd., pererab. i dop. Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2021. (in Russian).
15. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Ju.F., Kashinskaya T.S. Rasprostranennost allegicheskoy i neallegicheskoy bronkhialnoy astmy i spektr sensibilizatsii sredi detey doshkolnogo vozrasta, prozhivajuschikh v gorodskikh uslovijakh Altaiskogo kraja: populjatsionnoe odnomomentnoe issledovanie. [The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(1):88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93. (in Russian).
16. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA)*. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. (accessed 01.02.2024).
17. De Silva D., Halken S., Singh C. et al. on behalf of European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:813–826. DOI: 10.1111/pai.13273.
18. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–858. DOI: 10.1111/pai.13496.

19. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.-I.S., Smith P.K. et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition*. 2019;57:268–274. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
20. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniiju u detey smesey na osnove chastichno gidrolizovannogo belka. [Guidelines for the use of formulas based on partially hydrolyzed protein in children]. Sojuz pediatrov Rossii. 2023. Available at <https://www.pediatr-russia.ru/upload/%D0%A7%D0%93%D0%A1%2020.01.2023.pdf> (accessed 01.02.2024). (in Russian).
21. Adam T., Divaret-Chauveau A., Roduit C. et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy*. 2023; 78:2456–2466. DOI: 10.1111/all.15828.
22. Makarova S.G., Lavrova T.E., Vishyeva E.A., Turti T.V., Akoev Ju.S., Petrovskaya M.I. Pervichnaya profilaktika kak effektivnyj otvet na epidemiju allergicheskikh bolezney. [Primary Prevention as an Effective Response to the Epidemic of Allergic Diseases]. *Pediatricheskaya farmakologija*. 2015;12(1):67–74. (in Russian).
23. Revyakina V.A., Melnikova K.S. Sovremennyyi podkhod k formirovaniyu ratsiona pitaniya rebenka pervogo goda zhizni. [A modern approach to shaping the diet of a child in the first year of life]. *Doktor.Ru*. 2020; 19(3): 44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47. (in Russian).
24. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
25. Fisher H.R., Toit G.D., Bahnson H.T., Lack G. The challenges of preventing food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121(3):313–319. DOI: 10.1016/j.anai.2018.06.008
26. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H. et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):803–813.
27. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed infants. *N Engl J Med*. 2016; 374(18):1733–1743.
28. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(11):1181–1192.
29. McWilliam V., Venter C., Greenhawt M. et al. A pragmatic approach to infant feeding for food allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33:e13849. DOI: 10.1111/pai.13849.
30. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019; 75:497–523. DOI: 10.1111/all.14051.

УДК 616.31-008.12-07-08+616.716.1+616.314-007.1+616.24-008.4
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.51.59.002

РОЛЬ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСФАГИИ

© Диана Алексеевна Кузьмина^{1, 2}, Наталия Александровна Соколович²,
Наталья Петровна Петрова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация:

Диана Алексеевна Кузьмина — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ; профессор кафедры стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологий СПбГУ. E-mail: dianaspb2005@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-5460> SPIN: 8793-7080

Для цитирования: Кузьмина Д.А., Соколович Н.А., Петрова Н.П. Роль ортодонтической патологии в формировании дисфагии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 19–30. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.51.59.002>

Поступила: 01.02.2024

Одобрена: 11.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Ортодонтическая помощь населению может рассматриваться гораздо шире, чем только исправление прикуса. Аномалии окклюзии в некоторых случаях сопровождаются такими тяжелыми состояниями, как дисфагия. При оценке ортодонтического статуса у этой группы обследуемых присутствует дистальное соотношение челюстей, макрогнатия верхней челюсти, дезокклюзия во фронтальном участке. Эти нарушения могут носить как изолированный, так и сочетанный характер. Определяется уменьшение объема верхних дыхательных путей, что связано с дистальным положением нижней челюсти. Имеются трудности в произношении звуков. При оказании помощи таким пациентам необходим комплексный подход с определением поэтапного плана ортодонтического лечения при постепенном переходе от простых ортодонтических аппаратов к более сложным по своей конструкции. Особую роль в лечении и реабилитации таких пациентов играют функциональные аппараты-корректоры, которые одновременно нормализуют работу мышц челюстно-лицевой области и исправляют прикус. Ранняя диагностика позволяет снизить тяжесть патологии у пациентов, начиная с детского возраста. Предлагаются планы лечения с учетом сопутствующих нарушений. Применение на первых этапах ортодонтических аппаратов для коррекции работы мышц позволяет постепенно переходить на лечение с применением несъемной техники. Такой многоуровневый подход в назначении ортодонтических аппаратов позволяет пациенту легче адаптироваться к аппаратуре, постепенно усложняя конструкцию аппаратов. Не во всех случаях возможно получить желаемый результат, однако всегда есть успех на пути снижения тяжести патологии. Проводя коррекцию нарушений, врачи-ортодонты вместе с другими клиницистами качественно меняют образ жизни пациента и его общее состояние здоровья.

Ключевые слова: аномалия прикуса, дистальный глубокий прикус, открытый прикус, дисфагия, нарушение объема верхних дыхательных путей

ROLE OF ORTHODONTIC PATHOLOGY IN THE FORMATION OF DYSPHAGIA

© Diana A. Kuzmina^{1, 2}, Natalia A. Sokolovich², Natalia P. Petrova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

Contact information:

Diana A. Kuzmina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Dentistry, Faculty of Dentistry and Medical Technologies, Saint Petersburg State University. E-mail: dianaspb2005@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-5460> SPIN: 8793-7080

For citation: Diana A. Kuzmina, Natalia A. Sokolovich, Natalia P. Petrova. Role of orthodontic pathology in the formation of dysphagia. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):19-30. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.51.59.002>

Received: 01.02.2024

Revised: 11.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Orthodontic care for the population can be considered much more broadly than just bite correction. Malocclusion in some cases are accompanied by severe conditions such as dysphagia. When assessing the orthodontic status, this group of subjects has a distal jaw ratio, maxillary macrognathia, and deocclusion in the frontal area. These disorders can be either isolated or combined. A decrease in the volume of the upper respiratory tract is determined, which is associated with the distal position of the lower jaw. There are difficulties in pronouncing sounds. When providing care to such patients, an integrated approach is needed with the definition of a phased orthodontic treatment plan with a gradual transition from simple orthodontic devices to more complex ones in their design. A special place in the treatment and rehabilitation of such patients is played by functional correction devices, which simultaneously normalize the work of the muscles of the maxillofacial region and correct the bite. Early diagnosis helps to reduce the severity of pathology in patients starting from childhood. Treatment plans are offered, taking into account concomitant disorders. The use of orthodontic devices for muscle correction at the first stages allows you to gradually switch to treatment using non-removable equipment. Such a multi-level approach in the appointment of orthodontic devices makes it easier for the patient to adapt to the equipment, gradually complicating the design of the devices. It is not always possible to get the desired result, but there is always success in reducing the severity of the pathology. By correcting disorders, orthodontists, together with other clinicians, qualitatively change the patient's lifestyle and general health.

Keywords: *malocclusion, distal deep bite, open bite, dysphagia, violation of the volume of the upper respiratory tract*

РОЛЬ ОРТОДОНТИИ В СТОМАТОЛОГИИ

В настоящее время в современной стоматологии особую роль занимает раздел ортодонтии. Еще несколько лет назад изучение этой специальности проходило на кафедрах ортопедии, хирургической стоматологии и детской стоматологии, где были отдельные разделы по ортодонтии. Через некоторое время стали образовываться отдельные кафедры ортодонтии. В связи с тем, что появились новые аппараты и протоколы по лечению аномалий прикуса, требовалась иная структура по организации учебного и лечебного процессов. Прежняя связь с другими разделами стоматологии позволила ортодонтии обогатиться опытом совместного ведения пациентов. И, несомненно, это оказало положительное влияние на более глубокое понимание этиологии многих заболеваний, составления комплексных планов лечения пациентов разных возрастов с сопутствующими заболеваниями. Сегодня наступает такой момент, когда именно врачи-ортодонты вырабатывают общий план лечения пациента, определяют не только нарушения со стороны зубочелюстного аппарата (ЗЧА), но и устанавливают причинно-следственные связи тяжелых нарушений прикуса с изменениями, происходящими при глотании, дыхании и в опорно-двигательном аппарате.

Ротовая полость является началом пищеварительной системы, поэтому возникающие в ней патологические изменения отражаются на здоровье организма в целом. Установлено, что заболевания твердых тканей зубов, тканей пародонта и зубочелюстные аномалии (ЗЧАН) прежде всего влияют на работу желудочно-кишечного тракта, а также имеют связь с другими жизнеобеспечивающими системами организма.

У детей выявленные нарушения со стороны ЗЧА позволяют врачу-ортодонту оценить степень стоматологического статуса полости рта в целом, определить уменьшение объема полости рта, положение языка в покое и при движениях, выявить нарушение механизма глотания (рис. 1, 2). Как правило, у таких пациентов выражены лицевые признаки, уменьшена высота нижней трети лица, нижняя челюсть занимает заднее положение, что, помимо нарушения глотания, постепенно приводит к стойкому формированию уменьшения объема верхних дыхательных путей. Если в раннем возрасте не оказывается помощь по исправлению прикуса, а вместе с ним и нормализации других функций, то с процессом взросления ребенка эти нарушения приобретают статус самостоятельных заболеваний, и исправление прикуса не приводит к нормализации в работе других систем.

Проводя осмотр полости рта, клиницисты устанавливают наличие кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов. При имеющейся патологии прикуса в таких случаях пациенты не могут полноценно откусывать пищу, участвовать в акте жевания и проглатывать ее. Заболевания тканей пародонта, которые часто диагностируются у взрослых пациентов, проявляются снижением уровня и плотности костной ткани, кровоточивостью десен, подвижностью зубов, наличием слизистых тяжей. Все это приводит к изменению качества принимаемой пищи по консистенции и составу, к снижению жевательной эффективности и при значительном разрушении связочного аппарата зуба — к выпадению зубов, что дает начало возникновению вторичных зубочелюстно-лицевых деформаций. Наличие в раннем возрасте скелетных аномалий прикуса с деформацией челюстей и неправильным поло-



Рис. 1. Клиническая ситуация в полости рта и внешний вид пациента с аномалией прикуса. Глубокий, травмирующий дистальный прикус с протрузией резцов. Имеются нарушения в положении отдельных зубов, сужение челюстей, изменение их формы. Отсутствует контакт между резцами, нарушен паттерн глотания за счет изменения позиции языка и неправильной работы мышц челюстно-лицевой области. Выражена супраментальная складка, крылья носа не развиты

Fig. 1. The clinical situation in the oral cavity and the appearance of a patient with malocclusion. OB, OD with protrusion of incisors. There are irregularities in the position of individual teeth, narrowing of the jaws, and a change in their shape. There is no contact between the incisors, the swallowing pattern is disrupted due to a change in the position of the tongue and improper operation of the muscles of the maxillofacial region. The supramental fold is pronounced, the wings of the nose are not developed

жением зубов, нарушением функций, приводит у взрослых пациентов к более серьезным изменениям в самом организме и сбое в работе многих его систем. Если даже проводится лечение таких аномалий прикуса ортодонтическими или комбинированными способами, нарушения, которые возникли в течение периода воздействия этой аномалии на организм, нередко выделяются в самостоятельную нозологическую форму, и их лечение не всегда бывает успешно после коррекции патологии прикуса.

Патология зубочелюстного аппарата, а именно нарушения прикуса на скелетном уровне, также влияют на процессы дыхания, глотания и опорно-двигательный аппарат. При аномалиях прикуса, когда нарушено взаимоотношение челюстей, происходит смещение центра тяжести головы, развиваются изменения в шейном отделе позвоночника, а заднее положение нижней челюсти, сужение верхней приводят к уменьшению объема полости рта, нарушению позиции языка в покое и при движении.

Такая проблема изменяет привычный паттерн глотания и приводит к уменьшению объема верхних дыхательных путей [4]. Вот почему в ортодонтии с решением вопроса коррекции прикуса происходит значительное улучшение, нормализация в работе других органов и систем. Привлечение смежных специалистов по своим профильным вопросам, несомненно, необходимо для оказания качественной помощи пациентам в любом возрасте.

ВЫПОЛНЕНИЕ ГЛОТАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ В НОРМЕ И ПРОЯВЛЕНИЕ ДИСФАГИИ

В норме при выполнении глотательных движений у обследуемых при внешнем наблюдении губы сомкнуты и не проявляется напряжение мышц лица, шеи. Примерно в течение 0,2–0,6 с происходит сам акт глотания, который осуществляется около 600 раз в течение суток [2]. В полости рта при этом зубы сомкнуты, и общее время глотательных движений может занимать около 30–40 минут за весь временной



Рис. 2. Клиническая ситуация в полости рта и внешний вид пациента с аномалией прикуса. Глубокий, травмирующий дистальный прикус с резко выраженной скученностью резцов. Имеются резко выраженная скученность зубов на верхней челюсти, сужение челюстей, удлинение переднего отрезка зубной дуги на верхней челюсти и уплощение на нижней. Отсутствует контакт между резцами, нарушен паттерн глотания за счет изменения позиции языка и неправильной работы мышц челюстно-лицевой области. Выражена супраментальная складка, губы смыкаются с напряжением, крылья носа не развиты

Fig. 2. The clinical situation in the oral cavity and the appearance of a patient with malocclusion. OB, OD with pronounced crowding of incisors. There is a pronounced crowding of teeth in the upper jaw, narrowing of the jaws, elongation of the anterior segment of the dental arch in the upper jaw and flattening on the lower. There is no contact between the incisors, the swallowing pattern is disrupted due to a change in the position of the tongue and improper operation of the muscles of the maxillofacial region. The supramental fold is pronounced, the lips close with tension, the wings of the nose are not developed

суточный период. Установлено, что при глотательных движениях повышается потенциал биоэлектрической активности собственно жевательных и передних пучков височных мышц [1]. При нарушении паттерна глотания, в зависимости от степени нарушения, становятся заметными внешне работа мышц лица, вовлекаются мимические мышцы, происходят изменения в тоне мышц шеи, спины. Возможно изменение позы тела и появление наклона головы. При этом зубы могут не смыкаться, язык начинает контактировать с губами и щеками [3]. Поскольку процесс принимает не физиологический, а патологический характер, происходит нарушение стереотипов функционирования мышц челюстно-лицевой области.

У детей известен «симптом наперстка», при котором проявляются нарушения тонуса мышц околоушной области при неправильном дистальном прикусе с сужением челюстей по трансверзали, снижением межальвеолярной высоты при акте глотания.

Сам патологический процесс глотания осуществляется через прокладывание языка между передними зубами, которые не смыкаются, в результате чего в полости рта возникает положительное давление и в работу включаются мышцы околоушной области и дна полости рта, не характерные для участия в этом процессе. Они и создают напряжение мимики лица при глотании. Как правило, такая аномалия прикуса не позволяет пациенту полноценно откусывать пищу, пережевывать ее, ограничивает движения языка и заставляет его занимать неправильное положение в покое и нарушает сам процесс глотания. Это постепенно приводит к нарушению в работе многих органов и систем, не всегда напрямую связанных с полостью рта. Следовательно, в долгосрочной перспективе проблемы с прикусом, в которых прослеживается выраженная деформация костей челюсти, приводят к развитию как орофарингеальных («высоких») и пищеводных («низких») рас-

стройств глотания, известных как дисфагия. В патогенезе дисфагии известны два ключевых механизма: обструктивный и дизрегуляторный. Известно, что в диагностике дисфагии применяются такие методы, как осмотр глотки, эзофагография, эзофагогастроскопия, определение водородного показателя. Однако в научных статьях почти не описывается при этом нарушении состояние зубочелюстного аппарата и связанных с ним мышц.

У пациентов с уже диагностируемой дисфагией, которая является стойким патологическим состоянием, нарушен сам акт глотания. Это вторичный патологический процесс, развивающийся на фоне других заболеваний и стойких изменений, к которым относятся нарушения со стороны прикуса. По данным различных литературных источников, распространенность дисфагии составляет около 13%. Она выявляется во всех возрастных группах и имеет тенденцию к увеличению с возрастом.

ДИСФАГИЯ КАК ЧАСТНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ОРОФАЦИАЛЬНОГО МИОФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА

Орофациальные миофункциональные расстройства (ОМР) проявляются в нарушении функций мышц и функций лицевой области полости рта.

ОМР могут напрямую или косвенно влиять на грудное вскармливание, скелетный рост и развитие лица, жевание, глотание, речь, окклюзию, движение височно-нижнечелюстного сустава, гигиену полости рта, стабильность ортодонтического лечения, эстетику лица и многое другое.

Большинство ОМР происходят из-за недостаточного носового дыхания при ротовом типе дыхания и могут проявляться дисфагией. ОМР способны влиять на результат лечения ортодонтонтов, стоматологов, гигиенистов, логопедов и других специалистов, работающих в челюстно-лицевой области.

ОМР могут также являться этиологическим фактором возникновения перекрестного прикуса и возникновения вредных привычек: в некоторых тяжелых случаях вызывать ночное апноэ (рис. 3).

Проводилось исследование, в котором рассматривался вопрос как нарушения в работе органов полости рта могут перерасти в неправильный прикус, приобретенное черепно-лицевое расстройство и способствовать дисфункции у поколений, приводя к болезням. Базовые консультации ортодонта обычно рекомендуются с семи лет. Однако дисморфические изменения, приводящие к неправильному прикусу, часто проявляются гораздо раньше. Аналогичным образом после ортодонтического лечения пациентам требуется постоянная фиксация полученного результата, когда прикус нестабильный, а без такой ретенции неправильный прикус может вернуться. В исследовании представлен обзор симптоматики ОМР и описаны функциональные области полости рта, которые влияют на развитие окклюзии и лица: грудное вскармливание, обструкция дыхательных путей, сужение мягких тканей, ротовое дыхание, положение полости рта в состоянии покоя, особые привычки полости рта: глотание, жевание. Рассматривались также аспекты совместного влияния ОМР на зубочелюстной аппарат с течением времени и заболеваний матери на развивающийся плод. В результате исследования неправильный прикус и приобретенная черепно-лицевая дисморфология являются результатом хронической дисфункции полости рта и ОМР. Для достижения долгосрочной стабильности крайне важно понимать этиопатогенез патологии, включающий в том числе открытый прикус и нарушение формирования твердого нёба.

Нейробиологическое изучение глотания и дисфункция, определяемая как дисфагия, изучалась на протяжении двух столетий, начиная с электрической стимуляции, применяемой непосредственно к центральной нервной системе, а затем сопровождаемой систематическими исследованиями, в которых использовались определенные воздействия: трансмагнитная стимуляция, магнитоэнцефалография и функциональная магнитно-резонансная томография. Эта область эволюционировала от



Рис. 3. Проявления орофациальных миофункциональных расстройств в виде нарушения прикуса, вредной привычки, нарушения сна (Источник: <https://ya.ru/images/>)

Fig. 3. Manifestations of orofacial myofunctional disorders in the form of malocclusion, bad habits, sleep disorders (Source: <https://ya.ru/images/>)

картирования центральных нервных путей и периферических нервов до определения важности конкретных областей нижнего отдела ствола головного мозга с точки зрения интернейронов, которые обеспечивают последовательный контроль за несколькими мышцами в наиболее сложном рефлексе, вызываемом нервной системой, — глоточной фазе глотания. В настоящее время появляется понимание того, как высшие области коры взаимодействуют с этим контролем ствола мозга, что обеспечивает более широкую перспективу для процесса функционирования неповрежденной нервной системы с целью контроля трех фаз глотания (т.е. оральной, глоточной и пищеводной).

СВЯЗЬ ДИСФАГИИ И АНОМАЛИЙ ПРИКУСА

В клинической картине мы видим сочетание тяжелых скелетных форм ЗЧАн с нарушениями в работе мышц челюстно-лицевой области, функцией глотания и процессом дыхания. Предпосылки для таких нарушений закладываются еще в детском возрасте, когда происходит под действием различных этиологических факторов нарушение в работе мышц, формирование неправильного прикуса, неправильного глотания. В возрасте четырех лет может состояться первый контакт маленького пациента с врачом-ортодонтом, и именно на этом приеме врач может определить объем необходимой ортодонтической помощи с целью устранения или профилактики имеющихся нарушений

(рис. 4, 5). На данном этапе применяются ортодонтические функциональные съемные аппараты — ОТ-корректоры. Они позволяют одновременно нормализовать давление мышц в околоротовой области и мышц полости рта, перемещая нижнюю челюсть вперед, обеспечивая ей необходимый генетически детерминированный потенциал роста, нормализовать процесс глотания (рис. 6). Процесс ношения таких аппаратов достаточно прост. Дети пользуются ими в течение дня под контролем взрослых. Требуется от 4 до 6 месяцев для нормализации функций. При наличии сопутствующих проблем, таких как тяжи слизистой оболочки, короткие уздечки, планируется их коррекция в более старшем возрасте.

Когда пациенты обращаются с теми же проблемами, но уже в период сменного прикуса, здесь очень важно оказать помощь, потому что это один из самых быстрых и сильных периодов роста ЗЧА. Если мы не сможем охватить весь спектр нарушений, который требуется вылечить далее, наше функциональное лечение не будет столь эффективным и коротким по времени. Как правило, у пациентов наблюдается аномалия окклюзии по вертикали сагиттали есть сужение челюстей (рис. 7). При наличии вредных привычек дисфагии верхние резцы находятся в протрусии. Применение различных видов ОТ-корректоров [6] позволяет добиться результата не только по положению зубов, позиции челюстей, но и нормализовать функцию (рис. 8).



Рис. 4. Пациентка 4 лет с нарушениями прикуса по высоте, щелью по сагиттали, нарушением работы мышц и дисфагией

Fig. 4. 4-year-old patient with malocclusion in height, OD, muscle dysfunction and dysphagia



Рис. 5. Пациентка после ортодонтического лечения. Все нарушения устранены

Fig. 5. A patient after orthodontic treatment. All violations have been eliminated

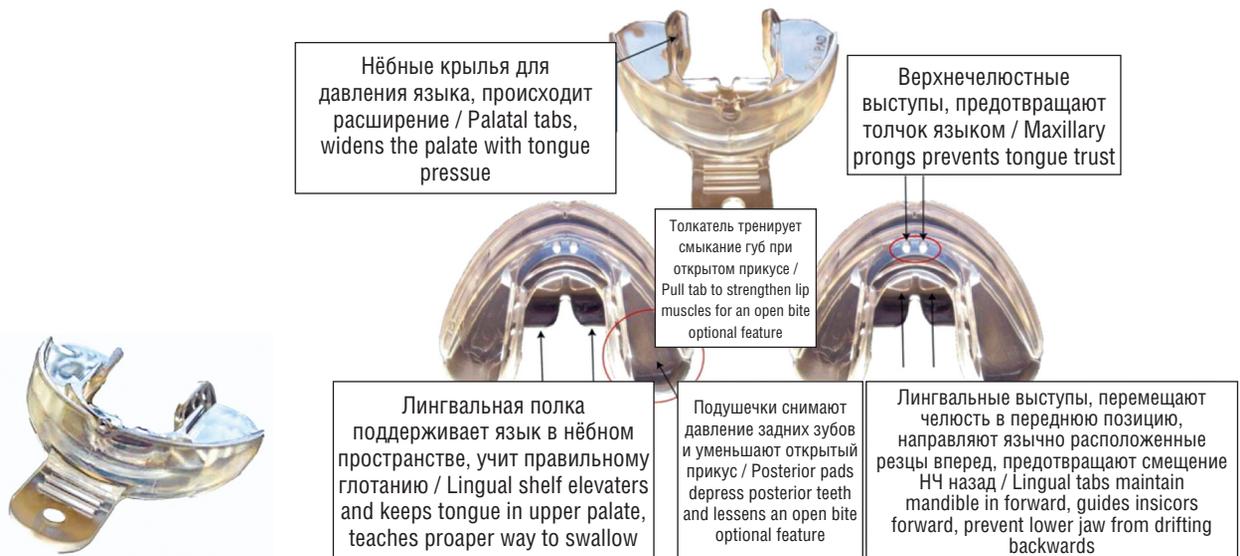


Рис. 6. Внешний вид аппарата — ОТ-корректора вредных привычек (в данном случае для пациентов с аномалий прикуса и неправильным глотанием) с описанием его конструктивных особенностей

Fig. 6. The appearance — OT-corrector (in this case for patients with malocclusion and improper swallowing) with a description of its design features



Рис. 7. Нарушение прикуса, осложненное дисфагией. Результат применения ОТ-корректоров в течение года

Fig. 7. Malocclusion complicated by dysphagia. The result of using OT-correctors throughout the year

Конечно, протокол лечения таких пациентов сложен, зависит от клинической ситуации, степени выраженности нарушений.

В литературе описано исследование, в которое были включены дети, подростки и взрослые пациенты с клиническим диагнозом «нетипичное глотание» [5]. Была установлена связь между дистальным прикусом, макрогнатией верхней челюсти, открытым прикусом и нарушениями глотания. При этом у некоторых пациентов наблюдался также задний перекрестный прикус, и это обуславливалось сужением верхней челюсти по трансверзали. Авторы исследования пришли к выводу, что «нетипичное глотание» связано с неправильным прикусом.

Еще одно исследование было также посвящено причинно-следственной связи между открытым прикусом во фронтальном отделе и атипичным глотанием [8]. Эти два часто ассоциируемые состояния в настоящее время до конца не изучены, часто сопровождаются нарушениями речи и представляют проблему как для маленьких, так и для взрослых пациентов, не получивших лечения. Отмечается, что терапия этих сложных случаев может быть ортодонтическая, логопедическая или комбинированная. Сравнивали различные виды лечения, чтобы определить их эффективность в улучшении состояния скелета, нормализации мышечной активности и стабильности во временном промежутке. Были



Рис. 8. Различные виды ОТ-корректоров: корректор вредных привычек (а), Nite-Guide корректор (б), Occlus-O-Guide корректор (в), которые применяются для нормализации прикуса и лечения дисфагии в период сменного прикуса

Fig. 8. Various types of OT-correctors: corrector of bad habits (a), Nite-Guide corrector (b), Occlus-O-Guide corrector (c), which are used to normalize bite and treat dysphagia during the period of replacement bite

включены только клинические ситуации у обследуемых пациентов на стадии формирования зубных рядов, т.е. с молочными или смешанными зубными рядами, с передним открытым прикусом, связанным с типом глотания с расположением языка между зубными дугами. Пациенты проходили три различных вида лечения: (только ортодонтическое, только миофункциональное/логопедическое, комбинированное). Установлено, что наиболее эффективным методом лечения переднего открытого прикуса, связанного с атипичным глотанием, является сочетание традиционной ортодонтической и миофункциональной терапии. Было признано, что необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Таким образом, становится ясно, что существует связь между неправильным прикусом, в том числе открытым гнатическим, при котором всегда есть сужение челюстей, особенно верхней, и положением языка, что сказывается на выполнении акта глотания. Одним из способов влияния на исправление открытого прикуса в таких случаях является расширение верхней челюсти. В работе, выполненной в 2023 г. оценивали функцию глотания в связи с дисфагией ротоглотки (OD) у подростков с транверсальной недостаточностью верхней челюсти и задним перекрестным прикусом высоким сводом нёба до и после быстрого расширения верхней челюсти (RME) [9]. Были набраны 20 пациентов (средний возраст $13,0 \pm 3,1$ года) с двусторонним задним перекрестным прикусом и высоким сводом нёба (группа RME: RMEG) и 20 добровольцев (средний возраст $13,4 \pm 2,6$ года) со скученностью I класса без заднего перекрестного прикуса или высокого свода нёба (контрольная группа: CG). Признаки и симптомы передозировки оценивались с использованием опросника Eating Assessment Tool-10 (EAT-10), жалоб пациента и физического обследования функции глотания до (T1) и через 7 месяцев после (T2) RME. Дополнительно была проведена волоконно-оптическая эндоскопическая оценка глотания (СБОРП). Распространенность признаков и симпто-

мов передозировки, основанных на жалобах пациентов и физическом осмотре глотания, была низкой (5–15%). Исследователи не установили улучшения функции глотания у пациентов с RME, что, видимо, объясняется недостаточным временем для полной перестройки паттерна глотательных движений.

В исследованиях четко показана взаимосвязь дисфагии и одного из самых сложных нарушений прикуса, открытого во фронтальном участке, с комбинацией перекрестного в боковых. Клиницисты применяли методы коррекции этого скелетального нарушения, однако это не способствовало в полной мере излечению дисфагии.

В период постоянного прикуса одна функциональная терапия уже не может помочь в достижении желаемых целей, потому что длительно действующая деформация, которая происходит под влиянием различных этиологических факторов, приводит к стойкому нарушению прикуса во всех плоскостях. А нарушенные функции глотания, артикуляции лишь закрепляют эту патологию и делают ее лечение достаточно сложным. К этому следует добавить дефицит места для прорезывающихся зубов, что вызывает скученность. А сужение челюстей закрепляет дистальное положение нижней челюсти, что усугубляет проблему и сказывается на лицевых признаках. При этом может происходить сужение объема верхних дыхательных путей (рис. 9).

Мы наблюдали группу из 12 пациентов 10–12 лет с диагнозом «глубокий травмирующий прикус, дистоокклюзия, резкое сужение зубных рядов, выраженная скученность резцов». Сопутствующими нарушениями были: дисфагия, нарушение дыхания. В соответствии с планом лечения им были изготовлены аппараты в соответствии с методикой RME. Это позволило в относительно короткие сроки провести расширение верхнего зубного ряда, устранить скученность зубов, дать возможность для перемещения нижней челюсти вперед, нормализовав тем самым объем полости рта и процесс глотания.



a/a



б/б

Рис. 9. Нормальные (а) и суженные (б) дыхательные пути

Fig. 9. Normal (a) and narrowed (b) airways

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСФАГИИ В ОРТОДОНТИИ

Атипичное глотание — это миофункциональная проблема, заключающаяся в изменении положения языка во время акта глотания. Высокая распространенность среди населения, многофакторная этиология и повторяющаяся связь с наличием неправильного прикуса сделали эту тему предметом большого интереса и обсуждения в науке. В научной литературе изучались не только вопросы возможной связи между атипичным глотанием и неправильным прикусом, но и искали решение вопроса: какой вид терапии следует использовать в таких случаях [7]. Обзор был проведен по базе данных Medline. Изучались документы, начиная с 1990 г. за исключением тех, которые касаются синдромных случаев центральной нервной системы. Была установлена причинно-следственная связь между этими двумя проблемами, а именно: установлено, что привычка ротового дыхания возникает как механизм компенсации ранее существовавшего неправильного прикуса (особенно в случае открытого прикуса) и имеет тенденцию усугублять случаи неправильного прикуса. Было также доказано, что парафункция языка может негативно повлиять на ход проводимой ортодонтической терапии. Таким образом, наилучшим терапевтическим подходом, по-видимому, является мультидисциплинарный: помимо ортодонтии, которая необходима для исправления неправильного прикуса, важно провести миофункциональную реабилитационную процедуру для исправления привычки ротового дыхания, что обеспечивает долговременные стой-

кие результаты. Имелись доказательства существенной разницы между результатами, полученными при работе с пациентами в молочном и сменном прикусе. Были также представлены доказательства существенной разницы между результатами, полученными при раннем (молочный или первичный смешанный прикус) или более позднем лечении. Установлена причинно-следственная связь между нетипичным глотанием и неправильным прикусом. Ранняя диагностика и оперативное вмешательство оказывают значительное положительное влияние на результат терапии.

Еще одно исследование показывает влияние раннего ортодонтического лечения и миофункционального лечения у детей с прорезывающимися зубами на исправление переднего открытого прикуса, а также на нормализацию паттернов дыхания, глотания и положения языка [10]. Сравнивались вмешательства, применяемые для коррекции переднего открытого прикуса и других мышечных функций, таких как характер дыхания/глотания, положение языка. Оценка качества была основана на кокрановском методе оценки риска смещения. Для оценки эффекта лечения были проведены метаанализы случайных эффектов. Из 265 первоначальных результатов поиска в обзор были включены 15 статей. Восемь были рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) и 7 — контролируемые клиническими испытаниями. Результаты лечения включали изменения скелета и зубочелюстно-альвеолярных нарушений, зарегистрированные цефалометрически, нормализацию положения рта и смыкания губ, улучшение положения языка



Рис. 10. Этапы лечения пациента с орофациальными миофункциональными расстройствами, аномалией прикуса, дисфагией

Fig. 10. Stages of treatment of a patient with orofacial myofunctional disorders, malocclusion, dysphagia

в покое/давления и модификацию характера глотания. Не было доказательств в пользу использования аппаратов с язычными упорами вместо фиксированных приспособлений для коррекции переднего открытого прикуса у детей со сменным прикусом (SMD $-0,03$; 95% ДИ $0,81-0,74$; $p=0,94$). Был сделан вывод, что раннее ортодонтическое и миофункциональное лечение у детей в молочном и сменном прикусе представляется многообещаю-

щим подходом, но доказанного единого метода лечения не установлено.

По нашим клиническим данным, если пациент с аномалией прикуса ОМР, включая дисфагию, обращается за лечением к ортодонт уже во взрослом возрасте, мы видим сложную патологию, которая, кроме традиционного ортодонтического лечения, требует и миофункциональную терапию. По данным наших клинических наблюдений, наиболее



Рис. 11. Взаимосвязь аномалии окклюзии с нарушениями других важнейших процессов организма

Fig. 11. The relationship of the occlusion anomaly with disorders of other important body processes

сложная группа пациентов — это та, у которых имеется сочетание вертикального несоответствия, а именно открытого прикуса с вертикальным типом роста и дисфагией (рис. 10). План ортодонтического лечения предполагает компромиссный вариант с улучшением параметров прикуса, изменением тонуса мышц. За счет такого комбинированного сочетания несъемной техники и миофункциональной терапии получается снизить тяжесть патологии при неизменных лицевых признаках.

Таким образом, у пациентов с ОМР, выраженной дисфагией аномалиями прикуса предлагается мультидисциплинарный комбинированный подход, сочетающий как ортодонтическое лечение, так и миофункциональное лечение (рис. 11). Только в этом случае улучшается положение и работа языка, воздействие на прикус в сторону его нормализации и тем самым устранение некоторых причин, способствующих дисфагии. Однако четкого ответа с указанием протоколов лечения пока выработать не удалось, хотя все исследования подтверждают, что лечение надо начинать как можно раньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проявление дисфагии всегда присутствует при таких аномалиях прикуса, как глубокий дистальный, и наиболее выражено при открытом прикусе во фронтальном участке. Это скелетные нарушения с сужением верхней челюсти в боковых отделах и заднем положении нижней. При этом наблюдается нарушение позиции языка в покое и движении, нарушение артикуляции и работы мышц челюстно-

лицевой области, сужение верхних дыхательных путей. В общей терапии необходимо расширять верхнюю челюсть, увеличивая тем самым объем полости рта и меняя положение языка. При этом признано, что лучше всего работает комплексный подход, направленный не только на исправление прикуса, но и на нормализацию работы мышц зубочелюстно-лицевой области. Данные лечебные мероприятия более успешны в раннем возрасте с применением эластомерных корректоров. Они позволяют одновременно работать на коррекцию прикуса и нормализацию позиции языка, что приводит к устранению дисфагии. В период сменного прикуса хорошо зарекомендовали на первом этапе лечения аппараты RME. Далее применение несъемной техники и эластомеров также оправдано. У взрослых пациентов наименьший потенциал от работы корректоров, так как у них имеются стойкие патологические нарушения. Применение несъемной техники позволяет частично решить вопросы по коррекции прикуса. Существует потребность дальнейшего клинического исследования на данную тему во всех возрастных группах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Цимбалистов А.В., Лопушанская Т.А., Войтяцкая И.В., Симоненко А. Анализ акта глотания у пациентов с жалобами со стороны височно-нижнечелюстного сустава. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011;16(111).

2. Щербakov А.С. Электромиографическое исследование жевательных мышц. *Стоматология*. 1970;49(4):105–108.
3. Физиология человека. Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. М.: Медицина; 2007.
4. Симакова А.А., Горбатова Л.Н., Гржибовский А.М., Арутюнян К.С., Рыжков И.А. Состояние верхних дыхательных путей и его влияние на развитие зубочелюстной системы. *Стоматология*. 2022; 101(2):93–99 <https://doi.org/10.17116/stomat202210102193>.
5. Flávio Magno Gonçalves, KarinnaVeríssimo Meira Taveira, Cristiano Miranda de Araujo, Glória Maria Nogueira CortzRavazzi, OdilonGuariza Filho, Bianca Simone Zeigelboim, Rosane Sampaio Santos, Jose Stechman Neto. Association between atypical swallowing and malocclusions: a systematic review. 2023;27(6):e2221285. DOI: 10.1590/2177-6709.27.6.e2221285.oar.
6. Vincenzo Quinzi, Gianni Gallusi, Elisabetta Carli, Francesca Pepe, Elena Rastelli, Simona Tecco. Elastodontic Devices in Orthodontics: An In-Vitro Study on Mechanical Deformation under Loading. Published online 2022;9(7):282. DOI: 10.3390/bioengineering 90702822022.
7. Maspero C., Prevedello C., Giannini L., Galbiati G., Farronato G. Atypical swallowing: a review. *Minerva Stomatol*. 2014;63(6):217–27.
8. Cenzato N., Iannotti L., Maspero C. Open bite and atypical swallowing: orthodontic treatment, speech therapy or both? A literature review. *Eur J Paediatr Dent*. 2021;22(4):286–290. DOI: 10.23804/ejpd.2021.22.04.5.
9. Yalcin A., Aras I., Gode S., Durusoy D., Sezgin B., Eyigor S., Aras A. Evaluation of swallowing in transverse maxillary deficiency patients before and after rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*. 2023;93(5):552–557. DOI: 10.2319/101222-703.1.
10. Koletsi D., Makou M., Pandis N. Effect of orthodontic management and orofacial muscle training protocols on the correction of myofunctional and myoskeletal problems in developing dentition. A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res*. 2018;21(4):202–215. DOI: 10.1111/ocr.12240.
- Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2011;16(111). (in Russian).
2. Shcherbakov A.S. Elektromiograficheskoye issledovaniye zhevatel'nykh myshts. [Electromyographic study of masticatory muscles]. *Stomatologiya*. 1970;49(4):105–108. (in Russian).
3. Fiziologiya cheloveka. [Human physiology]. Pod red. V.M. Pokrovskogo, G.F. Korot'ko. Moskva: Meditsina Publ.; 2007. (in Russian).
4. Simakova A.A., Gorbatova L.N., Grzhibovskiy A.M., Arutyunyan K.S., Ryzhkov I.A. Sostoyaniye verkhnikh dykhatel'nykh putey i yego vliyaniye na razvitiye zubochehlyustnoy sistemy. [The condition of the upper respiratory tract and its impact on the development of the dental system]. *Stomatologiya*. 2022; 101(2):93–99 <https://doi.org/10.17116/stomat202210102193>. (in Russian).
5. Flávio Magno Gonçalves, KarinnaVeríssimo Meira Taveira, Cristiano Miranda de Araujo, Glória Maria Nogueira CortzRavazzi, OdilonGuariza Filho, Bianca Simone Zeigelboim, Rosane Sampaio Santos, Jose Stechman Neto. Association between atypical swallowing and malocclusions: a systematic review. 2023;27(6):e2221285. DOI: 10.1590/2177-6709.27.6.e2221285.oar.
6. Vincenzo Quinzi, Gianni Gallusi, Elisabetta Carli, Francesca Pepe, Elena Rastelli, Simona Tecco. Elastodontic Devices in Orthodontics: An In-Vitro Study on Mechanical Deformation under Loading. Published online 2022;9(7):282. DOI: 10.3390/bioengineering 90702822022.
7. Maspero C., Prevedello C., Giannini L., Galbiati G., Farronato G. Atypical swallowing: a review. *Minerva Stomatol*. 2014;63(6):217–27.
8. Cenzato N., Iannotti L., Maspero C. Open bite and atypical swallowing: orthodontic treatment, speech therapy or both? A literature review. *Eur J Paediatr Dent*. 2021;22(4):286–290. DOI: 10.23804/ejpd.2021.22.04.5.
9. Yalcin A., Aras I., Gode S., Durusoy D., Sezgin B., Eyigor S., Aras A. Evaluation of swallowing in transverse maxillary deficiency patients before and after rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*. 2023;93(5):552–557. DOI: 10.2319/101222-703.1.
10. Koletsi D., Makou M., Pandis N. Effect of orthodontic management and orofacial muscle training protocols on the correction of myofunctional and myoskeletal problems in developing dentition. A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res*. 2018;21(4):202–215. DOI: 10.1111/ocr.12240.

REFERENCES

УДК 616-056.527-053.2+612.395.6+642.5+613.2.03
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.41.88.003

ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Елена Вячеславовна Павловская^{1,2}, Татьяна Викторовна Строкова^{1,3}

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Контактная информация:

Елена Вячеславовна Павловская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФИЦПББП. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>
SPIN: 9883-0460

Для цитирования: Павловская Е.В., Строкова Т.В. Диетическая коррекция ожирения у детей и подростков // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 31–44. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.41.88.003>

Поступила: 09.01.2024

Одобрена: 04.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Оптимизация питания является одним из ведущих компонентов терапии ожирения у пациентов всех возрастных групп. У детей и подростков диетическая коррекция ожирения имеет особое значение в связи с ограничениями медикаментозных и хирургических методов лечения. Целью диетотерапии ожирения у детей является не только снижение массы тела, но и обеспечение организма нутриентами, необходимыми для дальнейшего роста и развития. В настоящее время в амбулаторной практике для детей с ожирением не рекомендуется длительное использование гипокалорийных диет в связи с их негативным действием на пищевой статус и качество жизни. Методом выбора является индивидуальный нормокалорийный рацион с достаточным содержанием белка и контролем содержания углеводов и/или жиров, составленный с учетом переносимости пищевых продуктов и вкусовых предпочтений ребенка. Необходимо обучение пациентов для формирования стереотипа здорового питания и адекватного пищевого поведения в дальнейшие возрастные периоды. Перспективной терапевтической стратегией можно считать дотацию ключевых для пищевого статуса нутриентов. В статье представлены современные подходы к диетотерапии ожирения у детей и подростков, позволяющие обеспечить длительное сохранение приверженности к лечению пациентов и их семей.

Ключевые слова: ожирение, дети, питание, диетотерапия

DIETARY CORRECTION OF OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Elena V. Pavlovskaya^{1,2}, Tatyana V. Strokovaya^{1,3}

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. 21 Kashirskoye shosse, Moscow 115446 Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 2/1 Barrikadnaya str., building 1, Moscow 125993 Russian Federation

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

Contact information:

Elena V. Pavlovskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy FRCNBFS. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>
SPIN: 9883-0460

For citation: Pavlovskaya EV, Strokovaya TV. Dietary correction of obesity in children and adolescents. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):31–44. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.41.88.003>

Received: 09.01.2024

Revised: 04.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Optimization of nutrition is one of the main components of obesity therapy in patients of all age groups. In children and adolescents, dietary correction of obesity is especially important due to the limitations of medical and surgical treatments. The goal of diet therapy for obesity in children is not only to reduce body weight, but also to provide the body with the nutrients necessary for further growth and development. Currently, the long-term use of hypocaloric diets is not recommended in outpatient practice for obese children due to their negative effect on nutritional status and quality of life. The method of choice is an individual isocaloric ration with sufficient protein content and control of carbohydrates and/or fats, compiled taking into account food tolerance and taste preferences of the child. It is necessary to educate patients to form a stereotype of healthy eating and adequate

eating behavior in later age periods. A promising therapeutic strategy can be considered the supplementation of nutrients that are key to nutritional status. The article presents modern approaches to dietary therapy of obesity in children and adolescents, which make it possible to ensure long-term adherence to treatment for patients and their families.

Keywords: *obesity, children, nutrition, diet therapy*

ВВЕДЕНИЕ

Основным компонентом стратегии лечения ожирения у детей и подростков является немедикаментозная терапия, направленная на модификацию образа жизни и включающая коррекцию питания, повышение физической активности и нормализацию пищевого поведения [1]. Немедикаментозное лечение обладает доказанной эффективностью и безопасностью, однако требует наличия выраженной мотивации у пациента и его семьи для длительного, во многих случаях многолетнего соблюдения рекомендаций в условиях современной обесогенной (способствующей развитию ожирения) окружающей среды. Цель диетотерапии ожирения заключается в снижении избыточной энергетической ценности пищи, что позволяет в сочетании с адекватной физической активностью достичь отрицательного баланса энергии.

С начала XXI века подход к питанию детей и подростков с ожирением кардинально изменился. В Российской и международной медицинской практике место строгих пищевых ограничений заняли правила здорового питания, предназначенные для формирования новых пищевых привычек у пациентов и членов их семей [2, 3]. В Российских клинических рекомендациях по лечению ожирения у детей закреплена ведущая роль в диетотерапии ожирения нормокалорийного рациона питания, отвечающего возрастным потребностям ребенка в энергии и нутриентах [2]. Все виды диет (гипокалорийная кетогенная, со сниженным гликемическим индексом и др.) в настоящее время относятся к альтернативным вариантам диетотерапии, которые применяют по показаниям, ограниченными по времени курсами и часто в условиях стационара.

ГИПОКАЛОРИЙНАЯ ДИЕТА

Традиционным подходом к лечению ожирения у детей в течение многих десятилетий являлось назначение гипокалорийного рациона со снижением энергетической ценности за счет жиров и углеводов. Этот метод был основан на классической диете № 8 по системе диет М.И. Певзнера и рекомендован как для стационарного, так и для амбулаторного использования [4]. Большинство исследователей отмечали низкую эффективность гипокалорийной диеты в отдаленной перспективе при использовании в домашних условиях [5], но данный факт нередко

объясняли недостаточной дисциплиной пациентов и отсутствием у них силы воли. Однако длительное выполнение строгих рекомендаций, включавших запрет на употребление широкого спектра продуктов и блюд, подсчет потребляемых калорий, регламентированный рацион питания без учета индивидуальных пищевых предпочтений, при отсутствии профессиональной психологической поддержки сопровождалось значительным снижением качества жизни в результате чувства голода и нарушения социального функционирования, связанного с пищевыми ограничениями.

В настоящее время гипокалорийную диету считают методом выбора для диетотерапии ожирения в условиях стационара [3]. Она может применяться курсами с целью быстрого снижения массы тела при морбидном ожирении и/или наличии тяжелых его осложнений, не поддающихся медикаментозной терапии, таких как синдром обструктивного апноэ сна. Быстрое снижение массы тела необходимо также при подготовке к хирургическим операциям, требующим общей анестезии.

Данная диета характеризуется сниженным содержанием простых углеводов и насыщенных жиров. Количество белка в диете должно соответствовать возрастной норме или быть несколько повышенным, а снижение энергетической ценности достигается за счет уменьшения содержания углеводов и частично жиров [1]. Примерный вариант гипокалорийного меню для детей в условиях стационара представлен в табл. 1.

Максимальная скорость снижения массы тела при использовании этого метода диетотерапии отмечается в первые 3–5 дней стационарного лечения, что ассоциировано с повышением диуреза: при переходе с домашнего питания, которое в большинстве семей характеризуется высоким содержанием поваренной соли, на диету с нормальным содержанием натрия.

У детей с ожирением особого внимания требует контроль потребления белка. Белковые блюда создают чувство насыщения, что позволяет легче переносить диетический режим. Обеспечение достаточного потребления белка в стационарных условиях может быть затруднительным. Непривычные вкусовые качества пищи, ограниченный ассортимент блюд, в том числе мясных и рыбных, часто приводят к отказам детей от еды, что вызы-

Таблица 1. Примерное меню гипокалорийной диеты для детей школьного возраста

Table 1. Sample menu of a hypocaloric diet for school-age children

Наименование блюда / The course	Выход в г/мл / Quantity in gr/ml
<i>I Завтрак / I Breakfast</i>	
1. Омлет натуральный, фаршированный зеленым горошком / Natural omelette with green peas.	130
2. Салат из помидоров и огурцов с растительным маслом / Tomato and cucumber salad with vegetable oil.	115/5
3. Компот из сухофруктов / Dried fruit compote.	200
<i>II Завтрак / II Breakfast</i>	
1. Суфле из моркови с творогом / Carrot soufflé with cottage cheese.	215
2. Чай / Tea.	200
<i>Обед / Dinner</i>	
1. Суп рисовый с овощами вегетарианский, ½ порции / Vegetarian rice soup with vegetables, ½ portions.	250
2. Мясо отварное без соли / Boiled meat without salt.	55
3. Брокколи отварная с растительным маслом / Boiled broccoli with vegetable oil.	155/5
4. Сок фруктовый (абрикосовый) / Fruit juice (apricot).	200
<i>Полдник / Afternoon snack</i>	
1. Отвар шиповника / Rosehip decoction.	200
2. Яблоко печеное без сахара / Baked apple without sugar.	1 шт.
<i>Ужин / Supper</i>	
1. Рулет мясной запеченный / Baked meat roll.	105
2. Салат из свежей капусты и моркови с растительным маслом / Fresh cabbage and carrot salad with vegetable oil.	130/5
3. Чай / Tea.	200
<i>На ночь / For the night</i>	
1. Кефир 1% / Kefir 1%	200

Дополнительно: / Additionally:

Хлеб ржаной / Rye bread 100

Энергетическая ценность: 1628 ккал / Energy value: 1628 kcal

вает дефицит потребления необходимых нутриентов. В рамках стандартной гипокалорийной диеты с регламентированной технологией приготовления пищи наименьшей популярностью пользуются блюда из рыбы, яиц, овощные гарниры и салаты. Дети с избирательным аппетитом и со сложившимися стереотипами нерационального питания могут полностью пропускать приемы пищи, состоящие из субъективно неприемлемых для них продуктов и блюд. Недостаточная приверженность диетотерапии у таких пациентов приводит к снижению потребления белка и пищевых волокон [6].

Следует помнить, что использование строгой гипокалорийной диеты, особенно при отсутствии достаточной физической активности в условиях стационара, может приводить к снижению безжировых компонентов состава тела и являться причиной снижения энерготрат покоя в перспективе [7–9].

Высокий риск снижения безжировых компонентов состава тела у детей при использовании гипокалорийной диеты в сочетании с гиподинамией определяет ограничение показаний к длительному стационарному лечению ожирения [8, 10, 11]. Ранее считалось, что начинать лечение ожирения, независимо от его степени и наличия осложнений, следует в условиях стационара, чтобы «изолировать» ребенка от неблагоприятного воздействия пищевых привычек семьи [12]. Существовало мнение, что в стационаре ребенок приучается к дисциплине и правильному режиму питания. Однако на практике низкая мотивация к снижению массы тела у детей, особенно дошкольников и младших школьников, не позволяет сформировать индивидуальную ответственность в условиях жестких пищевых ограничений. Следует помнить, что использование строгой гипокалорийной диеты, особенно при отсутствии достаточной физической

активности в условиях стационара, может приводить к снижению безжировых компонентов состава тела и в перспективе являться причиной снижения энергозатрат покоя [7–9].

Высокий риск снижения безжировых компонентов состава тела у детей при использовании гипокалорийной диеты в сочетании с гиподинамией определяет ограничение показаний к длительному стационарному лечению ожирения [8, 10, 11]. Ранее считалось, что начинать лечение ожирения, независимо от его степени и наличия осложнений, следует в условиях стационара, чтобы «изолировать» ребенка от неблагоприятного воздействия пищевых привычек семьи [12]. Существовало мнение, что в стационаре ребенок приучается к дисциплине и правильному режиму питания. Однако на практике низкая мотивация к снижению массы тела у детей, особенно дошкольников и младших школь-

ников, не позволяет сформировать индивидуальную ответственность в условиях жестких пищевых ограничений. В прошлом обязательным компонентом лечения ожирения как у детей, так и у взрослых считали так называемые разгрузочные дни [4, 13]. По сути они представляли собой монодиету, применяемую в течение одних суток. Для снижения потребления энергии использовали как белковую (кефир, творог, отварное мясо), так и углеводную (фрукты, овощи) модели питания. Бытовало мнение о пользе «огуречных» и «арбузных» разгрузочных дней. Такие однодневные ограничения рекомендовалось практиковать не менее 1 раза в неделю. В настоящее время данный подход к диетотерапии ожирения нельзя признать приемлемым в связи с его нефизиологичностью, отсутствием доказательной базы и негативным влиянием на метаболизм. Несмотря на значительное ограничение потребления

Таблица 2. Примерное меню нормокалорийной диеты для детей школьного возраста

Table 2. Sample menu of an isocaloric diet for school-age children

Наименование блюда / The course	Выход в г/мл / Quantity in gr/ml
<i>I Завтрак / I Breakfast</i>	
1. Язык отварной / Boiled tongue.	75
2. Каша гречневая рассыпчатая с растительным маслом / Buckwheat porridge with vegetable oil.	170/10
3. Кофе с молоком / Coffee with milk.	130/50
<i>II Завтрак / II Breakfast</i>	
1. Творог свежеприготовленный / Freshly prepared cottage cheese.	100
2. Яблоко печеное с ягодами без сахара / Baked apple with berries without sugar.	1 шт.
<i>Обед / Dinner</i>	
1. Борщ вегетарианский со сметаной / Vegetarian borsch with sour cream.	500/10
2. Бефстроганов из отварного мяса / Boiled beef stroganoff.	55/60
3. Картофельное пюре с растительным маслом / Mashed potatoes with vegetable oil.	200/10
4. Маслины / Olives.	30
5. Компот из ягод с сахаром / Berry compote with sugar.	200
<i>Полдник / Afternoon snack</i>	
1. Отвар шиповника без сахара / Rosehip decoction.	200
2. Фрукты свежие / Fresh fruits.	200
<i>Ужин / Supper</i>	
1. Рулет мясной, фаршированный омлетом / Meat roll stuffed with scrambled eggs.	125/5
2. Винегрет овощной с растительным маслом / Vegetable vinaigrette with vegetable oil.	150/10
3. Биточки морковно-яблочные / Carrot and apple cutlets.	180
4. Чай / Tea	180
<i>На ночь / For the night</i>	
1. Йогурт / Yoghurt.	125
2. Курага размоченная / Soaked dried apricots	60

Дополнительно: / Additionally:

- 1. Хлеб ржаной / Rye bread 100
- 2. Хлеб пшеничный / Wheat Bread 120

Энергетическая ценность: 2630 ккал / Energy value: 2630 kcal

энергии, дисбаланс нутриентов приводит к нарушениям в компонентном составе тела. Поэтому мнимая эффективность разгрузочных дней часто была обусловлена дегидратацией организма [14]. Исключение из рациона белка представляет особую опасность, поскольку способствует мобилизации белка из депо, которым являются в первую очередь скелетные мышцы. Современные знания о высокой частоте саркопенического ожирения во всех возрастных категориях и его роли в развитии коморбидной патологии доказывают опасность исключения белка из рациона даже на непродолжительный период [7, 8, 15, 16]. Кроме того, избыточное потребление фруктозы при использовании популярных «яблочных» и «фруктовых» разгрузочных дней является важным этиологическим фактором развития неалкогольной жировой болезни печени [17].

НОРМОКАЛОРИЙНЫЙ РАЦИОН ПИТАНИЯ

Длительное лечение ожирения у пациентов детского возраста сопровождается определенными трудностями, поскольку требует не только создания дефицита энергии, но и обеспечение организма нутриентами, необходимыми для дальнейшего роста и развития. Так, например, у детей нельзя резко ограничивать жировой компонент рациона в связи с потребностью в нем для формирования адекватного гормонального фона в пубертатном периоде. А ограничение мясных продуктов может повышать риск анемии у девочек-подростков. Наиболее безопасным и эффективным методом диетотерапии ожирения у детей на амбулаторном этапе является нормокалорийный рацион питания, соответствующий возрастным потребностям пациента в энергии и нутриентах [18].

Важно подчеркнуть, что рацион, применяемый для коррекции ожирения, не является кратковременной диетой, по окончании которой пациент может вернуться к привычному стилю питания. В связи с необходимостью многолетнего соблюдения новых правил питания в амбулаторных условиях для сохранения комплаенса требуется индивидуализация рекомендаций с учетом пищевых предпочтений конкретного пациента при сохранении нормы потребления энергии и нутриентов. Данный подход позволяет сохранить нормальные темпы роста и развития, а также поддерживать высокую физическую и интеллектуальную активность [1]. Примерный вариант нормокалорийного меню для детей приведен в табл. 2.

Для обеспечения максимальной индивидуализации диетотерапии рекомендуется составление диеты на основании показателей пищевого статуса конкретного пациента. Энергетическая ценность рациона питания должна соответствовать фактическим энергозатратам ребенка. «Золотым стандар-

том» для определения индивидуальных значений основного обмена энергии и скорости окисления макронутриентов является непрямая респираторная калориметрия [19]. Количество нутриентов устанавливается в зависимости от индивидуальных показателей метабограммы. Важность определения метаболических потребностей определяется высокой частотой нарушений их значений у детей. Так, около половины детей с ожирением имеют повышенную скорость окисления жиров, связанную с избыточным их количеством в домашнем рационе. Данная особенность указывает на отсутствие необходимости резкого ограничения жиров, особенно ненасыщенных, в питании ребенка с ожирением.

Непрямая респираторная калориметрия не является общедоступным методом. В связи с этим для определения суточной энергетической ценности рациона могут использоваться расчетные формулы. У детей с ожирением рекомендуется оценивать уровень основного обмена по формуле Шофилда (Shoefild) с учетом возраста и пола [18]. При расчете суточной энергетической ценности рациона нужно ориентироваться на уровень физической активности пациента. Для определения суточной потребности в энергии у лиц с низким уровнем физической активности показатель энергозатрат покоя умножается на коэффициент 1,4, со средним уровнем — на 1,6, с высоким уровнем физической активности — на 1,9.

У детей с невысокой степенью ожирения при отсутствии осложнений могут использоваться общие возрастнo-половые нормы потребления энергии и нутриентов, приведенные в методических рекомендациях «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2021) [18].

Суточный рацион ребенка следует распределять таким образом, чтобы основная его часть приходилась на первую половину дня, то есть на часы наибольшей двигательной активности. Последний прием пищи должен быть не позднее, чем за два часа до сна.

При составлении рациона питания для детей с ожирением следует придерживаться ряда базовых правил, позволяющих добиться оптимального потребления нутриентов без жестких ограничений и запрета каких-либо продуктов и блюд, не позволяющих сохранять длительную приверженность к соблюдению рекомендаций. Полный запрет может быть целесообразен лишь в отношении группы сладких прохладительных напитков с добавленным сахаром, включающих в себя не только газированные напитки, но и соки/нектары промышленного приготовления, бутилированный чай, морс, квас [20, 21].

Ежедневное меню ребенка должно содержать мясо нежирных сортов (говядина, телятина, мясо кролика, курицы, индейки), рыбу (треска, хек, горбуша и др.), яйца, а также молоко и молочные продукты с невысокой жирностью, в том числе в виде кисломолочных напитков. Вместе с тем молоко и молочные продукты с повышенным содержанием жира (молоко жирностью более 3,2%, сливки, сметана жирностью 20% и более, творог жирностью более 5%, творожные десерты, глазированные творожные сырки, творожная масса, сорта сыра с жирностью более 40%) следует ограничить в питании детей с ожирением и использовать не чаще 1–2 раз в месяц.

В рационе следует резко ограничить использование любых колбас, сосисок, сарделек, тугоплавких животных жиров (говяжий, бараний, свиной), трансжиров (маргарин). Количество сливочного масла может оставаться в пределах возрастной нормы.

Потребление растительного масла должно соответствовать возрастным потребностям. Диета, содержащая достаточное количество растительных жиров, способствует снижению чувства голода. Растительное масло следует использовать в натуральном виде: для заправки салатов, винегретов. Его можно добавлять в блюда, приготовленные без жира.

Особого внимания требует модификация углеводного компонента рациона детей с ожирением. Уменьшение квоты простых углеводов осуществляется за счет значительного ограничения в рационах продуктов с высоким гликемическим индексом: добавленного сахара, кондитерских изделий, хлеба, в первую очередь из рафинированной муки. В соответствии с действующими российскими нормами, суточное потребление добавленного сахара не должно превышать 10% от энергетической ценности рациона, а для лиц с избыточной массой тела и ожирением рекомендовано снижение потребления добавленного сахара до уровня $\leq 5\%$ от суточного потребления энергии. Таким образом, детям с ожирением нужно ограничить добавленный сахар до 2–3 чайных ложек в день.

Овощи и фрукты составляют важную часть диеты. Содержащиеся в овощах и фруктах пищевые волокна стимулируют перистальтику кишечника, способствуют регуляции обмена липидов, являются субстратом для нормальной микробиоты кишечника. Продукты, богатые пищевыми волокнами, создают чувство сытости. Фрукты и овощи обеспечивают организм ребенка минеральными веществами и витаминами, оказывают мочегонное действие, удаляя из организма лишнюю жидкость. В связи с этим в питание следует включать огурцы, капусту (белокочанную, цветную, брюссельскую,

кольраби), кабачки, помидоры, тыкву, редис, морковь, репу, спаржу, листовые салаты, несладкие фрукты и ягоды. Целесообразно несколько раз в день включать в рацион блюда из сырых и вареных овощей (салаты, винегреты с растительным маслом, отварные и тушеные овощи, овощные рагу и т.д.). Количество картофеля следует ограничивать до 1/2–1/3 рекомендуемой нормы, заменяя его другими овощами. Картофель готовят в печеном или отварном виде. Жареный картофель и картофельное пюре со сливочным маслом в пищевой рацион не включают.

В питании детей с ожирением не следует использовать кисели, консервированные компоты, фруктовые пюре, в том числе домашнего приготовления. Предпочтение следует отдавать натуральным свежим фруктам и ягодам без добавления сахара. При отсутствии свежих сезонных овощей, ягод и фруктов нужно использовать замороженные продукты.

Пищу готовят в отварном виде, на пару, на гриле, запекают. В питании детей с ожирением не используются блюда, жаренные в масле, во фритюре. Разрешается поверхностное обжаривание на сухой сковороде или с минимальным количеством растительного масла (рекомендовано использовать масло в спрее).

Первые блюда должны быть преимущественно вегетарианскими. Мясные, куриные, грибные и рыбные бульоны ограничиваются в питании ребенка с ожирением. Блюда из мяса и рыбы дают в виде отварных порционных кусков или в виде паровых котлет, биточков, тефтелей. В качестве гарниров для вторых блюд рекомендуется использовать разнообразные овощи или рассыпчатые каши: гречневая, перловая, овсяная и пшенная. Рис, картофель, макароны из твердых сортов пшеницы включают в меню не чаще 1 раза в неделю.

Яйца (для куриных яиц — не больше 1 в день, 3 в неделю) следует варить вкрутую или применять для приготовления блюд [22].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, к необходимым условиям эффективного лечения относятся:

- ограничение сладких напитков: запрет (потребление не более 1 порции и не чаще чем 1 раз в неделю) не только газированных сладких напитков, но и соков, компотов, морсов с разрешением приема питьевой воды по желанию ребенка;
- ограничение сладких фруктов — до 1 порции (100 г) в день;
- как минимум 4-разовое питание, обязательный завтрак;
- запрет сладких молочных продуктов;
- контроль размера/количества порций; для наглядности желательного размера порций в на-

стоящее время широко применяются «тарелки питания». Если ребенок хочет съесть вторую порцию обеда/ужина разрешить ее через 20 минут от первой при условии регулярного (как минимум 4-разового приема пищи в день);

- обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста — 300 г, подростков — 400 г в день с ограничением применения в таких количествах картофеля как единственного овоща), пищевыми волокнами, цельнозерновыми продуктами;
- обучение детей медленному темпу приема пищи без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения [2].

Принуждение ребенка к потреблению определенных продуктов, которые считаются полезными, но обладают неоднозначными органолептическими характеристиками, зависящими от способа приготовления (рыба, обезжиренное мясо, крестоцветные овощи и др.), может привести к негативному отношению к этим блюдам. При строгом запрете какой-либо пищи она с высокой вероятностью будет потребляться в избытке при отсутствии контроля.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИЕТОТЕРАПИИ

Данные диеты используются для назначения на кратковременный период с целью ускорения снижения массы тела и повышения мотивации пациента. В настоящее время к разрешенным у детей подходам относят гипокалорийную диету, кетогенную диету и диету со сниженной гликемической нагрузкой.

Кетогенная диета

Основная задача кетогенной диеты — редукция углеводного компонента рациона. Механизмом действия этой диеты является кетоз, возникающий в результате пониженного употребления углеводов. ESPGHAN разрешено использовать кетогенную диету как альтернативный подход к диетотерапии детского ожирения [23]. Показания к назначению данного рациона у детей и подростков — морбидное ожирение, а также наличие осложнений ожирения (синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром и др.), при которых рекомендуется быстрое снижение массы тела на начальном этапе лечения. Длительность кетогенной диеты у детей и подростков не должна превышать 10 недель. Максимальная скорость снижения массы тела отмечается в течение первых 2 недель, а затем составляет от 0,5 до 1 кг в неделю. Пациенты нуждаются в регулярном медицинском наблюдении для контроля соблюдения диеты и выявления потенциальных побочных эффектов. Соблюдение кетогенной диеты сопровождается высоким риском дисбаланса

электролитов, особенно гипокалиемии. К возможным осложнениям относятся слабость, ортостатическая гипотензия, диарея или запоры, желчнокаменная болезнь. Для профилактики дегидратации необходим адекватный питьевой режим. В связи с ограничением фруктов, овощей и молочных продуктов рекомендуется дополнительный прием поливитаминов, обеспечивающих 100% рекомендуемой нормы потребления [13]. Общий анализ крови, показатели функции печени, уровни амилазы и альбумина в сыворотке крови, а также концентрацию кетонов в моче необходимо исследовать не реже 1 раза в месяц [24].

По окончании диеты введение в рацион углеводов производится в течение нескольких недель. В ряде исследований показана хорошая переносимость диеты, отсутствие выраженного чувства голода, сохранение высокого качества жизни. При кратковременном использовании эта диета представляется более эффективной, чем стандартная гипокалорийная, что подтверждается более значимым снижением массы тела, жировой ткани, а также снижением индексов инсулинорезистентности [23].

Несмотря на перечисленные преимущества кетогенной диеты, нужно отметить, что основным показанием для ее использования является фармакорезистентная эпилепсия, в то время как число рандомизированных контролируемых исследований, посвященных ее изолированной эффективности, у детей с ожирением в настоящее время невелико. Исключение из рациона большинства фруктов, овощей и злаков, обусловленное необходимостью резкого ограничения потребления углеводов, приводит к дефициту пищевых волокон, что оказывает негативное влияние на кишечную микробиоту и определяет ограничение длительности использования данной диеты [6].

Диета со сниженной гликемической нагрузкой

Нарушение обмена углеводов с формированием инсулинорезистентности развивается у большинства детей с ожирением. Дифференцированный подход к выбору продуктов, содержащих углеводы, с учетом их гликемического индекса позволяет снизить нагрузку на инсулярный аппарат и тем самым улучшить клиническое течение ожирения. В рамках такого подхода продукты подразделяются на группы с высоким (≥ 70), средним (56–69) и низким (≤ 55) гликемическим индексом. Снижение массы тела при этом варианте диеты происходит медленнее, чем при кетогенной диете, однако не сопровождается негативными эффектами. Достаточное количество несладких фруктов и овощей определяет чувство насыщения и способствует более длительному сохранению приверженности к соблюдению

рекомендаций [5]. Показано, что на диете с низкой гликемической нагрузкой дети теряют больше жировой массы, чем на диете с редукцией жирового компонента. У детей в возрасте 6–12 лет использование такой диеты приводит к кратковременному снижению массы тела. У подростков 13–18 лет диета с пониженной гликемической нагрузкой, помимо снижения массы тела и оптимизации компонентного состава тела, в краткосрочной перспективе способствует сохранению достигнутых показателей через 1 год [25].

«Пищевой светофор»

Диета «пищевого светофора» не относится в полной мере к альтернативным методам диетотерапии ожирения у детей, поскольку предназначена для долговременного использования. Данный подход является частью программы, предназначенной для младших школьников и их семей и включающей семейное консультирование, повышение физической активности и регулярные консультации психолога. Цель — преимущественное употребление продуктов, обладающих низкой энергетической ценностью. Продукты делятся на 3 категории: «зеленые», «желтые» и «красные» (табл. 3). Низкокалорийные продукты (большинство овощей и фруктов) считаются «зелеными» и рекомендуются к частому употреблению. Продукты умеренной энергетической ценности (например, злаки) считаются «желтыми» и их применение ограничивается. «Красные» высококалорийные продукты подлежат резкому ограниче-

нию. Программа предусматривает обучение семьи правилам покупки продуктов и индивидуальные психологические тренинги для поддержки у ребенка мотивации к снижению массы тела [26]. Целевой группой для назначения данной программы питания являются дети с ожирением в возрасте 6–12 лет.

Показано, что использование диеты «пищевого светофора» приводит к снижению массы тела у детей с ожирением с сохранением достигнутых результатов в отдаленной перспективе (катамнестическое наблюдение 5–10 лет). Эффективность программы «пищевого светофора» зависит от выполнения дополнительных рекомендаций и участия семьи в изменении образа жизни. В современных зарубежных рекомендациях такой подход к питанию обладает доказанной эффективностью и является одной из поведенческих стратегий формирования здорового образа жизни у детей с ожирением [21].

Универсальным компонентом программ по лечению ожирения является мониторинг съеденной пищи в виде дневника питания. Дневник ведется ребенком или родителями. Также в нем отмечается ежедневная физическая активность. Анализ дневника питания проводится как педиатром / диетологом, так и самостоятельно родителями и пациентом, особенно по достижении им подросткового возраста [1].

Несмотря на наличие разнообразных диетологических подходов к лечению ожирения у детей, соблюдение их в течение многих лет зачастую невозможно. В связи с этим актуальным представляется формиро-

Таблица 3. Рекомендации по питанию для диеты «пищевого светофора»

Table 3. Nutritional Recommendations for the Traffic Light Diet

«Красный» цвет / "Red" color	«Желтый» цвет / "Yellow" color	«Зеленый» цвет / "Green" color
<ul style="list-style-type: none"> • Фастфуд / Fast food. • Майонез / Mayonnaise. • Плавленный сыр / Process cheese. • Жирная сметана / Full-fat sour cream. • Жирное мясо (свинина, жирная птица) / Fatty meats (pork, fatty poultry). • Копчености / Smoked meats. • Торты и пирожные с кремом / Cakes and pastries with cream. • Дрожжевая выпечка / Yeast baked goods. • Белый хлеб / White bread. • Газированные и сладкие напитки / Carbonated and sugary drinks 	<ul style="list-style-type: none"> • Макароны из твердых сортов пшеницы / Durum wheat pasta. • Каши на воде (кроме манной) / Porridge with water (except semolina). • Выпечка из несладкого слоеного теста / Unsweetened puff pastry. • Отварной картофель / Boiled potatoes. • Нежирное мясо / Lean meat. • Вареная колбаса / Boiled sausage. • Горький шоколад / Dark chocolate. • Пастила, мармелад, зефир / Pastilla, marmelade, zephyr. • Твердый сыр / Hard cheese. • Творог / Cottage cheese. • Сладкие фрукты и сухофрукты / Sweet fruits and dried fruits. • Пряности / Spices. • Кетчуп и соленья / Ketchup and pickles 	<ul style="list-style-type: none"> • Капуста / Cabbage. • Зеленые салаты / Green salads. • Огурцы / Cucumbers. • Томаты / Tomatoes. • Патиссоны / Squash. • Баклажаны / Eggplant. • Морковь / Carrot. • Зелень / Greens. • Яблоки / Apples. • Цитрусовые / Citrus. • Клубника и смородина / Strawberries and currants. • Оливковое масло / Olive oil. • Морепродукты / Seafood. • Отварная рыба / Boiled fish. • Нежирные йогурты / Low-fat yogurts. • Кефир, простокваша / Kefir, curdled milk. • Яйца вкрутую (до 2 штук) / Hard-boiled eggs (up to 2 pieces)

вание правильного стереотипа (паттерна) питания, широко используемого в зарубежной практике. Цель данного подхода — закрепление стереотипа здорового питания у детей и подростков для обеспечения оптимального пищевого поведения в дальнейшие возрастные периоды. Рекомендации по формированию паттерна здорового питания как компонента терапии ожирения, предложенные Европейским обществом детских эндокринологов, включают:

- снижение употребления фастфуда;
- снижение употребления добавленного сахара, исключение сладких напитков;
- снижение употребления продуктов, богатых жирами, натрием и продуктов глубокой переработки;
- употребление цельных фруктов вместо фруктового сока;
- обучение контролю размера порций;
- снижение употребления насыщенных жиров;
- употребление пищевых волокон, овощей и фруктов согласно национальным рекомендациям;
- регулярные приемы пищи в определенное время;
- выявление ситуаций, способствующих передаче [20].

КЛЮЧЕВЫЕ НУТРИЕНТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

Важным аспектом современного диетологического подхода к лечению ожирения у детей является поиск ключевых нутриентов, дотация которых позволяет контролировать пищевой и метаболический статус у данной категории пациентов. В число перспективных нутриентов для включения в рацион входят полиненасыщенные жирные кислоты, L-аргинин и полифенолы.

Полиненасыщенные жирные кислоты

Низкожировая диета не рекомендуется в педиатрической практике ввиду опасности дефицита жира в организме и нарушения нормального развития и здоровья ребенка. В то же время, учитывая неоднородность жирового компонента рациона, определенных положительных эффектов при ожирении можно достигнуть, изменяя качественный состав жира, в частности, снижая уровень насыщенных и увеличивая долю ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

К ПНЖК относятся жирные кислоты, содержащие не менее двух двойных связей. По положению первой двойной связи относительно метильного конца молекулы ПНЖК относятся к семействам ω -3, ω -6, ω -9 и др. Родоначальниками семейств ПНЖК ω -3 и ω -6 являются, соответственно, эссенциальные α -линоленовая и линолевая жирные кислоты, которые не могут синтезироваться в организме человека и должны обязательно поступать с пищей [27].

Основными предпосылками использования ПНЖК для обогащения рационов питания детей с ожирением являются: влияние на экспрессию генов-регуляторов углеводного и липидного обмена, регуляция процесса воспаления, регуляция процессов образования эндоканнабиноидов — регуляторов аппетита и энергетического гомеостаза. Обогащение диеты ПНЖК, в особенности ПНЖК ω -3 семейства, ведет к снижению синтеза триглицеридов печенью и выхода ЛПОНП из печени в кровотоки и уменьшает отложение жира в жировых депо. Снижение триглицеридемии и улучшение липопротеидного профиля крови служит фактором профилактики сердечно-сосудистых осложнений ожирения. Кроме того, ПНЖК ω -3 подавляют экспрессию генов, связанных с развитием хронического субклинического воспаления, сопровождающего ожирение [28].

Исследования фактического питания показывают, что в рационе современного человека преобладают насыщенные жирные кислоты в ущерб ПНЖК, а соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК сдвинуто в сторону преобладания ω -6 и составляет 20–30:1 вместо рекомендованного 5–10:1, что приводит к тому, что все метаболические процессы в организме протекают на фоне воспаления, обусловленном преобладанием метаболитов ПНЖК ω -6, обладающих наиболее выраженными провоспалительными свойствами [29]. В литературе имеются указания на то, что ω -6 ПНЖК, а именно арахидоновая кислота, обладает адипогенными свойствами, связанными с образованием из нее простаглицина, стимулирующего синтез веществ, необходимых для конечной стадии адипогенеза, и 2-арахидоноил-глицерола — основного эндогенного каннабиноида, который, связываясь с соответствующими рецепторами головного мозга, стимулирует потребление пищи и синтез жиров. Следовательно, избыток ω -6 ПНЖК и высокое отношение ω -6/ ω -3 ПНЖК в рационе могут вести к адипогенным эффектам [30]. Снижение адипогенеза может быть достигнуто уменьшением доли насыщенных жирных кислот в рационе (не более 10% от суточной потребности в жире) и снижением соотношения в диете ω -6/ ω -3 ПНЖК до нормы 5–10:1 [31]. Наиболее богатым источником ω -3 ПНЖК являются рыба и морепродукты. Подсчитано, что употребление рыбы или морепродуктов 1–2 раза в неделю обеспечивает среднесуточное потребление ω -3 ПНЖК на уровне физиологической потребности в этих соединениях. Источником ω -6 ПНЖК служат растительные масла: подсолнечное, кукурузное и т.п., содержание указанных соединений в которых составляет 40–60% суммы жирных кислот в продукте.

L-аргинин

В качестве одного из ключевых нутриентов у детей с ожирением может рассматриваться аргинин.

Как предшественник оксида азота аминокислота аргинин регулирует множество метаболических процессов, включая метаболизм жирных кислот, глюкозы, аминокислот и белка путем активации сигнальных путей и экспрессии генов. К эффектам аргинина относится стимуляция липолиза и экспрессии ключевых генов, ответственных за активацию окисления жирных кислот до CO_2 и воды. Кроме того, аргинин регулирует взаимодействие адипоцитов и мышечных клеток в процессе энергетического обмена путем действия на секрецию цитокинов и гормонов [32]. Под действием аргинина в скелетных мышцах происходит восстановление чувствительности к инсулину [33].

Растет количество исследований, показывающих, что назначение аргинина может быть новым подходом к лечению ожирения и метаболического синдрома. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (12 исследований: 492 участника) показал, что краткосрочное (от 3 до 180 дней) назначение аргинина в дозе от 3 до 24 г/сутки улучшает эндотелиальную функцию и способствует восстановлению эндотелия при нарушении его функции, в том числе на фоне липемии вследствие высокого потребления жиров [34].

В начале XXI века было высказано предположение, что аргинин способствует сохранению безжировой массы в процессе снижения массы тела. Показана эффективность аргинина в лечении абдоминального ожирения у взрослых [35].

Исследований, в которых изучалось действие аргинина у детей, к настоящему времени немного. Однако в них подтверждена хорошая переносимость назначения аргинина в детской популяции [36]. Показано, что введение в рацион L-аргинина в дозе 9 г/сутки в сочетании с диетотерапией и аэробной физической активностью у подростков с ожирением сопровождается стабилизацией мышечной массы тела [37].

В недавнем исследовании продукта с аргинином, предназначенного для детей с ожирением [38, 39] в дополнение к гипокалорийной диете, выявлено статистически значимое уменьшение области жира внутренних органов и сохранение массы скелетной мускулатуры и активной клеточной массы.

Полифенолы

Полифенолы — минорные биологически активные соединения растительного происхождения. Они содержатся в различных пищевых продуктах: фруктах, овощах, крупах, орехах, кофе, какао, специях, семечках. В зависимости от строения молекулы среди них выделяют фенольные кислоты, стильбены, флавоноиды, лигнаны. В литературе существуют многочисленные данные о влиянии потребления полифенольных соединений, в большей

степени флавоноидов и их подклассов: лигнанов, на снижение избытка массы тела [40].

Употребление полифенолов как в виде БАДов, так и в составе продуктов растительного происхождения позволяет модулировать патогенетические факторы ожирения. Биологические эффекты полифенолов включают ингибирование дифференцировки адипоцитов и трансформацию белых адипоцитов в бурые, регуляцию липидного обмена, подавление аппетита, повышение расхода энергии, а также модулирование состава кишечной микробиоты. Полифенольные соединения (в особенности ресвератрол и кверцетин) могут воздействовать на аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу, что запускает процесс ингибирования накопления жира, снижает синтез холестерина и модулирует воспалительные цитокины [41, 42].

Показано, что употребление катехина, содержащегося в экстракте зеленого чая, сопровождается снижением накопления липидов в организме за счет торможения дифференцировки преадипоцитов 3T3-L1 в адипоциты. А прием эпигаллокатехина галлата в дозе 583 мг катехинов в сутки в течение 12 недель вызывал снижение массы жировой ткани и сывороточного уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности [43]. В другом исследовании было продемонстрировано, что куркумин способствует превращению белых адипоцитов в бурые [44]. Полифенолы зеленого чая в суточной дозе 400–600 мг повышают уровень антиоксидантов и снижают уровень лептина в сыворотке крови, уменьшают всасывание жирных кислот и снижают уровни экспрессии генов IL-6 и TNF. В клинических исследованиях также доказана способность полифенолов снижать повышенное артериальное давление [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оптимизация питания является одним из ведущих аспектов немедикаментозной терапии ожирения во всех возрастных группах. Особая важность питания у детей и подростков связана с ограниченными возможностями медикаментозного и хирургического лечения ожирения в этом возрасте. Разработка эффективного подхода к диетотерапии усложняется в связи с необходимостью обеспечения детей энергией и нутриентами, необходимыми для сохранения нормального роста и развития. Методом выбора является индивидуальный нормокалорийный рацион с достаточным содержанием белка и контролем содержания углеводов и/или жиров, составленный с учетом переносимости пищевых продуктов и вкусовых предпочтений ребенка. Перспективной терапевтической стратегией можно считать дотацию ключевых для пищевого статуса нутриентов.

Несмотря на важнейшую роль диетотерапии у пациентов с ожирением, необходимо прини-

мать во внимание, что она является лишь частью комплексного подхода к лечению, включающего спектр немедикаментозных, фармакологических и хирургических методов. Изолированное использование диеты для лечения ожирения не обладает эффективностью в долгосрочной перспективе и не должно рекомендоваться пациентам в качестве единственного метода снижения массы тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Бельмер С.В. и др. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.: Спецлит; 2018.
2. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2.
3. Павловская Е.В., Стародубова А.В. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. Медицинский оппонент. 2023;23(3):6–14.
4. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. 2-е изд. перераб и доп. Л.: Медицина; 1989.
5. Browne N.T., Cuda S.E. Nutritional and activity recommendations for the child with normal weight, overweight, and obesity with consideration of food insecurity: An Obesity Medical Association (OMA) Clinical Practice Statement 2022. *Obes Pillars*. 2022;2:100012. DOI: 10.1016/j.obpill.2022.100012.
6. Евдокимова Н.В., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Шогирадзе Л.Д., Новикова В.П. Особенности микробиоты кишечника у подростков с ожирением. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2023:166–168.
7. Завьялова А.Н., Трошкина М.Е., Щербак Л.А., Новикова В.П. Саркопеническое ожирение у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;1(209):134–141.
8. Огороков П.Л., Васюкова О.В., Колтакова М.П., Нагаева Е.В. Особенности композиционного состава тела и метаболического профиля у детей с саркопеническим ожирением. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(6):74–80.
9. Огороков П.Л., Васюкова О.В., Безлепкина О.Б. Распространенность “саркопенического ожирения” у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022;101(5):43–49.
10. Цыганков Д.А., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П. Ультразвуковые возможности диагностики саркопенического ожирения (обзор литературы). Российский кардиологический журнал. 2023;28(S3):51–58.
11. Вашура А.Ю. Потеря веса у ребенка с ожирением — положительная динамика или нет? Медицинский совет. 2021;17:152–161.
12. Никитина И.Л., Новикова В.П., Алешина Е.И., Грицинская В.Л., Комиссарова М.Ю., Воронцова Л.В., Завьялова А.Н. Питание подростков. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2017.
13. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков. Лечащий врач. 2006;4:50–54.
14. Тыртова Л.В., Завьялова А.Н., Паршина Н.В., Оленев А.С., Скобелева К.В. Биоимпедансометрия как метод оценки угрозы возникновения осложнений первичного ожирения у детей и подростков. В книге: Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием. 2017.
15. Павловская Е.В., Багаева М.Э., Зубович А.И. и др. Саркопеническое ожирение у детей: клиническое значение, подходы к диагностике и терапии. Вопросы детской диетологии. 2023;21(5):63–70. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-5-63-70.
16. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185221. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185221.
17. Лазебник Л.Б. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. 2020. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.

18. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
19. Ravussin E., Lillioja S., Knowler W.C., et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med.* 1988;318:467–72.
20. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
21. Hampl S.E., Hassink S.G., Skinner A.C. et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics.* 2023;151(2):e2022060640.
22. Александров А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика; 2015.
23. Fisberg M., Baur L., Chen W. et al. Obesity in children and adolescents: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(Suppl 2):S678–S687.
24. Овчинина Д.С., Яковлева М.Н., Завьялова А.Н. Кетодиета. Дань моде или альтернативный путь для пациентов с ожирением? *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(1):264–265.
25. Kong APS., Chan RSM., Nelson E AS. et al. Role of low-glycemic index diet in management of childhood obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2011; 12(7): 492–498. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00768.x.
26. Temple N.J., Bourne L.T. A proposed new food guide: why pyramids should stop at traffic lights. *Ethn Dis.* 2010;20(4):485–487.
27. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. *Вопросы детской диетологии.* 2004;2(6):25–30.
28. Kuipers R.S., De Graaf D.G., Luxwolda M.F. et al. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med.* 2011;69(9):372–8.
29. Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. *Вопросы детской диетологии.* 2022;20(1):32–41.
30. Ailhaud G., Massiera F., Weill P. et al. Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res.* 2006;45(3):203–236. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.01.003.
31. Itariu B.K., Zeyda M., Hochbrugger E.E. et al. Long-chain ω -3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1137–49. DOI: 10.3945/ajcn.112.037432.
32. Tan B'e, Li X., Yin Y. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. *Front Biosci Landmark Ed.* 2012;17:2237–46.
33. Wu G., Meininger C.J. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors Oxf Engl.* 2009;35(1):21–7.
34. Borucki K., Aronica S., Starke I. et al. Addition of 2.5 g L-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):251–4.
35. Hurt R.T., Ebbert J.O., Schroeder D.R. et al. L-arginine for the treatment of centrally obese subjects: a pilot study. *J Diet Suppl.* 2014;11(1):40–52.
36. McNeal C.J., Wu G., Vasquez S. et al. Chapter 40 — The Role of Arginine for Treating Obese Youth. In: *Global Perspectives on Childhood Obesity* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2011:433–41.
37. Павловская Е.В., Шавкина М.И., Строкова Т.В. и др. Эффективность аэробной физической активности и аргинина в комплексном лечении ожирения у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(5):12–19.
38. Антипова Т.А., Фелик С.В., Андросова Н.Л., Симоненко С.В., Синько Т.И., Павловская Е.В., Симоненко Е.С., Мануйлов Б.М., Кудряшова О.В. Продукт специализированный с аргинином. Патент на изобретение RU 2 809 638 C1. Заявка № 2023113446 от 24.05.2023.
39. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Антипова Т.А. и др. Эффективность использования продукта с аргинином в комплексной терапии ожирения у подростков. *Медицинский оппонент.* 2022;4:49–58.
40. Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Золоторева М.С. и др. Полифенолы как перспективные биологически активные соединения. *Вопросы питания.* 2023;92(1):92–107.
41. Boccellino M., D'Angelo S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: Current status and future possibilities. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5642.
42. Singh M., Thrimawithana T., Shukla R. et al. Managing obesity through natural polyphenols: A review. *Future Foods.* 2020;1–2:100002.
43. Weng G., Duan Y., Zhong Y. et al. Plant extracts in obesity: A role of gut microbiota. *Front. Nutr.* 2021;8:727951.
44. Tung Y.C., Hsieh P.H., Pan M.H. et al. Cellular models for the evaluation of the antiobesity effect of selected phytochemicals from food and herbs. *J. Food Drug Anal.* 2017;25:100–110,151.
45. Suzuki T., Pervin M., Goto S. et al. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules.* 2016;21:1305.

REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina Ye.I., Afonchikova O.L., Akhmetov I.I., Baryshnikova N.V., Bel'mer S.V. i dr. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Pod red. V.P. Novikovoy, M.M. Gurovoy. Sankt-Peterburg: Spetslit Publ.; 2018. (in Russian).
2. Klinicheskiye rekomendatsii. Ozhireniye u detey. [Obesity in children]. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2. (in Russian).
3. Pavlovskaya Ye.V., Starodubova A.V. Sravnitel'nyy analiz otechestvennykh i zarubezhnykh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu ozhireniya u detey i podrostkov. [Comparative analysis of domestic and foreign recommendations for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents]. Meditsinskiy opponent. 2023;23(3):6–14. (in Russian).
4. Kliorin A.I. Ozhireniye v detskom vozraste. [Obesity in childhood]. 2-ye izd. pererab i dop. Leningrad: Meditsina Publ.; 1989. (in Russian).
5. Browne N.T., Cuda S.E. Nutritional and activity recommendations for the child with normal weight, overweight, and obesity with consideration of food insecurity: An Obesity Medical Association (OMA) Clinical Practice Statement 2022. *Obes Pillars*. 2022;2:100012. DOI: 10.1016/j.obpill.2022.100012.
6. Yevdokimova N.V., Pokhlebkina A.A., Petrenko Yu.V., Shogiradze L.D., Novikova V.P. Osobennosti mikrobioty kishchnika u podrostkov s ozhireniyem. [Features of the intestinal microbiota in adolescents with obesity]. V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Materialy Yubileynogo XXX Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2023:166–168. (in Russian).
7. Zav'yalova A.N., Troshkina M.Ye., Shcherbak L.A., Novikova V.P. Sarkopenicheskoye ozhireniye u detey. [Sarcopenic obesity in children]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023;1(209):134–141. (in Russian).
8. Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Koltakova M.P., Nagayeva Ye.V. Osobennosti kompozitsionnogo sostava tela i metabolicheskogo profilya u detey s sarkopenicheskim ozhireniyem. [Features of body composition and metabolic profile in children with sarcopenic obesity]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2023;102(6):74–80. (in Russian).
9. Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Bezlepkin O.B. Rasprostranennost' «sarkopenicheskogo ozhireniya» u detey s konstitutsional'no-ekzogennym ozhireniyem. [Prevalence of “sarcopenic obesity” in children with constitutional exogenous obesity]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2022;101(5):43–49. (in Russian).
10. Tsygankov D.A., Krivoschapova K.Ye., Tsygankova D.P. Ul'trazvukovyye vozmozhnosti diagnostiki sarkopenicheskogo ozhireniya (obzor literatury). [Ultrasound diagnostic capabilities of sarcopenic obesity (literature review)]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2023;28(S3):51–58. (in Russian).
11. Vashura A.Yu. Poterya vesa u rebenka s ozhireniyem — polozhitel'naya dinamika ili net? [Weight loss in an obese child — positive dynamics or not?]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;17:152–161. (in Russian).
12. Nikitina I.L., Novikova V.P., Aleshina Ye.I., Gritsin-skaya V.L., Komissarova M.Yu., Vorontsova L.V., Zav'yalova A.N. Pitaniye podrostkov. [Nutrition for teenagers]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey*. Sankt-Peterburg; 2017. (in Russian).
13. Sorvacheva T.N., Peterkova V.A., Titova L.N. i dr. Ozhireniye u podrostkov. [Obesity in adolescents]. *Lechashchiy vrach*. 2006;4:50–54. (in Russian).
14. Tyrtova L.V., Zav'yalova A.N., Parshina N.V., Olenev A.S., Skobeleva K.V. Bioimpedansometriya kak metod otsenki ugrozy vozniknoveniya oslozhneniy pervichnogo ozhireniya u detey i podrostkov. [Bioimpedansometry as a method for assessing the threat of complications of primary obesity in children and adolescents]. V knige: Sakharnyy diabet: makro- i mikrososudistyye oslozhneniya. Sbornik tezisov II Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. 2017. (in Russian).
15. Pavlovskaya Ye.V., Bagayeva M.E., Zubovich A.I. i dr. Sarkopenicheskoye ozhireniye u detey: klinicheskoye znachenie, podkhody k diagnostike i terapii. [Sarcopenic obesity in children: clinical significance, approaches to diagnosis and therapy]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2023;21(5):63–70 DOI: 10.20953/1727-5784-2023-5-63-70. (in Russian).
16. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185221. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185221.
17. Lazebnik L.B. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment]. *Rekomendatsii dlya terapevtov, tret'ya versiya*. 2020. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. (in Russian).
18. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation]. *Metodicheskiye rekomendatsii MR 2.3.1.0253—21*. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2021. (in Russian).
19. Ravussin E., Lillioja S., Knowler W.C. et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*. 1988;318:467–72.
20. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Preven-

- tion: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
21. Hampl S.E., Hassink S.G., Skinner A.C. et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics.* 2023;151(2):e2022060640.
 22. Aleksandrov A.A., Peterkova V.A., Vasyukova O.V. i dr. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov. [Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents]. Moskva: Praktika; 2015. (in Russian).
 23. Fisberg M., Baur L., Chen W. et al. Obesity in children and adolescents: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(Suppl 2):S678–S687.
 24. Ovchinina D.S., Yakovleva M.N., Zav'yalova A.N. Ketodiyeta. Dan' mode ili al'ternativnyy put' dlya patsiyentov s ozhireniyem? [Keto diet. A tribute to fashion or an alternative path for obese patients?]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(1):264–265. (in Russian).
 25. Kong APS., Chan RSM., Nelson E.S. et al. Role of low-glycemic index diet in management of childhood obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2011;12(7):492–498. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00768.x.
 26. Temple N.J., Bourne L.T. A proposed new food guide: why pyramids should stop at traffic lights. *Ethn Dis.* 2010;20(4):485–487.
 27. Shilina N.M., Kon' I.Ya. Sovremennyye predstavleniya o fiziologicheskikh i metabolicheskikh funktsiyakh polinenasyshchennykh zhirnykh kislot. [Modern ideas about the physiological and metabolic functions of polyunsaturated fatty acids]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2004;2(6):25–30. (in Russian).
 28. Kuipers R.S., De Graaf D.G., Luxwolda M.F. et al. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med.* 2011;69(9):372–8.
 29. Khavkin A.I., Novikova V.P., Yevdokimova N.V. Pitaniye kak sposob kontrolya khronicheskogo vospaleniya nizkoy intensivnosti cherez korrektsiyu kishechnoy mikrobioty. [Nutrition as a way to control low-intensity chronic inflammation through the correction of intestinal microbiota]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2022;20(1):32–41. (in Russian).
 30. Ailhaud G., Massiera F., Weill P. et al. Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res.* 2006;45(3):203–236. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.01.003.
 31. Itariu B.K., Zeyda M., Hochbrugger E.E. et al. Long-chain ω -3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1137–49. DOI: 10.3945/ajcn.112.037432.
 32. Tan B'e, Li X., Yin Y. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. *Front Biosci Landmark Ed.* 2012;17:2237–46.
 33. Wu G., Meininger C.J. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors Oxf Engl.* 2009;35(1):21–7.
 34. Borucki K., Aronica S., Starke I. et al. Addition of 2.5 g L-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):251–4.
 35. Hurt R.T., Ebbert J.O., Schroeder D.R. et al. L-arginine for the treatment of centrally obese subjects: a pilot study. *J Diet Suppl.* 2014;11(1):40–52.
 36. McNeal C.J., Wu G., Vasquez S. et al. Chapter 40 — The Role of Arginine for Treating Obese Youth. In: *Global Perspectives on Childhood Obesity* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2011:433–41.
 37. Pavlovskaya Ye.V., Shavkina M.I., Strokova T.V. i dr. Effektivnost' aerobnoy fizicheskoy aktivnosti i arginina v kompleksnom lechenii ozhireniya u detey. [Pavlovskaya Ye.V., Shavkina M.I., Strokova T.V. i dr. Effektivnost' aerobnoy fizicheskoy aktivnosti i arginina v kompleksnom lechenii ozhireniya u detey]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2019;17(5):12–19. (in Russian).
 38. Antipova T.A., Felik S.V., Andro-sova N.L., Simonenko S.V., Sin'ko T.I., Pavlovskaya Ye.V., Simonenko Ye.S., Manuylov B.M., Kudryashova O.V. Produkt spetsializirovanny s argininom. [Specialized product with arginine]. Patent na izobreteniyu RU 2 809 638 C1. Zayavka № 2023113446 ot 24.05.2023. (in Russian).
 39. Pavlovskaya Ye.V., Strokova T.V., Antipova T.A. i dr. Effektivnost' ispol'zovaniya produkta s argininom v kompleksnoy terapii ozhireniya u podrostkov. [The effectiveness of using a product with arginine in the complex treatment of obesity in adolescents]. *Meditsinskiy opponent.* 2022;4:49–58. (in Russian).
 40. Bobrysheva T.N., Anisimov G.S., Zolotareva M.S. i dr. Polifenoly kak perspektivnyye biologicheski aktivnyye soyedineniya. [Polyphenols as promising biologically active compounds]. *Voprosy pitaniya.* 2023;92(1):92–107. (in Russian).
 41. Boccellino M., D'Angelo S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: Current status and future possibilities. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5642.
 42. Singh M., Thrimawithana T., Shukla R. et al. Managing obesity through natural polyphenols: A review. *Future Foods.* 2020;1–2:100002.
 43. Weng G., Duan Y., Zhong Y. et al. Plant extracts in obesity: A role of gut microbiota. *Front. Nutr.* 2021;8:727951.
 44. Tung Y.C., Hsieh P.H., Pan M.H. et al. Cellular models for the evaluation of the antiobesity effect of selected phytochemicals from food and herbs. *J. Food Drug Anal.* 2017;25:100–110,151.
 45. Suzuki T., Pervin M., Goto S. et al. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules.* 2016;21:1305.

УДК 616.379-008.64+616.248-07-053.2+576.08+616-097
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.86.73.004

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЗАИМОВЛИЯНИЕ. НАУЧНЫЙ ОБЗОР

© Егор Сергеевич Афонин, Яна Игоревна Балахонова, Рустам Болатович Болатов,
Отман Тадж, Артыш Мирославович Шожукпан, Анна Сергеевна Капустина,
Тамара Васильевна Косенкова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контактная информация:

Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор; профессор кафедры детских болезней с клиникой.
E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420> SPIN: 3719-3172

Для цитирования: Афонин Е.С., Балахонова Я.И., Болатов Р.Б., Тадж О., Шожукпан А.М., Капустина А.С., Косенкова Т.В.
Сахарный диабет 1-го типа и бронхиальная астма у детей: взаимосвязь и взаимовлияние. Научный обзор // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 45–66. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.73.004>

Поступила: 12.12.2023

Одобрена: 14.02.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель научного обзора — систематизация и анализ имеющихся в литературе данных по эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, а также терапии детей с сочетанной патологией: бронхиальная астма + сахарный диабет 1-го типа пациентов в контексте коморбидности или самостоятельности/антиморбидности данных заболеваний. В результате проведенного исследования показано, что связь между сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и бронхиальной астмой (БА) намного глубже и сложнее, чем существовавшая ранее парадигма Th1/Th2. При этом аллергические и аутоиммунные заболевания являются коморбидной патологией, тесно взаимосвязаны, оказывают влияние на дебют, последовательность возникновения клинических симптомов, характер контроля и особенность терапии друг друга. Научные данные свидетельствуют о существовании общей сложной полигенной основы формирования СД1 и БА. Возможно, именно генетические различия могут иметь решающее значение во взаимоотношениях сахарного диабета 1-го типа и бронхиальной астмы, но исследования в этом направлении должны быть продолжены. И поэтому современное представление о потенциальных патогенетических и иммунологических триггерах, играющих решающую роль в дебюте, течении и терапии сочетания БА+СД1, можно представить в виде тройственного взаимоотношения *генетических факторов, окружающей среды и уникального цитокинового профиля* у данных пациентов. Многофакторную связь в настоящее время следует рассматривать как двунаправленную по своей природе. При этом каждый элемент этой системы влияет на другие без четкого последовательного порядка возникновения. В основе патогенеза сочетанной патологии (СД1+БА) лежит иммунная дисрегуляция с цитокиновым дисбалансом (снижение количества и истощение резервных возможностей T-reg клеток, а также дефект подавляющего механизма IL-10). Следствием этого является появление/усиление воспалительного процесса, разбалансировка механизмов аутоиммунитета, что сопровождается еще большим нарушением иммунного гомеостаза и формированием/прогрессированием симптомов как БА, так и СД1.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го типа

TYPE 1 DIABETES AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: INTERRELATION AND MUTUAL INFLUENCE. SCIENTIFIC REVIEW

© Egor S. Afonin, Iana I. Balakhonova, Rustam B. Bolatov, Otman Taj,
Artysh M. Shozhukpan, Anna S. Kapustina, Tamara V. Kosenkova

V.A. Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint-Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information:

Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420> SPIN: 3719-3172

For citation: Afonin ES, Balakhonova Ial, Bolatov RB, Taj O, Shozhukpan AM, Kapustina AS, Kosenkova TV. Type 1 diabetes and bronchial asthma in children: interrelation and mutual influence. Scientific review. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):45–66. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.73.004>

Received: 12.12.2023

Revised: 14.02.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of this scientific review is to systematize and analyze the literature on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of children with comorbid pathologies — bronchial asthma combined with type 1 diabetes mellitus — in the context of comorbidity or the diseases' independence/antimorbidity. The study demonstrated that the relationship between type 1 diabetes mellitus (T1DM) and bronchial asthma (BA) is much deeper and more complex than previously thought under the Th1/Th2 paradigm. Allergic and autoimmune diseases are considered comorbid pathologies that are closely interlinked, affecting the onset, sequence of clinical symptoms, nature of control, and specificity of each other's therapy. Scientific data indicate the existence of a common complex polygenic basis for the development of both conditions. Genetic differences may play a crucial role in the relationship between type 1 diabetes and bronchial asthma, but further research in this area is needed. Current understanding of potential pathogenetic and immunological triggers playing key roles in the onset, progression, and treatment of the combined T1DM+BA condition can be conceptualized as a tripartite interaction of genetic factors, environmental conditions, and a unique cytokine profile in these patients. The multifactorial connection should now be considered bidirectional by nature, with each element of this system impacting the others without a clear sequential order. The pathogenesis of the combined pathology (T1DM+BA) is based on immune dysregulation with a cytokine imbalance (a reduction in the number and depletion of reserve capacities of T-reg cells, as well as a defect in the suppressive mechanism of IL-10). This results in the emergence or intensification of the inflammatory process, an imbalance in autoimmunity mechanisms, further disrupting immune homeostasis and leading to the development and progression of symptoms in both BA and T1DM.

Keywords: children, bronchial asthma, type 1 diabetes mellitus

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между аутоиммунными и атопическими заболеваниями является предметом научно-го интереса и пристального внимания ученых всего мира, особенно в последние десятилетия в связи с повсеместным и неуклонным ростом количества пациентов не только с бронхиальной астмой (БА), но и сахарным диабетом 1-го типа (СД1) [1].

Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, проявляющееся различными фенотипами и характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариательной обструкцией дыхательных путей [2]. БА занимает ведущее место среди хронических заболеваний органов дыхания у детей. При этом как в России, так и за рубежом отмечается не только увеличение детей, страдающих БА [2, 3], но и смещение дебюта заболевания на более ранний возраст (2–3 года жизни). И если во второй половине XX века заболеваемость была выше у детей, живущих в более благополучных странах, то в последнее время тенденция роста БА зарегистрирована и в развивающихся странах [4]. Как известно, патогенез БА достаточно сложен и связан с комплексным воздействием как *внутренних*: генетическая предрасположенность к атопии и гиперреактивности бронхиального дерева, пол, наличие ожирения, так и *внешних факторов*: пищевые, бытовые (клещи домашней пыли, тараканы); эпидермальные (аллергены животных); грибовые аллергены, пыльца растений и другие

аэрополлютанты (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым: активное и пассивное курение); инфекционные агенты (преимущественно респираторные вирусы); диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное: антиоксидантов в виде фруктов и овощей и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты в составе жирных сортов рыбы); профессиональные вредности [2, 3, 5–7].

Параллельно с ростом аллергических заболеваний респираторного тракта в педиатрической популяции отмечается значительное увеличение аутоиммунных нарушений, основным из которых является сахарный диабет 1-го типа [1] — многофакторная хроническая патология, вызванная клеточно-опосредованным иммунным разрушением поджелудочной железы в результате сложного взаимодействия между генами и факторами внешней среды, при котором хронически протекающий инсулит приводит к Т-лимфоцитарной деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [8]. В большинстве стран, включая Россию, регистрируется нарастание заболеваемости СД1 в детском возрасте. Частота распространенности СД1 составляет 22,9 новых случаев в год на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [9] и увеличивается приблизительно на 3–5% в год [10–12]. В метаанализе М. Mobasser и соавт. [13] показан не только неуклонный рост заболеваемости СД1 в последнее десятилетие во всем мире (частота СД1 составила 15 на 100 000 человек, а

распространенность — 9,5 на 10 000 человек), но и существование различий в заболеваемости СД1 у детей в разных географических регионах, а также в зависимости от этнического и расового распределения: очень высокая заболеваемость (больше или равна 20 на 100 000 в год) на Сардинии, в Финляндии, Швеции, Норвегии, Португалии, Великобритании, Канаде и Новой Зеландии и низкая (менее 5 на 100 000 в год) в Китае, Японии и Руанде [14]. При этом заболеваемость СД1 увеличивалась с возрастом, достигая пика у детей 10–14 лет [14].

Ученые всего мира отмечают, что в последние десятилетия регистрируется неуклонный рост количества пациентов с сочетанием атопических и аутоиммунных заболеваний, в том числе БА и СД1. Однако исследований, посвященных изучению патогенетических аспектов молекулярно-генетических и клеточно-рецепторных механизмов их развития и манифестации, особенностям дебюта клинического течения, взаимосвязи/взаимовлияния, коморбидности или антиморбидности сочетанной патологии, мало, но и они достаточно противоречивы — (от статистически значимого доказательства обратной ассоциации между аутоиммунным и одним или несколькими атопическими заболеваниями до подтверждения положительной связи между ними) [15–18].

Вместе с тем каждая попытка разобраться в данной ситуации поднимает все новые и новые вопросы, касающиеся взаимодействия/взаимосвязи/взаимовлияния аутоиммунных и атопических механизмов в генезе СД1 и БА, так как наличие двух таких серьезных хронических заболеваний у одного ребенка требует не только тщательного подбора терапии, но, например, направленных на предотвращение формирования осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с этим целью данного обзора явилась систематизация имеющихся в литературе данных, касающихся эпидемиологии, патогенеза, особенностей клинической картины и терапии пациентов, страдающих сочетанной патологией БА и СД1, в контексте коморбидности или самостоятельности/антиморбидности данных заболеваний.

ТН1/ТН2 ПАРАДИГМА

Хорошо известно, что БА и СД1 относятся к хроническим воспалительным заболеваниям. Но в основе патогенеза каждой нозологии лежит вовлечение противоположных ветвей адаптивной иммунной системы [15, 19], синтезирующих разные субпопуляции CD4+ клеток Т-хелперов 1-го и 2-го типов, опосредующих реакции клеточного иммунного ответа (Th1) протекающего по механизму хронического воспаления, либо реакции гуморального иммун-

ного ответа, связанного с выработкой антител (Th2). Главными цитокинами Th1-иммунного ответа, лежащего в основе аутоиммунной патологии, являются *провоспалительные*: интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-2 (IL-2), а Th2, опосредующего IgE-атопические заболевания (БА) — *противовоспалительные*: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, а также трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [15, 19–21]. Разница в секреции цитокинов между клетками Th1- и Th2-иммунного ответа приводит к функциональным различиям, поскольку Th1-клетки, продуцируя IFN- γ , активируют CD8+ Т-лимфоциты и макрофаги и способствуют клеточному иммунитету, а Th2-клетки стимулируют синтез IgM, IgG1 и IgE и активируют эозинофилы, способствуя развитию атопии через активацию синтеза IL-4 и IL-5 [22]. При этом IL-4 и IL-10 — эксклюзивные продукты Th2-иммунного ответа — ингибируют IL-2-опосредованные Th1-иммунные реакции и подавляют выработку провоспалительных цитокинов [23]. И поэтому учеными было высказано предположение, что Th1-цитокины играют непосредственную роль в патогенезе и прогрессировании СД1, в то время как Th2-цитокины должны обеспечивать защиту от Th1-опосредованного разрушения β -островковых клеток. По этой причине почти три десятилетия в научном мире существовала гипотеза, основанная на предположении, что заболевания, опосредуемые Th1- и Th2-иммунными ответами, должны быть взаимоисключающими, так как расширение Th1-клонов у лиц с СД1 должно приводить к сокращению Th2-клонов, предотвращая тем самым развитие атопических заболеваний и наоборот [24–30]. Следовательно, аутоиммунные (связанные с Th1-1) и аллергические (связанные с Th1-иммунным ответом) заболевания будут взаимоисключающими [29–32].

Эту концепцию подтверждают ряд сравнительных эпидемиологических исследований, которые показали, что у пациентов с СД1 частота встречаемости БА ниже, чем в группе контроля [33]. Одним из факторов, объясняющим отрицательную связь между сахарным диабетом 1-го типа и бронхиальной астмой, авторы считали повышение у пациентов с БА уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [34]. Следовательно, по мнению ученых, наличие СД1 снижает риск манифестации атопических заболеваний. Также ретроспективное когортное не сравнительное исследование, посвященное изучению частоты БА у 7230 детей с СД1, госпитализированных в Морозовскую городскую детскую клиническую больницу (МГДКБ) в период с 2003 по 2012 гг., показало, что встречаемость БА у пациентов с СД1 составила 0,86%, что существенно ниже популяционных данных и может быть косвенным подтверж-

дением Th1/Th2-концепции иммунопатогенеза СД1 и atopических заболеваний [35]. М.А. Toska и соавт. [36], оценивая функцию легких у 20 детей с сочетанием СД1 и аллергического ринита (АР) и у 59 детей группы сравнения, страдающих только АР, установили, что дети с АР имели значительное увеличение скорости форсированного выдоха (на 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких) после бронходилатации по сравнению с группой детей с сочетанием СД1 и АР, что может свидетельствовать о возможной защитной роли СД1, ассоциированной с АР, в развитии БА. В метаанализе С.Р. Cardwell и соавт. [37] (25 исследований из Европы и Северной Америки) было описано снижение частоты БА у детей с СД1 (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99; $p=0,04$), а в исследовании Н.О. Mirghani и соавт. [38] показана потенциальная защитная роль СД1 в отношении развития atopического дерматита (АД) (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,67–0,72). J.P. Krischer и соавт. [39] установили, что у детей с родственником I степени, страдающим СД1, появление островковых клеточных антител (ICA) в качестве первых аутоантител, связанных с сахарным диабетом 1-го типа, снижало последующий риск развития БА, АР, АД, а наличие аутоантител к инсулину (Anti-insulin IgG) или глутаматдекарбоксилазе (GADA): atopического дерматита [39]. Ряд исследований [29–32] также показали, что встречаемость БА и аллергических респираторных симптомов уменьшается у пациентов с СД1. Эта защита может распространяться на братьев и сестер пробандов, не страдающих СД1 [25]. Но, как считают авторы, это, во-первых, предполагает эффект, опосредованный общим генетическим фоном, а во-вторых, воздействием одних и тех же факторов окружающей среды во время беременности или в раннем возрасте [25].

Таким образом, на протяжении более двух десятилетий парадигма Th1/Th2 поддерживала теорию поляризации иммунной системы, согласно которой внутренние и внешние факторы, действуя вместе, инициируют либо Th1-иммунный ответ, который через высвобождение провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, лимфотоксин- α и другие) вызывает активацию макрофагов, усиление клеточной цитотоксичности и так далее, либо Th2, который опосредуется противовоспалительными цитокинами (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и др.) и приводит к активации эозинофилов, а также индукции образования антител, в том числе IgE. И тем самым определяется баланс между двумя различными воспалительными моделями [9].

«ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА» И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

Несмотря на большое количество научных работ и определенный успех в исследовании патогенеза

как СД1, так и БА, в настоящее время существуют противоречивые данные о взаимообусловленном течении этих заболеваний. Среди опубликованных работ имеются исследования как подтверждающие их взаимосвязь, так и указывающие на генетические, иммунологические и средовые факторы, способствующие антиморбидности патологий [41, 42]. Ретроспективное когортное исследование, проведенное с 1998 по 2011 гг. на основании данных Системы национального медицинского страхования Тайваня, включавшее 3545 детей в возрасте младше 8 лет (55,1% девочки и 26,5% мальчики) с СД1 и 14 180 пациентов контрольной группы, показало, что у детей с СД1 заболеваемость БА была на 47% выше (6,49 против 4,42 на 1000 человек соответственно), а скорректированный коэффициент риска (HR) составил 1,34 (95% ДИ [CI] $_{1/4}$ 1,11–1,62). При этом у пациентов с СД1, госпитализированных более двух раз в отделение неотложной и скорой медицинской помощи по поводу диабета, скорректированный риск (HR) развития БА был в 2 раза выше и составил 38,6 (95% ДИ 28,5–52,2) против 17,4 (95% ДИ 12,9–23,6). Следовательно, как считают авторы, дети с СД1 имели значительно более высокую заболеваемость бронхиальной астмой, чем в контрольной группе, а отсутствие компенсации СД1 повышало риск ее формирования [43].

М.Н. Black и соавт. [44], а также Y.T. Hsiao и соавт. [43], показав более высокую распространенность БА у подростков с СД1 (10,8%) по сравнению с общей популяцией (8,7%), установили, что молодые люди с СД1 и наибольшим количеством посещений неотложной помощи или частыми госпитализациями по поводу сахарного диабета 1-го типа характеризовались более высоким риском развития БА. S. Klamt и соавт. [45], равно как H. Villa-Nova и соавт. [46] продемонстрировали, что дети с СД1 чаще имели проявления аллергии, опосредованной IgE (аллергический ринит, крапивница и бронхиальная астма), а также сенсibilизацию к аллергенам по сравнению с контрольной группой без диабета, что, по данным J. Kero и соавт., может быть объяснено сосуществованием Th1 и Th2-зависимых патологий. Авторы выдвинули гипотезу об общем экологическом триггере для обоих заболеваний [47], который может влиять на восприимчивость пациентов к БА и СД1 [48].

В исследовании D. Strachan [49], P.I. Pfefferle и соавт. [50] установлено, что дети, живущие с несколькими старшими братьями и сестрами, особенно в одной спальне [51], или посещающие детские сады в возрасте до 1 года, имели низкий риск формирования аллергических заболеваний [50] и сахарного диабета 1-го типа [14], чем дети, посещающие детский сад в возрасте старше 2 лет, и дети из малодетных семей. Протективную роль в формировании

СД1 также играет жизнь ребенка на ферме вследствие раннего контакта с сельскохозяйственными животными [52].

По данным других авторов, улучшение условий жизни в развитых странах привело к снижению паразитарных инфекций, что может коррелировать с увеличением частоты иммуноопосредованных нарушений. При этом ряд исследователей указали на роль паразитарных инфекций в формировании аутоиммунной и атопической патологии у детей [53, 54] и продемонстрировали, что гельминты могут предотвратить развитие таких заболеваний, вызывая увеличение Th2-цитокинов и снижая секрецию цитокинов, связанных с Th1/Th17-иммунным ответом [55], т.к. способствуют синтезу слизистой оболочки ЖКТ *Fasciola hepatica* (FhHDM) и *omega-1 S. mansoni* [56], которые являются молекулами защиты от гельминтов и, возможно, играют важную роль в борьбе с атопическими и аутоиммунными заболеваниями. Вследствие недостаточности исследований связь атопических и аутоиммунных заболеваний с наличием гельминтов в организме спорна.

К.Е. Fujimura и соавт. [57] установили, что состав кишечной микробиоты у младенцев первого месяца жизни имеет решающее значение для развития иммунной системы, поэтому любые изменения в этот период могут вызывать ее необратимые изменения. Так, микробиота у детей с высоким риском развития СД1 или БА характеризуется общими таксономическими особенностями: низкое биоразнообразие филумов [18, 58], более высокое соотношение *Bacteroides/Firmicutes*, относительное обилие *Clostridium* и относительный дефицит *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [18, 59]. В основе этого феномена, как считают многие авторы, может лежать повышенная продукция короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) бактериями (ацетат, бутират и пропионат), так как они участвуют в регуляции как врожденной, так и адаптивной иммунных систем с помощью рецептора, связанного с G-белком (GPR43) [60]. Так, ацетат уменьшает количество аутореактивных Т-клеток, бутират способствует дифференцировке и активации Treg клеток [61], а вместе они подавляют экспрессию генов класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС) и стимулирующих белков на В-лимфоцитах, способствуют дифференцировке В-клеток в плазматические и клетки памяти, которые продуцируют специфические IgG и IgA [62]. При этом ацетат и пропионат повышают чувствительность к инсулину, а бутират поддерживает целостность кишечного эпителия [63]. Полученные данные были подтверждены в экспериментальном исследовании у мышей с диабетом без ожирения при использовании пищевой добавки с бутиратом и ацетатом, которые оказывали защитное действие,

снижая заболеваемость аутоиммунным диабетом или замедляя его начало [64]. Кроме того, мыши с дефектом продукции GPR43 или SCFAs демонстрировали более сильную воспалительную реакцию с высокой продукцией провоспалительных цитокинов после воздействия обычных аэроаллергенов [65]. Вместе с тем механизм толерантности поддерживается благодаря сложной сети взаимодействий между несколькими типами клеток (Т- и В-лимфоциты, DC и другие). При этом избыточная миграция DC может привести к их аномальной активации, дисбалансу иммунного ответа, который способствует возникновению аутоиммунных проявлений, инфекционных и аллергических заболеваний [66]. Само хроническое воспаление может индуцировать также образование неопитопов, которые избегают центральной толерантности и тем самым способствуют формированию аутоантигенов с массивной активацией аутореактивных Т-лимфоцитов [67]. При этом дисбиоз кишечника при наличии уменьшенного разнообразия микробиоты, характерный для многих хронических неинфекционных заболеваний, играет решающую роль в нарушении толерантности и лежит в основе генетической предрасположенности к развитию атопических и аутоиммунных состояний (*HLA-гаплотипы*, гены, кодирующие цитокины или их рецепторы) [68, 69].

В крупном общенациональном когортном исследовании среди финских детей в возрасте до 16 лет, родившихся в период с 1 января 1981 г. по 31 декабря 2008 г., проведенном Metsala и соавт. [70] и включающем тех, у кого к концу 2009 г. была диагностирована бронхиальная астма (n=81 473) или сахарный диабет 1-го типа (n=9541) (дети были идентифицированы из Центрального реестра лекарств, который ведет Управление социального страхования Финляндии), в качестве эталонной группы была выбрана 10% случайная выборка из каждой когорты исходного года рождения (n=171 138). Изучали связь между бронхиальной астмой и СД1 с использованием подхода моделирования нескольких состояний для оценки скорости перехода между здоровьем и болезнью с момента рождения. Отношения рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для представления изменения скорости перехода между обоими болезненными состояниями. Авторы установили, что с поправкой на пол и десятилетие рождения предшествующий диагноз СД1 снижал риск последующего формирования БА на 18% (95% ДИ 0,69–0,98), а предшествующий диагноз БА увеличивал риск последующего формирования СД1 на 41% (95% ДИ 1,28–1,54). Эти результаты не могли быть объяснены наличием БА/СД1 у матери или факторами, связанными с родами. Авторы предположили, что связь между этими заболе-

ваниями более сложная, чем считалось ранее, а ее направленность может зависеть от последовательности появления заболеваний (СД1 у детей с БА или БА у детей с СД1) [70].

Также в когортное исследование A.I. Smew и соавт. [71], которые изучали двунаправленную связь между БА и СД1 и возможность общего риска этих заболеваний (путем исследования модели их семейной коагрегации) включен 1 347 901 ребенок (все дети родились с 1 января 2001 г. до 31 декабря 2013 г., а данные получены из нескольких национальных регистров Швеции) от одноплодной беременности. Случаи БА и СД1 определялись с использованием комбинации диагнозов и рецептов на лекарства: у 121 809 детей (9,5%) диагностирована БА, у 3812 детей (0,3%) — СД1, а у 494 детей — сочетание БА и СД1, что составило 0,4% всех случаев БА или 13% всех случаев СД1. Авторами отмечено наличие связи между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 1-го типа (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,05–1,27). При этом дети с БА имели повышенный риск развития СД1 в последующем (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27), однако последующий риск развития БА существенно не различался среди детей с СД1 (ОР 0,92; 95% ДИ 0,75–1,12). Братья и сестры детей, страдающих БА, подвергались повышенному риску развития СД1 (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,13–1,42) и наоборот. Результаты оставались положительными после контроля прямой связи одного заболевания с другим. Следовательно, полученные авторами данные позволяют предположить возможность сочетанного последовательного возникновения и коагрегации БА и СД1 у детей: их братьев и сестер и, кроме того, могут указывать на общие семейные факторы, способствующие коморбидности этих двух заболеваний [71]. Hyun D. Yun и соавт. [72], а также Zeng и соавт. [73] (в метаанализе) также установили, что БА связана с повышенным риском развития СД1 (ОР 2,11; 95% ДИ 1,43–3,13; $p < 0,001$ и ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,25 соответственно).

В метаанализе J. Xie и соавт. [74], который проводился в трех базах данных (PubMed, Embase и Web of Science) с момента их создания до 1 февраля 2021 г. изучалось наличие двунаправленной причинно-следственной связи между БА и СД1 на основании расчета объединенных отношений рисков (HR), отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала, а также полногеномных исследований (FinnGen). Для оценки причинных эффектов использовали методы взвешенной обратной дисперсии (IVW), взвешенной медианы и метод MR-Egger. Для оценки устойчивости и горизонтальной плеiotропии были проведены регрессия MR-Egger и остаточная сумма MR-плеiotропии, а также тест выбросов. По данным метаанализа, детская бронхиальная астма была связана с повышенным риском развития СД1

(ОР 1,30; 95% ДИ 1,05–1,61; $p=0,014$), тогда как СД1 не был связан с риском развития БА (ОР 0,98; 95% ДИ 0,64–1,51; $p=0,941$; ОШ 0,84; 95% ДИ 0,65–1,08; $p=0,168$). Дисперсионный анализ показал повышенный генетический риск СД1 у детей с БА (ОШ 1,308; 95% ДИ 1,030–1,661; $p=0,028$). Анализ с использованием метода IVW не выявил связи между СД1 и генетическим риском развития астмы (ОШ 1,027; 95% ДИ 0,970–1,089; $p=0,358$). На основании проведенных исследований авторы сделали вывод: детская бронхиальная астма является фактором риска развития СД. Нет эпидемиологических или генетических доказательств связи СД1 с заболеваемостью БА [74].

P. Fsadni и соавт. [75], сравнивая зарегистрированную заболеваемость СД1 с распространенностью атопических заболеваний, обнаружили, что СД1 имеет положительную корреляцию как с рецидивирующими хрипами, так и с АД. A L.C. Stene и соавт. [48], анализируя эпидемиологические данные, показали сильную положительную связь между СД1 и БА и предположили наличие общих факторов окружающей среды, которые могут влиять на предрасположенность к обоим заболеваниям. При этом в многоцентровом исследовании «случай-контроль» EURODIAB Study 2 Study Group у детей была доказана отрицательная связь СД1 с АД, БА и риноконъюнктивитом соответственно [76].

В исследовании J. Wahlberg и соавт. [77], включающем 7208 шведских детей, показано существование связи между наличием свистящих хрипов на первом году жизни, ассоциированных с БА, и последующим появлением аутоантител к GADA и антител к тирозинфосфатазе β -клеток поджелудочной железы (IA-2A) в возрасте 2,5 лет. Кроме того, авторы установили, что аллергическая сыпь в нескольких местах, рецидивирующая не менее трех раз в течение 12 месяцев, а также симптомы, связанные с сенсibilизацией к аллергенам животных, ассоциировались с риском появления IA-2A, а пищевая аллергия на яйцо, коровье молоко, рыбу, орехи/миндаль (моновалентная или в сочетании): GADA и IA-2A. Исследователи пришли к выводу, что аллергические симптомы у детей раннего возраста ассоциированы с появлением аутоантител, связанных с формированием СД1 в первые годы жизни, что также подтверждает связь данных заболеваний [77].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Проведенные генетические исследования показали, что имеются гены, участвующие в развитии как БА, так и СД1 (CTLA-4 (lymphocyte-associated protein 4, лимфоцит-ассоциированный протеин 4) и HLA-DQB1 0201/DQB1 0302). При этом N. Taleb и соавт. [30] установили связь, однако статистически не значимую, между аллелем G в 49-м (A/G) нуклеотиде гена CTLA-4 и усилением астматических симпто-

мов, а также более высоким риском развития СД1 [30, 78]. По мнению авторов, полиморфизмы *CTLA-4* могут представлять собой общий генетический риск для обоих заболеваний [79]. Исследование аллелей *HLA-DQB1* показало более высокую частоту *HLA-DQB1* 0201 у астматиков и более высокую частоту *HLA-DQB1* 0301 у здоровых людей [80]. В то же время носители *HLA-DQB1* 0201 и страдающие СД1 характеризовались значительно меньшим количеством астматических симптомов по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, но не являющихся носителями аллеля *HLA-DQB1* 0201. Кроме того, у пациентов с носительством *HLA-DQB1* 0302 отмечалась тенденция к более высокому риску развития симптомов БА [30]. По мнению J.C. Barrett и соавт. [81], минорный аллель T двух SNP (однонуклеотидные полиморфизмы) в *HLA-DQB1* (rs9273349 и rs1063355) по-видимому, может обеспечивать защиту как от БА, так и от СД1. Кроме того, генетический анализ TLR2 (толл-подобный рецептор 2) показал, что аллель T в SNP rs3804100 является аллелем предрасположенности как к БА, так и к СД1, а аллель C — защитным для обоих заболеваний [82].

M.F. Moffatt и соавт. [83] в ходе полногеномного исследования выявили 9 регионов с 10 SNP, связанных с астмой, среди которых регион *ORLMD3/GSDMB* был единственным регионом HLA антигенов, общим как для бронхиальной астмы, начавшейся в детстве, так и СД1 [81, 83]. Было также обнаружено, что SNP rs2305480 и rs3894194, наиболее ассоциированные с атопией в регионе *ORLMD3/GSDMB*, были связаны с СД1 [83]. M.T. Heinonen и соавт. [84] при проведении популяционных ассоциативных исследований по диабету и астме/аллергической сенсibilизации оценивали роль полиморфизмов *GIMAP4* и *GIMAP5* (GTPase of the immunity-associated protein, GTPase иммуноассоциированного протеина) и установили, что SNP *GIMAP5* (rs6965571) имел прямую связь с повышенным риском как астмы, так и аллергической сенсibilизации, но обратную — с СД1, а SNP *GIMAP4* (rs13222905) только с БА и аллергической сенсibilизацией. В то же время в работе Das Sudipta и соавт. [85] показано, что хромосома 17q21 содержит кластер генов, включая *ORMDL3* и *GSDMB*, которые тесно связаны как с БА, так и с СД1 типа: *ORMDL3* локализован в эндоплазматическом ретикулуме и регулирует сфинголипиды, металлопротеиназы, гены ремоделирования и хемокины, а также *IL-6*, а *GSDMB* является одним из четырех членов семейства *GSDM* (*GSDMA*, *GSDMB*, *GSDMC* и *GSDMD*) и отвечает за экспрессию TGF- β 1, который участвует в патогенезе БА. При этом в исследовании, включающем 150 детей с СД1 и 158 с БА, авторами не было выявлено различий в полиморфизме генов *IL-12R1* и *IL-12R2* в обеих группах больных по сравнению со здоровыми [1].

КОНЦЕПЦИЯ

«ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ»

Исследования, проведенные еще в конце XX и начале XXI века, показали, что в формировании СД1 участвуют цитокины как Th1-, так и Th2-иммунного ответа, которые активно взаимодействуют при разрушении β -островковых клеток. При этом морфология поражения поджелудочной железы различна [86]. При этом Th1-поражения поджелудочной железы при СД1 включают фокальный ограниченный инсулит, состоящий в основном из CD8+ и CD4+ T-клеток. А β -островковые клетки погибают в результате апоптоза, сохраняя окружающую экзокринную ткань. Th2-поражения состоят в основном из эозинофилов, макрофагов и фибробластов. А β -островки погибают в результате некроза. При этом происходит накопление фибробластов, образование обширного внеклеточного матрикса и жировой ткани, что приводит к некрозу тканей. Кроме того, инфильтрирующие островки Лангерганса макрофаги могут выделять провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , а также различные хемокины, которые способствуют миграции дендритных клеток, макрофагов и T-лимфоцитов [56, 80, 87], что часто сочетается с повышенным содержанием в плазме крови у пациентов с СД1 IL-2 [80] и его циркулирующего рецептора (CD25) [56]. Кинетика разрушения β -клеток также различается в зависимости от цитокинов Th1/Th2-иммунного ответа: Th1-поражение происходит быстрее и агрессивнее и сохраняется в течение более длительного времени по сравнению с Th2-поражением [22]. Следовательно, Th2-лимфоциты и их медиаторы также активно участвуют в патогенезе СД1 посредством облегчения инфильтрации мононуклеарными клетками поджелудочной железы и ускорения разрушения β -островковых клеток, что позволило предположить, что СД1 является Th1 + Th2-опосредованным заболеванием [86, 88], а прогрессирование СД1 от инсулита (инфильтрации мононуклеарными клетками поджелудочной железы) до явной гипергликемии находится под контролем Th1 и Th2-иммунного ответа, а также их соответствующих цитокинов [22].

Проведенные исследования на моделях животных, а также у лиц с СД1 подтверждают прямую роль Th1-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в патогенезе и прогрессировании заболевания: разрушению β -клеток в результате Th1-индуцированного инсулита: IFN- γ и другие цитокины оказывают свое действие преимущественно на уровне активации макрофагов и CD8+ T-лимфоцитов, усиливая инфильтрацию β -клеток и тем самым ускоряя их разрушение за счет высвобождения преформированных и синтезированных *de novo* цитокинов/хемокинов и других медиаторов

(оксид азота, кислородные радикалы, серинэстеразы...) [89]. Кроме того, цитокины Th1-иммунного ответа могут индуцировать активацию и экспансию аутореактивных Т-клеток, а также подавлять продукцию растворимых антагонистов цитокинов, включая антагонист рецептора IL-1, что, в свою очередь, усиливая разрушения β -клеток, может приводить к стимуляции продукции IL-1 макрофагами и значительному увеличению экспрессии IL-2 и других цитокинов Th1 [22]. Вместе с тем преобладание цитокинов Th1 в инфильтратах β -островковых клеток у самок, а не самцов мышей NOD (с генетически predetermined формированием СД1) было описано как основной предрасполагающий фактор для развития анти- β -клеточного иммунитета и последующего формирования диабета у самок, но не у самцов [22]. Следовательно, авторы предположили, что СД1 можно устранить либо путем индукции экспрессии цитокинов Th2-иммунного ответа, либо лечения пациентов с СД1 препаратами на их основе (IL-4 и IL-10).

Исследования последних лет все чаще показывают возможность существования общих патогенетических путей в формировании БА и СД1, в основе которых может лежать *иммунная дисрегуляция* [9, 90]. Так, при оценке иммунологического ответа у детей с аутоиммунными/атопическими заболеваниями было показано, что стимулированные липополисахаридом (ЛПС) *in vitro* мононуклеары периферической крови экспрессируют уникальный паттерн цитокинов с комбинацией активности как Th1, так и Th2-иммунного ответа. Более высокие уровни IL-12 и IL-18 в сыворотке были обнаружены у детей с сочетанием БА и СД1 по сравнению с контрольной группой. При этом уровни IL-12 были ниже у пациентов с обоими заболеваниями по сравнению с детьми только с одним [91, 92]. Авторы считают, что в основе данного феномена лежит истощение мононуклеаров, которые не могут увеличивать продукцию IL-12. Соотношение IL-18/IL-12 в сыворотке крови *in vivo* также было значительно выше у детей с сочетанием БА и СД1 по сравнению с пациентами, страдающими только бронхиальной астмой [91]. При этом IL-18 — ключевой провоспалительный цитокин, продуцируемый дендритными клетками (DC), Т- и В-лимфоцитами, а также макрофагами. Является плеiotропным и взаимодействует с различными клетками. Его повышение ассоциируется с обострением бронхиальной астмы [93]. IL-12 также продуцируется DC, В-клетками и макрофагами, но основными клеточными мишенями являются Т-лимфоциты и NK-клетки [87]. В патогенезе СД1 IL-12 и IL-18 могут усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и NK-клеток, что ведет к нарушению *иммунорегуляции* через изменение активности Т-рег клеток [94].

ГИПОТЕЗА О РОЛИ Т-REG КЛЕТОК

Многообещающей гипотезой в изучении патогенеза СД1+БА может быть гипотеза о чрезмерной стимуляции Т-рег клеток: у пациентов с СД1 и аллергией наблюдаются более высокие уровни воспалительных цитокинов по сравнению с детьми только с одним заболеванием. При этом высокие уровни цитокинов сохраняются, несмотря на гиперсекрецию противовоспалительного IL-10, что предполагает функциональное истощение Т-рег клеток [9, 95].

Известно, что Т-рег, экспрессирующие белок Р3, идентифицированный как транскрипционный фактор, необходимый для развития и их функционирования (forkhead box, FOXP3), поддерживают иммунный гомеостаз и предотвращают аутоиммунитет, играя важную роль как в обеспечении *иммунной толерантности к собственным тканям* [96], регуляции взаимодействия хозяина и комменсальной микрофлоры, так и восстановления тканей. Их дефицит и/или дисфункция запускают аутоиммунные реакции и воспаление [97]. Иммуносупрессия, опосредуемая Т-рег клетками, может обеспечиваться контактно-зависимыми супрессорными механизмами, ингибирующими рецепторами (CTLA-4, LAG3, галектин-1) или посредством перфорина и гранзима В-зависимого цитотоксического уничтожения клеток-мишеней [98]. Кроме того, Т-рег клетки могут опосредовать контактно-независимую супрессию, действуя через IL-2 (связанный с Т-рег клетками CD25) либо продуцируя ингибирующие цитокины, такие как IL-10, TGF- β , IL-35 [99]. Помимо общей супрессивной активности, Т-рег клетки могут дополнительно дифференцироваться на периферии и специфически контролировать иммунные ответы Th1-, Th2-, Th17- или Т-фолликулярных хелперов (Tfh), приобретая программу транскрипции специфических эффекторных клеток, которые они подавляют (T-bet, IRF4, STAT3 или Vcl-6 соответственно) [100].

Т-рег клетки поддерживают сбалансированный адаптивный иммунный ответ, защищая ткани как напрямую путем их восстановления посредством продукции амфирегулина, так и косвенно, ограничивая повреждение тканей за счет подавления воспалительной реакции [97]. Также Т-рег клетки защищают от аллергических заболеваний, отторжения трансплантата, атеросклероза, контролируют метаболические нарушения в организме [101]. Врожденные генетические дефекты, влияющие на количество и/или функцию Т-рег клеток, нарушают иммунный гомеостаз, смещая баланс в сторону аутоиммунитета, лимфопролиферации, аллергической дисрегуляции и продолжающейся лимфоцитарной инфильтрации различных органов, в том числе и поджелудочной железы, следствием чего становится прогрессирующее заболевание. При

этом спектр проявлений дефекта T-reg клеток может варьировать от легких аллергических или аутоиммунных заболеваний до летальных нарушений иммунной регуляции. Так, мутация IL-2R α /STAT5b и CTLA4/LRBA нарушает гомеостаз сигнального пути IL-2R-STAT5 и, соответственно, функцию T-reg клеток. Как известно, рецептор IL-2 состоит из трех субъединиц: α (CD25), β (CD122) и γ (CD132), из которых CD25 связывает IL-2 и конститутивно экспрессируется в большом количестве T-reg клетками. При его дефиците нарушается супрессорная функция и метаболическая активность последних за счет дефектной продукции ими IL-10, а также неспособности связывать и/или снижения чувствительности CD25-дефицитных T-reg клеток к IL-2 [102]. Это приводит к развитию как аутоиммунных нарушений (алопеция, сахарный диабет, тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.): хронической экземы, энтеропатии, лимфопролиферации, так и иммунодефицита с рецидивирующими инфекциями, вызванными в основном герпес-вирусами [103–105].

Установлено также, что у детей с сочетанием БА и СД1 отмечается повышение спонтанной продукции *INF- γ* , *TNF- α* и IL-10 мононуклеарами периферической крови (по сравнению с контрольной группой и пациентами с наличием только одного заболевания) [92]. При этом хорошо известно, что IL-10 действует непосредственно на Th2-клетки, а его особая функция заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, ингибировании активности Th2-иммунного ответа и Th17-опосредованных реакций [106, 107]. Сохранение высоких уровней провоспалительных цитокинов, несмотря на гиперсекрецию противовоспалительного (IL-10) у пациентов с сочетанием СД1 и БА [108] может свидетельствовать о дефиците регуляторных механизмов воспалительного ответа, его истощении и невозможности T-reg клеток дополнительно увеличивать выработку цитокинов [92]. Этот паттерн, характеризующийся «истощением» T-reg клеток, также может быть вызван дефектом ингибирования TCD4+, IL-10, полиморфизмом генов *HLA* и дефектами CTLA-4 в сочетании с триггерами окружающей среды. Следовательно, дефект подавляющего механизма IL-10 у пациентов с сочетанием СД1+БА может способствовать развитию/прогрессированию как atopических, так и аутоиммунных заболеваний [109].

Ряд авторов показали, что у пациентов с сочетанием СД1+БА T-reg и Th-17 могут дифференцироваться независимо от Th1 и Th2-клеток [110, 111]. В то же время экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных установили, что у мышей модели NOD может отмечаться усиление Th2-опосредованных реакций и развитие

экспериментальной аллергической астмы через активацию CD1d-зависимых NK-клеток, следствием чего является эозинофилия в крови и развитие аллергического воспаления. Это свидетельствует о том, что аутоиммунный СД1 через активацию соответствующих цитокинов может усиливать Th2-опосредованный иммунный ответ, лежащий в основе развития БА [112]. У мышей с нокаутом гена, кодирующего молекулу IL-4, могут нарушаться и цитотоксические реакции, опосредуемые Th1-лимфоцитами. Вместе с тем нокаут гена *INF- γ* у мышей линии NOD не предотвращает возникновения диабета [116, 113]. Кроме того, ряд исследований выявили особую популяцию лимфоидных клеток ILC (Helper innate), играющих фундаментальную роль в раннем иммунном ответе. Таким образом ILC2 участвуют в аллергических реакциях, активируя Th2-ответ, что способствует увеличению количества T-reg клеток, продуцирующих IL-10, а IL-С1, инициирующий синтез *INF- γ* , по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе воспаления при аутоиммунных заболеваниях, включая СД1 [9].

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ СД1+БА НА КОНТРОЛЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании Т. Hörtenhuber и соавт. [114], основанном на регистре DPV (немецко-австрийская инициатива — Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) и включавшем 51 926 пациентов с СД1 младше 20 лет, изучалась распространенность БА у молодых пациентов с СД1 в Австрии и Германии, а также ее влияние на их метаболический контроль. Среди всех включенных в исследование пациентов сочетание СД1 и БА имели 1755 (3,4%). При этом такие пациенты чаще относились к мужскому полу (61% против 52%, $p < 0,01$) и имели сниженный показатель стандартного отклонения роста (SDS) ($-0,002 \pm 1,04$ против $0,085 \pm 1,02$, $p < 0,01$), а также повышенный индекс массы тела (ИМТ) — SDS ($0,31 \pm 0,89$ против $0,28 \pm 0,89$, $p = 0,04$). При этом авторы продемонстрировали, что пациенты с сочетанием СД1+БА требовали для контроля СД1 более высоких доз инсулина ($0,88 \pm 0,3$ против $0,84 \pm 0,3$ ЕД/кг, $p < 0,01$ соответственно), а также испытывали более тяжелую гипогликемию ($4,5$ [4,2; 4,8] против $3,2$ [3,2; 3,3] событий/100 человек в год, $p < 0,01$). Уровень гликозилированного гемоглобина А1с (HbA1c) у пациентов с СД1 не различался между больными с БА и без нее. Однако различия были выявлены в зависимости от получаемой пациентами с БА терапии (кортикостероиды против антагонистов лейкотриеновых рецепторов, кортикостероиды против симпатомиметиков). Так, у лиц, принимавших симпатомиметики, были более высокие результаты значения HbA1c по сравне-

нию с группой, принимавшей другие препараты. Авторы предположили противовоспалительный эффект противоастматического лечения, подчеркнув сложную взаимосвязь между функцией легких, индексом массы тела и гликемическим контролем у детей с СД1. Высокая потребность в инсулине, по их мнению, может быть объяснена дополнительным стрессом, меньшей физической активностью и, следовательно, несколько более высокой резистентностью к инсулину, вызванной воспалением, которое может быть связано как с БА, так и/или лекарственными препаратами, прежде всего ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и β_2 -агонистами. Вместе с тем не было обнаружено влияния лекарств от астмы на метаболический контроль СД1 или индекс массы тела [114]. По мнению J. Metsälä и соавт. [115], использование некоторых антиастматических препаратов (ИГКС, β_2 -агонисты) может быть потенциально связано с риском развития СД1, относительной рефрактерностью пациентов с СД1 к БА в связи с повышением у них уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [34].

В исследовании F. Ahmadizar и соавт. [116], основанном на Голландской системе регистрации пациентов PHARMO и включавшем детей и подростков в возрасте до 19 лет, которые получили как минимум 2 назначения инсулина в период с 1999 по 2009 год (основная группа, $n=915$), изучалось использование лекарств от астмы и возникновение обострений БА в течение 5 лет до и после начала СД1 (контрольная группа — 3590 пациентов того же возраста и пола). Как показал проведенный анализ, 5-летняя распространенность использования лекарств от астмы среди пациентов с СД1 после его дебюта была значительно выше, чем в контрольной группе (23,2% против 18,3% соответственно). Статистически значимой разницы между группами в использовании конкретных лекарств от астмы не наблюдалось, за исключением м-холинолитиков короткого действия, которые значительно чаще использовались в группе детей с сочетанием СД1+БА по сравнению с контрольной группой (5,5 и 0,62% соответственно). Следовательно, как считают авторы, СД1 связан со статистически значимо более высоким применением противоастматических препаратов после начала сахарного диабета 1-го типа, особенно в первый год после дебюта заболевания [116]. При этом у детей с СД1 и пролеченной БА отмечалось значительно меньше эпизодов гипогликемии и лучший гликемический контроль по сравнению с детьми только с СД1. Возможно, считают авторы, препараты, используемые для лечения БА, в частности, β_2 -агонисты, обладают терапевтическим потенциалом в отношении уменьшения гипогликемии и содействуют улучшению гликемического контроля [116].

Авторами были собраны данные о 226 детях, из которых 27 (12%) лечились от БА. Только 11 (из 27) детей принимали назначенные им ингаляционные глюкокортикостероиды. Но все дети принимали β_2 -агонисты не реже одного раза в неделю. При этом частота гипогликемии у детей с СД1 и пролеченной БА снизилась на 20%. Из детей с СД1 и пролеченной БА 52% сообщили об эпизоде гипогликемии в предыдущие три месяца по сравнению с 72% детей, у которых был только сахарный диабет 1-го типа. Не было различий в доле детей, страдающих ночной или тяжелой гипогликемией. Хотя и незначительно, но у детей с сочетанием БА+СД1 был лучший общий контроль по сравнению с детьми только с СД1 (HbA1c — 8,8%, HbA1c — 9,3% соответственно). T.D. Wu и соавт. [117], M.H. Black и соавт. [44] также выявили корреляцию между СД1 и БА, продемонстрировав более высокий уровень бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, а также установили связь между сопутствующей БА и плохим гликемическим контролем у пациентов с СД1 (HbA1c: астма + СД1: $7,77 \pm 0,26\%$ ($61,4 \pm 2,0$ ммоль/моль) против только СД1: $7,49 \pm 0,2\%$ ($58,4 \pm 1,5$ ммоль/моль), $p=0,034$), уровнем HbA1c и обострением БА у пациентов, особенно если БА не лечилась, т.е. пациент не получал базисной терапии [44]. Аналогичные данные о более высокой распространенности БА у детей с СД1 и плохим гликемическим контролем, влияющим на течение БА, были показаны в исследовании Y.T. Hsiao и соавт. [43] и H. Villa-Nova и соавт. [46]. В работе G. Yang и соавт. [78] также сообщалось об отрицательной связи между HbA1c и обострением БА у 47 606 взрослых пациентов в Великобритании. Было также установлено, что, возможно, эти два заболевания могут влиять на скорость достижения контроля друг друга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные эпидемиологические исследования показывают, что связь между сахарным диабетом 1-го типа и бронхиальной астмой намного глубже и сложнее, чем существовавшая парадигма Th1/Th2, а аллергические и аутоиммунные заболевания являются коморбидной патологией, тесно взаимосвязаны, оказывают влияние на дебют, последовательность возникновения клинических симптомов, характер контроля и особенность терапии друг друга. Научные данные свидетельствуют о существовании общей сложной полигенной основы формирования СД1 и БА. При этом, возможно, именно генетические различия, полученные при изучении пациентов с сочетанием БА+СД1, могут иметь решающее значение во взаимоотношениях сахарного диабета 1-го типа и бронхиальной астмы. Но исследования в этом направлении также должны быть продолжены.

Современное представление о потенциальных патогенетических и иммунологических триггерах, играющих решающую роль в дебюте, течении и терапии сочетания БА+СД1, можно представить в виде тройственного взаимоотношения *генетических факторов окружающей среды и уникального цитокинового профиля* у данных пациентов. Многофакторную связь в настоящее время следует рассматривать как двунаправленную по своей природе, учитывая, что каждый элемент этой системы влияет на другие без четкого последовательного порядка возникновения. При этом в основе патогенеза сочетанной патологии (СД1+БА) лежит *иммунная дисрегуляция с цитокиновым дисбалансом* (снижение количества и истощение резервных возможностей *T-reg* клеток, а также *дефект подавляющего механизма IL-10*) следствием чего является появление/усиление воспалительного процесса, разбалансировка механизмов аутоиммунитета, что сопровождается еще большим нарушением иммунного гомеостаза и формированием/прогрессированием симптомов как БА, так и СД1.

Именно поэтому врачи клинической практики должны знать о возможном сосуществовании аутоиммунных и атопических/аллергических заболеваний (БА+СД1), их сложном взаимном влиянии на дебют друг друга, общих патогенетических механизмах временной связи, влиянии на течение и характер контроля, а также особенностях терапии для улучшения ведения пациентов, повышения их качества жизни и формирования благоприятного прогноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Chiara Mameli, Michele Ghezzi, Alessandra Mari, Giulia Cammi, Maddalena Macedoni, Francesca Chiara Redaelli, Valeria Calcaterra, Gianvincenzo Zuccotti, Enza D'Auria. The Diabetic Lung: Insights into Pulmonary Changes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 2021;11(2):69. DOI: 10.3390/metabo11020069.
- Бронхиальная астма. Версия: Клинические рекомендации РФ. 2021.
- Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy. 2021.
- Shyamali C. Dharmage, Jennifer L. Perret, Adnan Custovic. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
- Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-Derived Proteins for the Treatment of Allergies and Autoimmune Diseases. *Front. Microbiol*. 2017.
- Castagnoli R., Licari A., Manti S., Chiappini E., Marseglia G.L. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2020;31:17–19.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
- Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. 2022.
- Enza D. Auria, Martina Minutoli, Alessandra Colombo, Marco Ugo Andrea Sartorio, Fiammetta Zunica, Gianvincenzo Zuccotti, Vassilios Lougaris. Allergy and autoimmunity in children: non-mutually exclusive diseases. A narrative review *Front Pediatr*. 2023;11:1239365. DOI: 10.3389/fped.2023.1239365.
- Ziqi Tao, Aimin Shi, Jing Zhao. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181–5. DOI: 10.1007/s12013-015-0598-4.
- Irina Kononenko, Olga M. Smirnova, Aleksandr Y. Mayorov, Marina Shestakova. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):329–339. DOI: 10.14341/DM12405.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Лаптев Д.Н., Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):392–402.
- Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Fard H.H., Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Heal. Promot. Perspect*. 2020;10:98–115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18.

14. Xia Y., Xie Z., Huang G., Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2019;35:e3075. DOI:10.1002/dmrr.3075.
15. Sgrazutti L., Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5757. DOI: 10.3390/ijms22115757.
16. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., Hiemisch A., Prenzel F., Zachariae S., Ceglarek U., Thiery J., Kiess W. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16:493–503.
17. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.029.
18. Knip M., Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):105. DOI: 10.1007/s11892-017-0933-9.
19. Manali Mukherjee, Parameswaran Nair. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428–447. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.428.
20. Овсянников Д., Петряйкина Е., Халед М., Застрожин М., Карасев А., Бузина Н. Эпидемиология и иммунопатогенез бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. *Врач.* 2014;25(2):53–55.
21. Kidd P. Th1/Th2 Balance: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003;8(3):223–46.
22. Azar S.T., Tamim H., Beyhum H.N., Habbal M.Z., Al-mawi W.Y. Type I (insulin- dependent) diabetes is a Th1-and Th2-mediated autoimmune disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(3):306–10. DOI: 10.1128/CDLI.6.3.306-310.
23. Tanaka T., Hu-Li J., Seder R. A., Groth B., Paul W.E. Interleukin 4 suppresses interleukin 2 and interferon- γ production by naive T cells stimulated by accessory cell-dependent receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:5914–5918.
24. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:781–783.
25. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153:19–30.
26. Marianna Rachmiel, Olga Bloch, Tzvi Bistrizter, Naomi Weintrob, Regina Ofan, Nira Kor-en-Morag, Micha J Rapoport TH1/TH2 cytokine balance in patient with both type 1 diabetes mellitus and asthma *Cytokine.* 2006;34(3-4):170–6. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.012.
27. Patterson C.C., Gyürüs E., Rosenbauer J., Cinek O., Neu A., Schober E., Parslow R.C., Joner G., Svensson J., Castell C., Bingley P.J., Schoenle E., Jarosz-Chobot P., Urbonaité B., Rothe U., Krzysnik C., Ionescu-Tirgoviste C., Weets I., Kocova M., Stipancic G., Samardzic M., de Beaufort C.E., Green A., Dahlquist G.G., Soltész G. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012;55(8):2142–7. DOI: 10.1007/s00125-012-2571-8.
28. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy.* 2002.
29. Mattila P.S., Tarkkanen J., Saxen H., Pitkäniemi J., Karvonen M., Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865–868.
30. Taleb N., Bou Khalil P., Zantout M.S., Zalloua P., Azar S.T. Prevalence of asthmatic symptoms in Lebanese patients with type 1 diabetes and their unaffected siblings compared to age-matched controls. *Acta Diabetol.* 2010;47(Suppl 1):13–8. DOI: 10.1007/s00592-009-0108-5.
31. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., Schober E., Waldhoer T., Weets I., Rooman R., Gorus F. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20. A multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373:2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
32. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32:254–255. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01311.x.
33. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петряйкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. *Педиатрия.* 2013; 92(3):121–6.
34. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2005;100(1):121–5.
35. Кузьменко Л., Оболадзе Т., Халед М., Рыбкина И., Горяева И., Парсегова Т., Петряйкина Е. Астматический статус у подростка с сахарным диабе-

- том типа 1: клинико-морфологические параллели. *Врач.* 2015;2:78–80.
36. Maria Angela Tosca, Michela Silòvestri, Giuseppe D'Annunzio, Renata Lorini, Giovanni Arturo Rossi, Giorgio Ciprandi. May T1 diabetes mellitus protect from asthma? *Allergol. Immunopathol.* 2013;41(5):288–91. DOI: 10.1016/j.aller.2012.10.009.
 37. Cardwell C.R., Shields M.D., Carson D.J., Patterson C.C. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2568–74. DOI: 0.2337/diacare.26.9.2568.
 38. Mirghani H.O., Alhazmi K., Alghamdi S., Alraddadi M. The Cross-Talk between Atopic Dermatitis and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(3):e13750. DOI: 10.7759/cureus.13750.
 39. Krischer J.P., Cuthbertson D., Couluris M., Knip M., Virtanen S.M. Association of diabetes-related autoantibodies with the incidence of asthma, eczema and allergic rhinitis in the TRIGR randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2020;63(9):1796–1807. DOI: 10.1007/s00125-020-05188-3.
 40. Pusch E., Renz H., Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity. *Allergol. J. Int.* 2018;27:79–96. DOI: 10.1007/s40629-018-0056-0.
 41. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019;491:110434. DOI: 10.1016/j.mce.2019.04.014.
 42. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021;182:53–64. DOI: 10.1159/000508330.
 43. Hsiao Y.-T., Cheng W.-C., Liao W.-C., Lin C.-L., Shen T.-C., Chen W.-C., Chen C.-H., Kao C.-H. Type 1 Diabetes and Increased Risk of Subsequent Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1466. DOI:10.1097/md.0000000000001466.
 44. Black M.H., Anderson A., Bell R.A., Dabelea D., Pihoker C., Saydah S., Seid M., Standiford D.A., Waitzfelder B., Marcovina S.M., Jean M Lawrence. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics.* 2011;128. DOI: 10.1542/peds.2010-3636.
 45. Sabine Klamt, Mandy Vogel, Thomas M. Kapellen, Andreas Hiemisch, Freerk Prenzel, Silke Zachariae, Uta Ceglarek, Joachim Thiery, Wieland Kiess. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(7):493–503. DOI: 10.1111/pedi.12298.
 46. Villa-Nova H., Spinola-Castro A.M., Garcia F.E., Solé D. Prevalence of allergic diseases and/or allergic sensitisation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):157–61. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.009.
 47. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):781–783. DOI: 10.1067/mai.2001.119557.
 48. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet.* 2001;24;357(9256):607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04067-8.
 49. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax.* 2000;55:2–10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl1.s2.
 50. Pfeifferle P.I., Keber C.U., Cohen R.M., Garn H. The Hygiene Hypothesis — Learning From but Not Living in the Past. *Front. Immunol.* 2021;16(12):635935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635935.
 51. Cardwell C.R., Carson D.J., Yarnell J., Shields M.D., Patterson C.C. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: A population-based case-control study. *Pediatr. Diabetes.* 2008;9:191–196. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x.
 52. Heikkinen S.M.M., Pitkäniemi J.M., Kilpeläinen M.L., Koskenvuo M.J. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013;10:375–377. DOI: 10.1177/1479164112474907.
 53. Van Crevel R., van de Vijver S., Moore D.A.J. The global diabetes epidemic: What does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:457–468. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
 54. Stiemsma L., Reynolds L., Turvey S., Finlay B. The hygiene hypothesis: Current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther.* 2015;27:4:143–57. DOI: 10.2147/ITT.S6152.
 55. Pulendran B., Tang H., Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol.* 2010;11(8):647–55. DOI: 10.1038/ni.1894.
 56. Eissa M.M., Mostafa D.K., Ghazy A.A., El Azzouni M.Z., Boulous L.M., Younis L.K. Anti-Arthritic Activity of Schistosoma mansoni and Trichinella spiralis Derived-Antigens in Adjuvant Arthritis in Rats: Role of FOXP3+ Treg Cells. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0165916. DOI: 10.1371/journal.pone.0165916.
 57. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17:592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
 58. Aleksandar D. Kostic, Dirk Gevers, Heli Siljander, Tommi Vatanen, Tuulia Hyötyläinen, Anu-Maarja

- Hämäläinen, Aleksandr Peet, Vallo Tillmann, Päivi Pöhö, Ismo Mattila, Harri Lähdesmäki, Eric A Franzosa, Outi Vaarala, Marcus de Goffau, Hermie Harm- sen, Jorma Ilonen, Suvi M Virtanen, Clary B Clish, Matej Orešič, Curtis Huttenhower, Mikael Knip. DIABIMMUNE Study Group; Ramnik J Xavier. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
59. Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl. Res*. 2017;179:60–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
60. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holo- biont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110–130. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
61. Kim C. B cell-helping functions of gut microbial metabolites. *Microb Cell*. 2016;3(10):529–531. DOI: 10.15698/mic2016.10.536.
62. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Me- tabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–14. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.001.
63. Han H., Li Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T., Yin Y. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
64. Eliana Mariño, James L. Richards, Keiran H. McLe- od, Dragana Stanley, Yu Anne Yap, Jacinta Knight, Craig McKenzie, Jan Kranich, Ana Carolina Oliveira, Fernando J. Rossello, Balasubramanian Krishna- murthy, Christian M. Nefzger, Laurence Macia, Ali- son Thorburn, Alan G. Baxter, Grant Morahan, Lee H. Wong, Jose M. Polo, Robert J. Moore, Trevor J. Lockett, Julie M. Clarke, David L. Topping, Leonard C. Harrison, Charles R. Mackay. Gut microbial me- tabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol*. 2017;18(5):552–562. DOI: 10.1038/ni.3713.
65. Aurélien Trompette, Eva S. Gollwitzer, Koshika Yada- va, Anke K. Sichelstiel, Norbert Sprenger, Catherine Ngom-Bru, Carine Blanchard, Tobias Junt, Laurent P. Nicod, Nicola L. Harris, Benjamin J. Marsland. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med*. 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444.
66. Liu J., Zhang X., Cheng Y., Cao X. Dendritic cell mi- gration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(11):2461–71. DOI: 10.1038/s41423- 021-00726-4.
67. Harbige J., Eichmann M., Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun*. 2017;84:12–20. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.08.001.
68. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in im- munity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
69. Penders J., Gerhold K., Thijs C., Zimmermann K., Wahn U., Lau S. et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sib- ling and birth mode effects by the gut microbio- ta. *Gut Microbes*. 2014;5(2):239–44. DOI: 10.4161/ gmic.27905.
70. Metsala J., Lundqvist A., Virta L.J., Kaila M., Gissler M., Virtanen S.M., Nevalainen J. The associa- tion between asthma and type 1 diabetes: A paed- iatric case-cohort study in Finland, years 1981–2009. *Int. J. Epidemiol*. 2018;47:409–416. DOI: 10.1093/ije/ dyx245.
71. Awad I. Smew, Cecilia Lundholm, Lars Sävendahl, Paul Lichtenstein, Catarina Almqvist. Familial Coag- gregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Chil- dren. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0834.
72. Yun H.D., Knoebel E., Fenta Y., Gabriel S.E., Leib- son C.L., Loftus E.V. Jr., Roger V., Yawn B.P., Li B., Juhn Y.J. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):953–60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.05.020.
73. Zeng R., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Xu C., Wang J., Dong L. Type 1 diabetes and asthma: a systema- tic review and meta-analysis of observational stu- dies. *Endocrine*. 2022;75(3):709–717. DOI: 10.1007/ s12020-021-02973-x.
74. Junyang Xie, Gui Chen, Tianhao Liang, Ang Li, Weixing Liu, Yiyang Wang, Xiaofen Wang, Xiaoxu- an Kuang, DeMin Han, Wenjing Liao, Lijuan Song, Xiaowen Zhang. Childhood asthma and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis and bidirec- tional Mendelian randomization study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(9):e13858. DOI: 10.1111/ pai.13858.
75. Fsadni P., Fsadni C., Fava S., Montefort S. Corre- lation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC) *Clin Respir J*. 2012;6(1):18–25. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00239.x.
76. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Björkstén B., Burr M. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjuncti- vitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Pediatr. Allergy Immunol*. 1997.
77. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J. Asthma and allergic symptoms and type 1 diabetes-rela- ted autoantibodies in 2.5-yr-old children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):604–10. DOI: 10.1111/j.1399- 5448.2011.00758.x.

78. Ge Yang, Yueh-Ying Han, Erick Forno, Qi Yan, Franziska Rosser, Wei Chen, Juan C Celedón. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3409–3415.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.
79. Zalloua P.A., Abchee A., Shbaklo H., Zreik T.G., Terwedow H., Halaby G., Azar S.T. Patients with early onset of type 1 diabetes have significantly higher GG genotype at position 49 of the CTLA4 gene. *Hum. Immunol.* 2004;65:719–724. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.04.007.
80. Gao J., Lin Y., Qiu C., Liu Y., Ma Y., Liu Y. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin. Med. J.* 2003;116:1078–1082.
81. Barrett J.C., Clayton D., Concannon P., Akolkar B., Cooper J.D., Erlich H.A., Julier C., Morahan G., Nerup J., Nierras C. et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes HHS Public Access Author manuscript. *Nat. Genet.* 2009;41:703–707. DOI: 10.1038/ng.381.
82. Bjørnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P.R., Akselsen H.E., Gervin K., Carlsen K.C.L., Carlsen K.H., Undlien D E. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun.* 2009;10:181–187. *Genes Immun.* 2009;10(2):181–7. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
83. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W.O.C.M. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1211–1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
84. Mirkka T. Heinonen, Antti-Pekka Laine, Cilla Söderhäll, Olena Gruziova, Sini Rautio, Erik Melén, Göran Pershagen, Harri J. Lähdesmäki, Mikael Knip, Jorma Ilonen, Tiina A. Henttinen, Juha Kere, Riitta Lahesmaa; Finnish Pediatric Diabetes Registry. GIMAP GTPase Family Genes: Potential Modifiers in Autoimmune Diabetes, Asthma, and Allergy. *J. Immunol.* 2015;194:5885–5894. DOI: 10.4049/jimmunol.1500016.
85. Sudipta Das, Marina Miller, David H. Broide. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases *Adv Immunol.* 2017;135:1–52. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.06.001. Epub 2017 Jul 19.
86. Pakala S.V., Kurrer M.D., Katz J.D. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 1997;186:299–306.
87. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2016;63:1–25. DOI: 10.1556/030.63.2016.1.1.
88. Tian J., Lehmann P.V., Kaufman D.L. Determinant spreading of T helper cell 2 (Th2) responses to pancreatic islet autoantigens. *J Exp Med.* 1997;186:2039–2043. *J Exp Med.* 1997;186(12):2039–43. DOI: 10.1084/jem.186.12.2039.
89. Flodstrom M., Eizirik D.L. Interferon gamma-induced interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression in rodent and human islet cells precedes nitric oxide production. *Endocrinology.* 1997;138:2747–2753. DOI: 10.1210/endo.138.7.5286.
90. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205.
91. Rachmiel M., Bloch O., Shaul A.A., Ben-Yehudah G., Bistrizter Z., Weintrob N., Ofan R., Rapoport M.J. Young patients with both type 1 diabetes mellitus and asthma have a unique IL-12 and IL-18 secretory pattern. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12:596–603. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00751.x.
92. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.015.
93. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:649. DOI: 10.3390/ijms20030649.
94. Joseph W. Dean, Leeana D. Peters, Christopher A. Fuhrman, Howard R. Seay, Amanda L. Posgai, Scott E. Stimpson, Maigan A. Brusko, Daniel J. Perry, Wen-I Yeh, Brittney N. Newby, Michael J. Haller, Andrew B. Muir, Mark A. Atkinson, Clayton E. Mathews, Todd M. Brusko. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102417.
95. Dean J.W., Peters L.D., Fuhrman C.A., Seay H.R., Posgai A.L., Stimpson S.E., Brusko M.A., Perry D.J., Yeh W.-I., Newby B.N. et al. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417.
96. Lio C.W., Hsieh C.S. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):213–219. DOI: 10.1016/j.coi.2010.11.010.
97. Fayhan J. Alroqi, Talal A. Chatila. T Regulatory Cell Biology in Health and Disease *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):27. DOI: 10.1007/s11882-016-0606-9.
98. Marina I. Garín, Chung-Ching Chu, Dela Golshayan, Eva Cernuda-Morollón, Robin Wait, Robert I. Lechler. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by

- CD4+CD25+ T cells. *Blood*. 2007;109(5):2058–2065. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016451.
99. Pushpa Pandiyan, Lixin Zheng, Satoru Ishihara, Jennifer Reed, Michael J Lenardo. CD4+CD25+ Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1353–1362. DOI: 10.1038/ni1536.
 100. Yeonseok Chung, Shinya Tanaka, Fuliang Chu, Roza I. Nurieva, Gustavo J. Martinez, Seema Rawal, Yi-Hong Wang, Hoyong Lim, Joseph M. Reynolds, Xiao-hui Zhou, Hui-min Fan, Zhong-ming Liu, Sattva S Neelapu, Chen Dong. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*. 2011;17(8):983–988.
 101. Vudattu N.K., Herold K.C. Delayed anti-CD3 therapy in a mouse heart transplant model induced tolerance and long-term survival of allograft: achieving tolerance. *Immunotherapy*. 2013;5(11):1173–1176. DOI: 10.2217/imt.13.113.
 102. Barron L. et al. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T cells. *J Immunol*. 2010;185(11):6426–6430.
 103. Goudy K. et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013;146(3):248–261.
 104. Bezrodnik L. et al. Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):227–234.
 105. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2019;491:110434.
 106. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., Satitsuksanoa P., Akdis M., van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*. 2021;76(9):2699–715. DOI: 10.1111/all.14763.
 107. Catalán D., Mansilla M.A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillón J.C. et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol*. 2021;12:611795. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611795.
 108. Ouyang W., O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019;50:871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
 109. Saraiva M., Saraiva M., Vieira P., Vieira P., Vieira P., O'Garra A., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med*. 2020;217:1–19. DOI: 10.1084/jem.20190418.
 110. Bluestone J.A., Buckner J.H., Herold K.C., Immunotherapy: building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science*. 2021;373:510–516. DOI: 10.1126/science.abh1654.
 111. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin. Exp. Immunol*. 2008;153:19–30. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03679.x.
 112. Araujo L.M., Lefort J., Nahori M.A. et al. Exacerbated Th2-mediated airway inflammation and hyperresponsiveness in autoimmune diabetes-prone NOD mice: a critical role for CD1d-dependent NKT cells. *Eur J Immunol*. 2004;34(2):327–335. DOI: 10.1002/eji.200324151.
 113. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma. *J. Immunol*. 2003;170(11):5491–501. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5491.
 114. Thomas Hörtenhuber, Wieland Kiess, Elke Fröhlich-Reiterer, Klemens Raile, Rainer Stachow, Esther Bollow, Birgit Rami-Merhar, Reinhard W. Holl. Asthma in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: Frequency and metabolic control. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):727–732. DOI: 10.1111/pedi.12618.
 115. Johanna Metsälä, Annamari Lundqvist, Lauri J. Virta, Minna Kaila, Mika Gissler, Suvi M. Virtanen, Jaakko Nevalainen. Use of Antiasthmatic drugs and the risk of type 1 diabetes in children: a Nationwide case-cohort study. *Am J Epidemiol*. 2020;189(8):779–787. DOI: 10.1093/aje/kwaa002.
 116. Ahmadizar F., Souverein P.C., Arets H.G.M., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. Asthma related medication use and exacerbations in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1113–1121. DOI: 10.1002/ppul.23428.
 117. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.02.

REFERENCES

1. Chiara Marni, Michele Ghezzi, Alessandra Mari, Giulia Cammi, Maddalena Macedoni, Francesca Chiara Redaelli, Valeria Calcaterra, Gianvincenzo Zucconi, Enza D'Auria. The Diabetic Lung: Insights into Pulmonary Changes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 2021;11(2):69. DOI: 10.3390/metabo11020069.
2. Bronkhial'naya astma. [Bronchial asthma]. Versiya: Klinicheskiye rekomendatsii RF. 2021. (in Russian).
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy. 2021.
4. Shyamali C. Dharmage, Jennifer L. Perret, Adnan Custovic. Epidemiology of Asthma in Children and

- Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
5. Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-Derived Proteins for the Treatment of Allergies and Autoimmune Diseases. *Front. Microbiol.* 2017.
 6. Castagnoli R., Licari A., Manti S., Chiappini E., Marseglia G.L. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020;31:17–19.
 7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf.
 8. Sakharnyy diabet 1 tipa u detey. [Type 1 diabetes mellitus in children]. *Klinicheskiye rekomendatsii.* 2022. (in Russian).
 9. Enza D. Auria, Martina Minutoli, Alessandra Colombo, Marco Ugo Andrea Sartorio, Fiammetta Zunica, Gianvincenzo Zuccotti, Vassilios Lougaris. Allergy and autoimmunity in children: non-mutually exclusive diseases. A narrative review *Front Pediatr.* 2023;11:1239365. DOI: 10.3389/fped.2023.1239365.
 10. Ziqi Tao, Aimin Shi, Jing Zhao. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(1):181–5. DOI: 10.1007/s12013-015-0598-4.
 11. Irina Kononenko, Olga M. Smirnova, Aleksandr Y. Mayorov, Marina Shestakova. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):329–339. DOI: 10.14341/DM12405.
 12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Laptev D.N., Andrianova Ye.A., Shiryayeva T.Yu. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov po dannym Federal'nogo registra Rossiyskoy Federatsii: dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik za 2013–2016 gg. [Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal Register of the Russian Federation: dynamics of main epidemiological characteristics for 2013–2016]. *Sakharnyy diabet.* 2017;20(6):392–402. (in Russian).
 13. Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Fard H.H., Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Heal. Promot. Perspect.* 2020;10:98–115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18.
 14. Xia Y., Xie Z., Huang G., Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2019;35:e3075. DOI:10.1002/dmrr.3075.
 15. Sgrazzutti L., Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5757. DOI: 10.3390/ijms22115757.
 16. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., Hiemisch A., Prenzel F., Zachariae S., Ceglarek U., Thiery J., Kiess W. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16:493–503.
 17. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.029.
 18. Knip M., Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):105. DOI: 10.1007/s11892-017-0933-9.
 19. Manali Mukherjee, Parameswaran Nair. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428–447. DOI: 10.4168/air.2018.10.5.428.
 20. Ovsyannikov D., Petryaykina Ye., Khaled M., Zastrozhin M., Karasev A., Buzina N. Epidemiologiya i immunopatogenez bronkhial'noy astmy u detey i podrostkov s sakharnym diabetom tipa 1. [Epidemiology and immunopathogenesis of bronchial asthma in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *Vrach.* 2014;25(2):53–55. (in Russian).
 21. Kidd P. Th1/Th2 Balance: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003;8(3):223–46.
 22. Azar S.T., Tamim H., Beyhum H.N., Habbal M.Z., Al-mawi W.Y. Type I (insulin-dependent) diabetes is a Th1-and Th2-mediated autoimmune disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(3):306–10. DOI: 10.1128/CDLI.6.3.306-310.
 23. Tanaka T., Hu-Li J., Seder R. A., Groth B., Paul W.E. Interleukin 4 suppresses interleukin 2 and interferon- γ production by naive T cells stimulated by accessory cell-dependent receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:5914–5918.
 24. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:781–783.
 25. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153:19–30.
 26. Marianna Rachmiel, Olga Bloch, Tzvi Bistrizter, Naomi Weintrob, Regina Ofan, Nira Koren-Morag, Micha J Rapoport TH1/TH2 cytokine balance in patient with both type 1 diabetes mellitus and asthma *Cytokine.* 2006;34(3-4):170–6. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.012.

27. Patterson C.C., Gyürüs E., Rosenbauer J., Cinek O., Neu A., Schober E., Parslow R.C., Joner G., Svensson J., Castell C., Bingley P.J., Schoenle E., Jarosz-Chobot P., Urbonaitė B., Rothe U., Krzysnik C., Ionescu-Tirgoviste C., Weets I., Kocova M., Stipančić G., Samardžić M., de Beaufort C.E., Green A., Dahlquist G.G., Soltész G. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–7. DOI: 10.1007/s00125-012-2571-8.
28. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy*. 2002.
29. Mattila P.S., Tarkkanen J., Saxen H., Pitkänieniemi J., Karvonen M., Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865–868.
30. Taleb N., Bou Khalil P., Zantout M.S., Zalloua P., Azar S.T. Prevalence of asthmatic symptoms in Lebanese patients with type 1 diabetes and their unaffected siblings compared to age-matched controls. *Acta Diabetol*. 2010;47(Suppl 1):13–8. DOI: 10.1007/s00592-009-0108-5.
31. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., Schober E., Waldhoer T., Weets I., Rooman R., Gorus F. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20. A multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
32. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy*. 2002;32:254–255. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01311.x.
33. Ovsyannikov D.Yu., Khaled M., Petryaykina Ye.Ye. Bronkhial'naya astma i sakharnyy diabet u detey: slozhnyye vzaimootnosheniya. [Bronchial asthma and diabetes mellitus in children: complex relationships]. *Pediatriya*. 2013; 92(3):121–6. (in Russian).
34. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2005;100(1):121–5.
35. Kuz'menko L., Oboladze T., Khaled M., Rybkina I., Garyayeva I., Parsegova T., Petryaykina Ye. Astmaticheskimi status u podrostka s sakharnym diabetom tipa 1: kliniko-morfologicheskiye paralleli. [Asthmatic status in a teenager with type 1 diabetes mellitus: clinical and morphological parallels]. *Vrach*. 2015;2:78–80. (in Russian).
36. Maria Angela Tosca, Michela Silòvestri, Giuseppe D'Annunzio, Renata Lorini, Giovanni Arturo Rossi, Giorgio Ciprandi. May T1 diabetes mellitus protect from asthma? *Allergol. Immunopathol*. 2013;41(5):288–91. DOI: 10.1016/j.aller.2012.10.009.
37. Cardwell C.R., Shields M.D., Carson D.J., Patterson C.C. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2568–74. DOI: 0.2337/diabetes.26.9.2568.
38. Mirghani H.O., Alhazmi K., Alghamdi S., Alraddadi M. The Cross-Talk between Atopic Dermatitis and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(3):e13750. DOI: 10.7759/cureus.13750.
39. Krischer J.P., Cuthbertson D., Couluris M., Knip M., Virtanen S.M. Association of diabetes-related autoantibodies with the incidence of asthma, eczema and allergic rhinitis in the TRIGR randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2020;63(9):1796–1807. DOI: 10.1007/s00125-020-05188-3.
40. Pusch E., Renz H., Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity. *Allergol. J. Int*. 2018;27:79–96. DOI: 10.1007/s40629-018-0056-0.
41. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2019;491:110434. DOI: 10.1016/j.mce.2019.04.014.
42. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2021;182:53–64. DOI: 10.1159/000508330.
43. Hsiao Y.-T., Cheng W.-C., Liao W.-C., Lin C.-L., Shen T.-C., Chen W.-C., Chen C.-H., Kao C.-H. Type 1 Diabetes and Increased Risk of Subsequent Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1466. DOI:10.1097/md.0000000000001466.
44. Black M.H., Anderson A., Bell R.A., Dabelea D., Pihoker C., Saydah S., Seid M., Standiford D.A., Waitzfelder B., Marcovina S.M., Jean M Lawrence. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics*. 2011;128. DOI: 10.1542/peds.2010-3636.
45. Sabine Klamt, Mandy Vogel, Thomas M. Kapellen, Andreas Hiemisch, Freerk Prenzel, Silke Zachariae, Uta Ceglarek, Joachim Thiery, Wieland Kiess Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):493–503. DOI: 10.1111/pedi.12298.
46. Villa-Nova H., Spinola-Castro A.M., Garcia F.E., Solé D. Prevalence of allergic diseases and/or allergic sensitisation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Allergol Immunol*

- pathol (Madr). 2015;43(2):157–61. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.009.
47. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):781–783. doi.org/10.1067/mai.2001.119557.
 48. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet.* 2001;24;357(9256):607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04067-8.
 49. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax.* 2000;55:2–10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl1.s2.
 50. Pfefferle P.I., Keber C.U., Cohen R.M., Garn H. The Hygiene Hypothesis—Learning From but Not Living in the Past. *Front. Immunol.* 2021;16(12):635935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635935.
 51. Cardwell C.R., Carson D.J., Yarnell J., Shields M.D., Patterson C.C. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: A population-based case-control study. *Pediatr. Diabetes.* 2008;9:191–196. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x.
 52. Heikkinen S.M.M., Pitkaniemi J.M., Kilpeläinen M.L., Koskenvuo M.J. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013;10:375–377. DOI: 10.1177/1479164112474907.
 53. Van Crevel R., van de Vijver S., Moore D.A.J. The global diabetes epidemic: What does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:457–468. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
 54. Stiemsma L., Reynolds L., Turvey S., Finlay B. The hygiene hypothesis: Current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther.* 2015;27:4:143–57. DOI: 10.2147/ITT.S6152.
 55. Pulendran B., Tang H., Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol.* 2010;11(8):647–55. DOI: 10.1038/ni.1894.
 56. Eissa M.M., Mostafa D.K., Ghazy A.A., El Azzouni M.Z., Boulos L.M., Younis L.K. Anti-Arthritic Activity of Schistosoma mansoni and Trichinella spiralis Derived-Antigens in Adjuvant Arthritis in Rats: Role of FOXP3+ Treg Cells. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0165916. DOI: 10.1371/journal.pone.0165916.
 57. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17:592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
 58. Aleksandar D. Kostic, Dirk Gevers, Heli Siljander, Tommi Vatanen, Tuulia Hyötyläinen, Anu-Maaria Hämäläinen, Aleksandr Peet, Vallo Tillmann, Päivi Pöhö, Ismo Mattila, Harri Lähdesmäki, Eric A Fran-zosa, Outi Vaarala, Marcus de Goffau, Hermie Harm-sen, Jorma Ilonen, Suvi M Virtanen, Clary B Clish, Matej Orešič, Curtis Huttenhower, Mikael Knip. DIABIMMUNE Study Group; Ramnik J Xavier. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
 59. Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl. Res.* 2017;179:60–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
 60. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holo-biont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab.* 2017;26(1):110–130. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
 61. Kim C. B cell-helping functions of gut microbial metabolites. *Microb Cell.* 2016;3(10):529–531. DOI: 10.15698/mic2016.10.536.
 62. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202–14. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.001.
 63. Han H., Li Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T., Yin Y. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
 64. Eliana Mariño, James L. Richards, Keiran H. McLeod, Dragana Stanley, Yu Anne Yap, Jacinta Knight, Craig McKenzie, Jan Kranich, Ana Carolina Oliveira, Fernando J. Rossello, Balasubramanian Krishnamurthy, Christian M. Nefzger, Laurence Macia, Alison Thorburn, Alan G. Baxter, Grant Morahan, Lee H. Wong, Jose M. Polo, Robert J. Moore, Trevor J. Lockett, Julie M. Clarke, David L. Topping, Leonard C. Harrison, Charles R. Mackay. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol.* 2017;18(5):552–562. DOI: 10.1038/ni.3713.
 65. Aurélien Trompette, Eva S. Gollwitzer, Koshika Yada-va, Anke K. Sichelstiel, Norbert Sprenger, Catherine Ngom-Bru, Carine Blanchard, Tobias Junt, Laurent P. Nicod, Nicola L. Harris, Benjamin J. Marsland. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444.
 66. Liu J., Zhang X., Cheng Y., Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(11):2461–71. DOI: 10.1038/s41423-021-00726-4.
 67. Harbig J., Eichmann M., Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun.* 2017;84:12–20. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.08.001.

68. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation *Cell*. 2014;157(1):121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
69. Penders J., Gerhold K., Thijs C., Zimmermann K., Wahn U., Lau S. et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2014;5(2):239–44. DOI: 10.4161/gmic.27905.
70. Metsala J., Lundqvist A., Virta L.J., Kaila M., Gissler M., Virtanen S.M., Nevalainen J. The association between asthma and type 1 diabetes: A paediatric case-cohort study in Finland, years 1981–2009. *Int. J. Epidemiol.* 2018;47:409–416. DOI: 10.1093/ije/dyx245.
71. Awad I. Smew, Cecilia Lundholm, Lars Sävendahl, Paul Lichtenstein, Catarina Almqvist. Familial Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0834.
72. Yun H.D., Knoebel E., Fenta Y., Gabriel S.E., Leibson C.L., Loftus E.V. Jr., Roger V., Yawn B.P., Li B., Juhn Y.J. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):953–60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.05.020.
73. Zeng R., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Xu C., Wang J., Dong L. Type 1 diabetes and asthma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2022;75(3):709–717. DOI: 10.1007/s12020-021-02973-x.
74. Junyang Xie, Gui Chen, Tianhao Liang, Ang Li, Weixing Liu, Yiyang Wang, Xiaofen Wang, Xiaoxuan Kuang, DeMin Han, Wenjing Liao, Lijuan Song, Xiaowen Zhang. Childhood asthma and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis and bidirectional Mendelian randomization study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(9):e13858. DOI: 10.1111/pai.13858.
75. Fsadni P., Fsadni C., Fava S., Montefort S. Correlation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC) *Clin Respir J*. 2012;6(1):18–25. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00239.x.
76. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Björkstén B., Burr M. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Pediatr. Allergy Immunol*. 1997.
77. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J. Asthma and allergic symptoms and type 1 diabetes-related autoantibodies in 2.5-yr-old children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):604–10. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00758.x.
78. Ge Yang, Yueh-Ying Han, Erick Forno, Qi Yan, Franziska Rosser, Wei Chen, Juan C Celedón. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3409–3415.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.
79. Zalloua P.A., Abchee A., Shbaklo H., Zreik T.G., Terwedow H., Halaby G., Azar S.T. Patients with early onset of type 1 diabetes have significantly higher GG genotype at position 49 of the CTLA4 gene. *Hum. Immunol*. 2004;65:719–724. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.04.007.
80. Gao J., Lin Y., Qiu C., Liu Y., Ma Y., Liu Y. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin. Med. J*. 2003;116:1078–1082.
81. Barrett J.C., Clayton D., Concannon P., Akolkar B., Cooper J.D., Erlich H.A., Julier C., Morahan G., Nerup J., Nierras C. et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes HHS Public Access Author manuscript. *Nat. Genet*. 2009;41:703–707. DOI: 10.1038/ng.381.
82. Bjørnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P.R., Akselsen H.E., Gervin K., Carlsen K.C.L., Carlsen K.H., Undlien D.E. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun*. 2009;10:181–187. *Genes Immun*. 2009;10(2):181–7. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
83. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W.O.C.M. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:1211–1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
84. Mirkka T. Heinonen, Antti-Pekka Laine, Cilla Söderhäll, Olena Gruzieva, Sini Rautio, Erik Melén, Göran Pershagen, Harri J. Lähdesmäki, Mikael Knip, Jorma Ilonen, Tiina A. Henttinen, Juha Kere, Riitta Lahesmaa; Finnish Pediatric Diabetes Registry. GIMAP GTPase Family Genes: Potential Modifiers in Autoimmune Diabetes, Asthma, and Allergy. *J. Immunol*. 2015;194:5885–5894. DOI: 10.4049/jimmunol.1500016.
85. Sudipta Das, Marina Miller, David H. Broide. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases *Adv Immunol*. 2017;135:1–52. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.06.001. Epub 2017 Jul 19.
86. Pakala S.V., Kurrer M.D., Katz J.D. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 1997;186:299–306.
87. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 2016;63:1–25. DOI: 10.1556/030.63.2016.1.1.

88. Tian J., Lehmann P.V., Kaufman D.L. Determinant spreading of T helper cell 2 (Th2) responses to pancreatic islet autoantigens. *J Exp Med.* 1997;186:2039–2043. *J Exp Med.* 1997;186(12):2039–43. DOI: 10.1084/jem.186.12.2039.
89. Flodstrom M., Eizirik D.L. Interferon gamma-induced interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression in rodent and human islet cells precedes nitric oxide production. *Endocrinology.* 1997;138:2747–2753. DOI: 10.1210/endo.138.7.5286.
90. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205.
91. Rachmiel M., Bloch O., Shaul A.A., Ben-Yehudah G., Bistrizter Z., Weintrob N., Ofan R., Rapoport M.J. Young patients with both type 1 diabetes mellitus and asthma have a unique IL-12 and IL-18 secretory pattern. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12:596–603. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00751.x.
92. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.015.
93. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:649. DOI: 10.3390/ijms20030649.
94. Joseph W. Dean, Leeana D. Peters, Christopher A. Fuhrman, Howard R. Seay, Amanda L. Posgai, Scott E. Stimpson, Maigan A. Brusko, Daniel J. Perry, Wen-I Yeh, Brittney N. Newby, Michael J. Haller, Andrew B. Muir, Mark A. Atkinson, Clayton E. Mathews, Todd M. Brusko. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102417.
95. Dean J.W., Peters L.D., Fuhrman C.A., Seay H.R., Posgai A.L., Stimpson S.E., Brusko M.A., Perry D.J., Yeh W.-I., Newby B.N. et al. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417.
96. Lio C.W., Hsieh C.S. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):213–219. DOI: 10.1016/j.coi.2010.11.010.
97. Fayhan J. Alroqi, Talal A. Chatila. T Regulatory Cell Biology in Health and Disease *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):27. DOI: 10.1007/s11882-016-0606-9.
98. Marina I. Garín, Chung-Ching Chu, Dela Golshayan, Eva Cernuda-Morollón, Robin Wait, Robert I. Lechler. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood.* 2007;109(5):2058–2065. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016451.
99. Pushpa Pandiyan, Lixin Zheng, Satoru Ishihara, Jennifer Reed, Michael J Lenardo. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353–1362. DOI: 10.1038/ni1536.
100. Yeonseok Chung, Shinya Tanaka, Fuliang Chu, Roza I. Nurieva, Gustavo J. Martinez, Seema Rawal, Yi-Hong Wang, Hoyong Lim, Joseph M. Reynolds, Xiao-hui Zhou, Hui-min Fan, Zhong-ming Liu, Sattva S Neelapu, Chen Dong. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med.* 2011;17(8):983–988.
101. Vudattu N.K., Herold K.C. Delayed anti-CD3 therapy in a mouse heart transplant model induced tolerance and long-term survival of allograft: achieving tolerance. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1173–1176. DOI: 10.2217/imt.13.113.
102. Barron L. et al. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T cells. *J Immunol.* 2010;185(11):6426–6430.
103. Goudy K. et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013;146(3):248–261.
104. Bezrodnik L. et al. Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):227–234.
105. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019;491:110434.
106. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., Satitsuksanoa P., Akdis M., van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy.* 2021;76(9):2699–715. DOI: 10.1111/all.14763.
107. Catalán D., Mansilla M.A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillón J.C. et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol.* 2021;12:611795. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611795.
108. Ouyang W., O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 2019;50:871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
109. Saraiva M., Saraiva M., Vieira P., Vieira P., Vieira P., O'Garra A., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.* 2020;217:1–19. DOI: 10.1084/jem.20190418.
110. Bluestone J.A., Buckner J.H., Herold K.C., Immunotherapy: building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science.* 2021;373:510–516. DOI: 10.1126/science.abh1654.
111. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin. Exp. Immunol.* 2008;153:19–30. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03679.x.
112. Araujo L.M., Lefort J., Nahori M.A. et al. Exacerbated Th2-mediated airway inflammation and hyperresponsiveness in autoimmune diabetes-prone NOD mice: a critical role for CD1d-dependent NKT cells.

- Eur J Immunol. 2004;34(2):327–335. DOI: 10.1002/eji.200324151.
113. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma. *J. Immunol.* 2003;170(11):5491–501. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5491.
114. Thomas Hörtenhuber, Wieland Kiess, Elke Fröhlich-Reiterer, Klemens Raile, Rainer Stachow, Esther Bollow, Birgit Rami-Merhar, Reinhard W. Holl. Asthma in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: Frequency and metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):727–732. DOI: 10.1111/pedi.12618.
115. Johanna Metsälä, Annamari Lundqvist, Lauri J. Virta, Minna Kaila, Mika Gissler, Suvi M. Virtanen, Jaakko Nevalainen. Use of Antiasthmatic drugs and the risk of type 1 diabetes in children: a Nationwide case-cohort study. *Am J Epidemiol.* 2020;189(8):779–787. DOI: 10.1093/aje/kwaa002.
116. Ahmadizar F., Souverein P.C., Arets H.G.M., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. Asthma related medication use and exacerbations in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(11):1113–1121. DOI: 10.1002/ppul.23428.
117. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.02.

УДК 616-053.34/.36+613.953.11/.2+613.287.8+613.221
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.37.27.005

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВВЕДЕНИЮ ДОКОРМА НОВОРОЖДЕННЫМ И ДЕТЯМ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. КАК ПРАВИЛЬНО

© Светлана Евгеньевна Павлова, Александра Сергеевна Панченко,
Лариса Арзумановна Федорова, Анна Анатольевна Фоменко

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

Контактная информация:

Лариса Арзумановна Федорова — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии
ФП и ДПО. E-mail: arslarissa@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-762X> SPIN: 5474-0902

Для цитирования: Павлова С.Е., Панченко А.С., Федорова Л.А., Фоменко А.А. Современные подходы к введению докорма новорожденным и детям первого года жизни. Как правильно // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.37.27.005>

Поступила: 12.02.2024

Одобрена: 27.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. На протяжении последних десятилетий под эгидой Всемирной организации здравоохранения во всех странах мира ведется большая работа по поддержке грудного вскармливания среди медицинских учреждений и общественных организаций. Определена важность формирования доминанты лактации и оказания профессиональной помощи кормящей женщине. Данные мероприятия позволяют разрешить временные сложности и сохранить длительное грудное вскармливание. При наличии объективных причин для докорма ребенка назначение детских молочных смесей должно быть обоснованным и персонализированным.

Ключевые слова: новорожденные, грудное вскармливание, докорм, детские молочные смеси

MODERN APPROACHES TO THE INTRODUCTION OF SUPPLEMENTARY FEEDING TO NEWBORNS AND CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE. HOW RIGHT

© Svetlana E. Pavlova, Aleksandra S. Panchenko, Larisa A. Fedorova,
Anna A. Fomenko

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

Contact information:

Larisa A. Fedorova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Postgraduate Education. E-mail: arslarissa@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-762X> SPIN: 5474-0902

For citation: Pavlova SE, Panchenko AS, Fedorova LA, Fomenko AA. Modern approaches to the introduction of supplementary feeding to newborns and children of the first year of life. How right. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):67-73. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.37.27.005>

Received: 12.02.2024

Revised: 27.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Over the past decades, under the auspices of the World Health Organization, a lot of work has been done in all countries of the world to support breastfeeding among medical institutions and public organizations. The importance of the formation of a dominant lactation and the provision of professional assistance to a nursing woman is determined. These measures allow you to resolve temporary difficulties and maintain long-term breastfeeding. If there are objective reasons for additional feeding of the child, the appointment of infant formula should be justified and personalized.

Keywords: newborns, breastfeeding, supplementary feeding, infant formula

ВВЕДЕНИЕ

Проблема питания детей первого года жизни является особо актуальной в современной педиатрии [1, 2].

Увеличение распространенности грудного вскармливания (ГВ) — целевой индикатор показателей здоровья населения. Современная наука определяет грудное вскармливание самым важным постнатальным фактором долгосрочного метаболического программирования и фактором защиты от «болезней цивилизации» в дальнейшей жизни [3, 4]. Грудное молоко (ГМ) признано нормативным стандартом в детском питании [5, 6].

Сроки прикладывания к груди и тип вскармливания — ключевые аспекты в формировании здорового поколения в будущем. Задачей всех учреждений родовспоможения является оказание своевременной и профессиональной медицинской помощи матери и ребенку, а также поддержка грудного вскармливания, включающая организацию оптимального кормления новорожденных, которые не могут кормиться грудью [7].

Следует отметить, что в последние годы появились данные о не всегда обоснованном назначении детских молочных смесей (ДМС) в родовспомогательных учреждениях. Так, по данным зарубежных исследований, около половины новорожденных доношенных детей получали докорм в раннем неонатальном периоде. При этом более чем в половине случаев объективные медицинские показания для назначения докорма отсутствовали. Эти данные должны быть в центре внимания ввиду того, что назначение докорма, вне зависимости от объема смеси в первые 48 часов резко снижает готовность к грудному вскармливанию в последующем [8].

В России уже на этапе родильного дома также имеет место практика назначения ДМС здоровым новорожденным без четкого обоснования. Назначение ДМС в родовспомогательном учреждении следует рассматривать как часть лечебных мероприятий [9].

Определена связь раннего введения детских молочных смесей с риском развития инфекционных заболеваний, увеличения случаев пищевой аллергии [10, 11]. Вскармливание искусственными смесями увеличивает риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 1-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний [12–14].

Метаанализ Всемирной организации здравоохранения показал связь между грудным вскармливанием и низкой распространенностью избыточной массы тела (МТ) или ожирением в дальнейшей жизни. Возможно, один из механизмов данного протективного эффекта связан с потреблением белка и энергетическим метаболизмом, которые ниже у детей, получающих грудное молоко, по сравнению

с детьми, в питании которых используется коровье молоко [13, 14].

По результатам проведенных научных работ высказано предположение, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний запрограммировано в младенчестве, и возможной причиной развития патологии является отсутствие вскармливания ГМ на первом году жизни ребенка [13, 14].

Данные эпидемиологических научных исследований показали корреляцию между потреблением коровьего молока и заболеваемостью сахарным диабетом (СД) 1-го типа. В настоящее время высказывается мнение о том, что введение в питание детей детских молочных смесей в первые месяцы жизни ребенка является триггером, который может спровоцировать развитие СД 1-го типа [15, 16].

Назначение в родовспомогательных учреждениях докорма: в виде смесей на основе цельных белков коровьего молока увеличивает риск развития аллергии к данным белкам в 7 раз [17]. Установлено, что даже однократное применение смеси приводит к увеличению риска развития аллергии независимо от количества смеси [18].

В настоящее время имеются весьма убедительные доказательства о роли кишечной микробиоты в развитии пищевой аллергии. Кишечная микробиота участвует в формировании оральной толерантности. Измененная флора желудочно-кишечного тракта является одним из звеньев патогенеза пищевой аллергии. Имеется доказательная база в отношении того, что введение детских молочных смесей влияет на состав микробиоты кишечника ребенка. Результатом данного воздействия является уменьшение количества бифидо- и лактобактерий, необходимых для конкуренции с условно-патогенными микроорганизмами, для продукции короткоцепочечных жирных кислот и, что особенно важно, для стимуляции мукозального иммунитета [10, 19, 20].

Доказано влияние грудного вскармливания на формирование поведения и интеллекта ребенка. Описаны многочисленные механизмы данного влияния. Особо заслуживает внимания концепция ось «микробиота–кишечник–мозг» [21, 22].

Грудное вскармливание способствует оптимальному физическому и психологическому здоровью, повышает умственные, когнитивные способности ребенка [23, 24]. Известное масштабное проспективное исследование выявило прямую зависимость между продолжительностью грудного вскармливания в течение первого года жизни, речевым развитием и интеллектуальными способностями [23, 25].

Следует отметить, что не все матери после рождения могут приложить ребенка к груди, а также не все дети способны кормиться грудью.

В Российской Федерации абсолютным противопоказанием для кормления ребенка грудным молоком со стороны матери являются: ВИЧ-инфицирование, острые психические расстройства, особо опасные инфекции, открытая форма туберкулеза, носительство Т-лимфотропного вируса, лечение цитостатическими и радиоактивными препаратами. Наличие ряда врожденных метаболических болезней у детей являются абсолютными противопоказаниями к грудному вскармливанию [26, 27].

Важное значение для сохранения и поддержания лактации имеет информированность кормящей женщины о появлениях лактационных кризов. Известно, что лактационные кризы возникают через 3–4 недели после родов на 3–4-м и 7–8-м месяцах. Продолжительность лактационных кризов составляет 3–5 дней. Как правило, уже через 6–8 дней молока вырабатывается больше.

В этот период жизни рекомендуются частые прикладывания ребенка к груди, полноценный отдых, обильное теплое питье, контрастный душ на область молочных желез перед кормлением, легкий массаж молочной железы. Важен положительный настрой матери и ориентация всех членов семьи на поддержку грудного вскармливания, что поможет избежать необоснованного перевода ребенка на детские молочные смеси [26, 28].

ВВЕДЕНИЕ ДОКОРМА

В программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни даны четкие рекомендации по введению докорма новорожденным и детям на первом году жизни [26]. При введении докорма в неонатальном периоде врач в первую очередь должен ориентироваться на первоначальную убыль массы тела (МТ) ребенка, которая в норме не должна превышать 10% к третьим суткам [29].

Необходимо также учитывать причины патологической потери первоначальной МТ со стороны как матери, так и ребенка (например: гипогалактия, анатомические особенности молочной железы, явления дисфагии, синдром угнетения у новорожденного).

В протоколе Международной академии медицины грудного вскармливания подчеркивается, что предметом первого выбора докорма является сцеженное материнское молоко, донорское молоко и только в исключительных случаях — детские молочные смеси. При этом наиболее предпочтительны смеси на основе частичного гидролиза белка [30].

Установлено, что при необходимости введения докорма ребенку со 2–3-х суток жизни (потеря 5–6% МТ через 1 сут после рождения, 7–8% — через 2 суток) назначение докорма в количестве 10 мл не влияет на становление лактации [31]. При потере $\geq 10\%$ МТ количество докорма в кормление может составлять не менее 20 мл [32].

С 1 сентября 2021 г. вступили в действие новые санитарно-эпидемиологические правила и нормы СанПиН 3.3686-21, согласно которым для отсроченного кормления ребенка можно использовать сцеженное молоко его матери, не подвергая грудное молоко специальной обработке [33].

В 2014 г. в Научном центре здоровья детей Минздрава России был открыт первый в Российской Федерации (РФ) банк донорского грудного молока, а затем было открыто еще два банка грудного молока (в г. Уфе и в г. Челябинске) [33].

Еще одним негативным моментом раннего введения докорма является снижение распространенности и длительности грудного вскармливания. Систематический обзор и метаанализ 9 проспективных исследований, посвященных влиянию введения заменителей грудного молока новорожденным в период от 4 дней до 4 недель после родов, на результаты длительности ГВ, показал, что данная практика является статистически значимым фактором риска более короткой продолжительности грудного вскармливания [34].

Согласно Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни, основанием для введения докорма на первом месяце жизни служит недостаточная прибавка МТ (патологической является прибавка за первый месяц жизни менее 400 г). Дети, имеющие прибавки массы тела за первый месяц в интервале от 400 до 600 г, требуют индивидуального подхода. Это позволяет своевременно назначить мероприятия, направленные на стимуляцию лактации, и при необходимости ввести докорм детской молочной смесью [26, 35].

Для оценки и необходимой коррекции выполняемых мероприятий с использованием докорма служит нарастающая кривая МТ, ориентированная на стандартные шкалы роста. Контрольное взвешивание может проводиться как еженедельно, так и ежедневно, в зависимости от достижения оптимальных прибавок веса (при этом за норму следует считать прибавку 26–30 г/сут) [26, 36].

Ориентировочная нормальная недельная прибавка массы тела в первые 3 месяца жизни составляет 180–200 г/нед, в возрасте 3–6 месяцев — 120–130 г/нед [26]. Контрольные взвешивания не являются объективным признаком достаточности лактации и позволяют оценить только количество полученного ребенком грудного молока.

При выборе продукта для докорма необходимо учитывать степень морфофункциональной зрелости ребенка, особенности его физического развития, аллергологический анамнез, наличие функциональных нарушений [37]. Важным критерием правильного выбора адаптированной смеси является хорошая ее переносимость: отсутствие диспепсических расстройств и аллергических высыпаний.

Убедительных доказательств по преимуществам какого-либо из применяемых способов докорма ребенка, так же как и наличия рисков при их использовании, нет. Докорм ребенку может быть введен различными способами, как из бутылочки, так и из чашки/ложки. В каждом конкретном случае врач принимает решение в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка и предпочтений матери [26].

Необходимо стремиться к тому, чтобы докорм детской смесью был временным, назначался в ограниченном объеме, проводился на фоне стимуляции лактации и своевременно отменялся при наличии у ребенка стабильных (в течение нескольких дней) прибавок в массе тела не менее 20–30 г/сут [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание должны быть строго обоснованными и осуществляться только в тех случаях, когда необходимость введения смеси в рацион ребенка является объективной, а весь арсенал средств, направленных на стимуляцию лактации, оказался неэффективным. Ни одна, даже самая современная искусственная смесь не может служить полноценной заменой материнскому молоку [37].

Эффективной мерой поддержки лактации у матери и сохранения успешного грудного вскармливания в случае невозможности прикладывания к груди является кормление ребенка сцеженным материнским молоком. Использование сцеженного грудного молока без термической обработки позволяет максимально сохранить его биологическую ценность. Имеющиеся разработанные и утвержденные рекомендации по организации индивидуального банка грудного молока в детских медицинских учреждениях и в домашних условиях, безусловно, будут способствовать повышению распространенности грудного вскармливания в Российской Федерации [33]. Только совместная работа медицинских и общественных организаций позволит максимально реализовать программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни [38].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Автомонова Т.С., Зорина С.А., Петрова Н.В., Каган А.В., Кручина Т.К., Кручина М.К., Горелик К.Д., Романенко О.П., Башнина Е.Б., Грицинская В.Л., Гурова М.М., Новикова В.П., Богданова Н.М., Васильева И.В., Завьялова А.Н., Петренко Ю.В., Аleshina Е.И. и др. Питание здорового и больного ребенка. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
2. Лисовский О.В., Гостимский А.В., Лисица И.А., Завьялова А.Н., Карпатский И.В., Гавшук М.В., Гецко Н.В. Организация лечебного питания в медицинской организации. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
3. Гмошинская М.В. Разработка и оценка эффективности системы поддержки грудного вскармливания детей первого года жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2008.
4. Плаксина А.Н., Коток Е.А., Пономарева О.Ю. Оценка питания недоношенных детей по данным анкетирования родителей. Системная интеграция в здравоохранении. 2015;2:43–52.
5. Meek J.Y., Noble L. Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics. 2022;150(1):e2022057988. DOI: 10.1542/peds.2022-057988.
6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. и др. Недостаточность питания у детей на исключительно грудном вскармливании. Медицинский оппонент. 2022;4(20):21–27.
7. Березкина Е.Н., Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Сусанина А.М., Лисовский О.В. Характер вскармливания новорожденных в перинатальном центре. Трудности первых дней. Педиатр. 2020;11(4):5–13. DOI: 10.17816/PED1145-13.
8. Chantry C.J., Dewey K.G., Pearson J.M., et al. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. J. Pediatr. 2014;164(6):1339–1345, e1335. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.035.
9. Кораблева Н.Н., Плаксина А.Н., Амирова В.Р., Ковтун О.П., Украинцев С.Е. Использование детских молочных смесей в родовспомогательных уч-

- реждениях. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(4):346–349. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1930.
10. Грибакин С.Г., Боковская О.А., Давыдовская А.А. Питание ребенка и иммунитет: в погоне за идеалом. *Лечащий врач*. 2013;8:72–76.
 11. Pali-Scholl I., Renz H., Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood. *Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1012–1021.
 12. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., DeVine D., Trikalinos T., Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol. Assess (Full Rep.)*. 2007;153:1–186.
 13. World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Publication date. 2013.
 14. Давыдовская А.А., Грибакин С.Г., Гаранкина Т.И. Скрытые опасности при введении искусственной смеси в рацион ребенка: пути минимизации негативных воздействий. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(6):53–60.
 15. Schrezenmeir J., Jagla A. Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(2):176–190.
 16. Pereira P.F., Alfenas R.D., Araujo R.M. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):7–15.
 17. Galvin G.D., Kelly E., Galvin A.D. et al. Formula supplementation of breast-fed infants increases the incidence of cow's milk protein allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 3):88. DOI: 10.1186/2045-7022-5-s3-p88.
 18. Martorell A., Plaza A.M., Bone J., et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(2):46–53. DOI: 10.1157/13086746.
 19. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Степанова Т.Н., Грибакин С.Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):12–19.
 20. Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Влияние нутриентов на микробиоту кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(1):66–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75.
 21. Нетребенко О.К. Кишечная микробиота и мозг: обоюдное влияние и взаимодействие. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(6):134–140.
 22. Украинцев С.Е., Парамонова Н.С., Малёванная И.А. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(5):394–398. DOI: 10.15690/vsp.v17i5.1956.
 23. Урсова Р.И. Значение грудного молока для роста и развития младенца. *Альманах клинической медицины*. 2015;42:23–37. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-42-23-37.
 24. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Косарева А.А., Герман Н.В., Оробинская Я.В., Пупыкина В.В. Материнство и вскармливание ребенка: исторические аспекты и современная практика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;4:278–285. DOI: 10.26442/26586630.2022.4.201762.
 25. Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P., Guthrie L.B., Bellinger D.C., Taveras E.M., Gillman M.W., Oken E. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: Effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):836–44.
 26. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: б.и.; 2019.
 27. Рюмина И.И., Нароган М.В., Орловская И.В., Шарипова К.Р., Зубков В.В. Поддержание эффективной лактации и организация сцеживания грудного молока. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):85–92. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14007.
 28. Полянина Е.З. Трудности грудного вскармливания: пути решения проблемы. *Медицинский совет*. 2021;11:7–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-7-13.
 29. Clarke M., Savage G., Smith V., Daly D., Devane D., Gross M.M., Grylka-Baeschlin S., Healy P., Morano S., Nicoletti J., Begley C. Improving the organisation of maternal health service delivery and optimising childbirth by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care. 2015;16:542. DOI: 10.1186/s13063-015-1061-y.
 30. ABM Clinical Protocol #3: Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Revised 2017. *Breastfeeding medicine*. 2017;12(3).
 31. Flaherman V.J., Narayan N.R., Hartigan-O'Connor D. et al. The Effect of Early Limited Formula on Breastfeeding, Readmission, and Intestinal Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2018;196:84–90.
 32. Wambach K., Riordan J. *Breastfeeding and Human Lactation*. G. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2015.
 33. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Фисенко А.П. Организационные принципы создания индивидуального банка грудного молока в медицинских учреждениях и домашних условиях. М.: Деловая полиграфия; 2023.
 34. Pérez-Escamilla R., Hromi-Fiedler A., Rhodes E.C., Neves P.A.R., Vaz J., Vilar-Compte M., Segura-Pérez S., Nyhan K. Impact of prelacteal feeds and neonatal introduction of breast milk substitutes on breastfeeding outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2022;3:e13368. DOI: 10.1111/mcn.13368.
 35. Новикова В.П., Гурова М.М., Завьялова А.Н., Маталыгина О.А., Богданова Н.М., Яковлева М.Н., Турганова Е.А., Иванов Д.О. Навигатор по про-

дуктам питания детей раннего возраста. СПб.: СПбГПМУ; 2022.

36. Bloem M. The 2006 WHO child growth standards. *BMJ*. 2007;334(7596):705–6. DOI: 10.1136/bmj.39155.658843.
37. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Рославцева Е.А., Степанов А.А., Малютина Л.В. Современные подходы к введению докорма — осознанная необходимость. *Лечащий врач*. 2019;9:29–33. DOI: 10.26295/OS.2019.22.21.005.
38. Ладодо О.Б., Жданова С.И., Зубков В.В. и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы. *Общественное здоровье*. 2023;3(1):18–32.

REFERENCES

1. Simakhodskiy A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., Avtomonova T.S., Zorina S.A., Petrova N.V., Kagan A.V., Kruchina T.K., Kruchina M.K., Gorelik K.D., Romanenko O.P., Bashnina E.B., Gritsin'skaya V.L., Gurova M.M., Novikova V.P., Bogdanova N.M., Vasil'eva I.V., Zav'yalova A.N., Petrenko Yu.V., Aleshina E.I. i dr. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian).
2. Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V., Lisitsa I.A., Zav'yalova A.N., Karpatskiy I.V., Gavshchuk M.V., Getsko N.V. Organizatsiya lechebnogo pitaniya v meditsinskoj organizatsii. [Organization of medical nutrition in a medical organization]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2022. (in Russian).
3. Gmoshinskaya M.V. Razrabotka i otsenka effektivnosti sistemy podderzhki grudnogo vskarmivaniya detey pervogo goda zhizni. [Development and evaluation of the effectiveness of the breastfeeding support system for children in the first year of life]. *Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moskva*; 2008. (in Russian).
4. Plaksina A.N., Kotok E.A., Ponomareva O.Yu. Otsenka pitaniya nedonoshennykh detey po dannym anketirovaniya roditeley. [Assessment of the nutrition of premature infants according to the survey of parents]. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneniye*. 2015;2:43–52. (in Russian).
5. Meek J.Y., Noble L. Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057988. DOI: 10.1542/peds.2022-057988.
6. Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Skvortsova V.A. i dr. Nedostatochnost' pitaniya u detey na isklyuchitel'no grudnom vskarmivaniye. [Malnutrition in children with exclusive breastfeeding]. *Meditsinskiy opponent*. 2022;4(20):21–27. (in Russian).
7. Berezkina E.N., Ivanov D.O., Novikova V.P., Zav'yalova A.N., Gostimskiy A.V., Susanina A.M., Lisovskiy O.V. Kharakter vskarmivaniya novorozhdennykh v perinatal'nom tsentre. Trudnosti pervykh dney. [The nature of feeding newborns in the perinatal center. The difficulties of the first days]. *Pediatr*. 2020;11(4):5–13. DOI: 10.17816/PED1145-13. (in Russian).
8. Chantry C.J., Dewey K.G., Pearson J.M. et al. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. *J Pediatr*. 2014;164(6):1339–1345. e1335. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.035.
9. Korableva N.N., Plaksina A.N., Amirova V.R., Kovtun O.P., Ukraintsev S.E. Ispol'zovanie detskikh molochnykh smesey v rodovspomogatel'nykh uchrezhdeniyakh. [The use of infant formula in maternity hospitals]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018;17(4):346–349. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1930. (in Russian).
10. Gribakin S.G., Bokovskaya O.A., Davydovskaya A.A. Pitaniye rebenka i immunitet: v pogone za idealom. [Child nutrition and immunity: in pursuit of the ideal]. *Lechashchiy vrach*. 2013;8:72–76. (in Russian).
11. Pali-Scholl I., Renz H., Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood. *Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1012–1021.
12. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., DeVine D., Trikalinos T., Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol. Assess (Full Rep)*. 2007;153:1–186.
13. World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Publication date. 2013.
14. Davydovskaya A.A., Gribakin S.G., Garankina T.I. Skrytye opasnosti pri vvedenii iskusstvennoy smesi v ratsion rebenka: puti minimizatsii negativnykh vozdeystviy. [Hidden dangers when introducing an artificial mixture into a child's diet: ways to minimize negative effects]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(6):53–60. (in Russian).
15. Schrezenmeier J., Jagla A. Milk and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr*. 2000;19(2):176–190.
16. Pereira P.F., Alfenas R.D., Araujo R.M. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):7–15.
17. Galvin G.D., Kelly E., Galvin A.D. et al. Formula supplementation of breast-fed infants increases the incidence of cow's milk protein allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 3):P88. DOI: 10.1186/2045-7022-5-s3-p88.
18. Martorell A., Plaza A.M., Bone J. et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(2):46–53. DOI: 10.1157/13086746.
19. Borovik T.E., Makarova S.G., Yatsyk G.V., Stepanova T.N., Gribakin S.G. Rol' narusheniya bar'ernoy funk-

- tsii kishechnika v razvitiy pishchevoy allergii u detey. [The role of intestinal barrier function disorders in the development of food allergies in children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(2):12–19. (in Russian).
20. Khavkin A.I., Zav'yalova A.N., Novikova V.P. Vliyaniye nutritentov na mikrobiotu kishechnika. [The effect of nutrients on the gut microbiota]. *Voprosy det-skoy dietologii*. 2023;21(1):66–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75. (in Russian).
 21. Netrebenko O.K. Kishechnaya mikrobiota i mozg: oboyudnoe vliyaniye i vzaimodeystvie. *Pediatriya*. [The intestinal microbiota and the brain: mutual influence and interaction]. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(6):134–140. (in Russian).
 22. Ukraintsev S.E., Paramonova N.S., Malevannaya I.A. Grudnoye moloko: vozmozhnyye mekhanizmy formirovaniya povedeniya i kognitivnykh funktsiy rebenka. [Breast milk: possible mechanisms for the formation of a child's behavior and cognitive functions]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018;17(5):394–398. DOI: 10.15690/vsp.v17i5.1956. (in Russian).
 23. Ursova R.I. Znachenie grudnogo moloka dlya rosta i razvitiya mladentsa. [The importance of breast milk for the growth and development of an infant]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;42:23–37. DOI: 10.18786 / 2072-0505-2015-42-23-37. (in Russian).
 24. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Kosareva A.A., German N.V., Orobinskaya Ya.V., Pupykina V.V. Materinstvo i vskarmlivaniye rebenka: istoricheskie aspekty i sovremennaya praktika. [Motherhood and child feeding: historical aspects and modern practice]. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2022;4:278–285. DOI: 10.26442/26586630.2022.4.201762. (in Russian).
 25. Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P., Guthrie L.B., Bellinger D.C., Taveras E.M., Gillman M.W., Oken E. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: Effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):836–44.
 26. Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii. [The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation]. Moskva: b.i.; 2019. (in Russian).
 27. Ryumina I.I., Narog M.V., Orlovskaya I.V., Shari-pova K.R., Zubkov V.V. Podderzhanie effektivnoy laktatsii i organizatsiya stezhivaniya grudnogo moloka. [Maintenance of effective lactation and organization of breast milk pumping]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(4):85–92. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14007. (in Russian).
 28. Polyaniya E.Z. Trudnosti grudnogo vskarmlivaniya: puti resheniya problemy. [Difficulties of breastfeeding: ways to solve the problem]. *Medit-sinskiy sovet*. 2021;11:7–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-7-13.
 29. Clarke M., Savage G., Smith V., Daly D., Devane D., Gross M.M., Grylka-Baeschlin S., Healy P., Morano S., Nicoletti J., Begley C. Improving the organisation of maternal health service delivery and optimising childbirth by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care. 2015;16:542. DOI: 10.1186/s13063-015-1061-y.
 30. ABM Clinical Protocol #3: Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Revised 2017. *Breastfeeding medicine*. 2017;12(3).
 31. Flaherman V.J., Narayan N.R., Hartigan-O'Connor D. et al. The Effect of Early Limited Formula on Breastfeeding, Readmission, and Intestinal Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2018;196:84–90.
 32. Wambach K., Riordan J. *Breastfeeding and Human Lactation*. G. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2015.
 33. Lukyanova O.L., Borovik T.E., Fisenko A.P. Organizatsionnye printsipy sozdaniya individual'nogo banka grudnogo moloka v meditsinskikh uchrezhdeniyakh i domashnikh usloviyakh. [Organizational principles of creating an individual breast milk bank in medical institutions and at home]. Moskva: Delovaya poligrafiya Publ.; 2023. (in Russian).
 34. Pérez-Escamilla R., Hromi-Fiedler A., Rhodes E.C., Neves P.A.R., Vaz J., Vilar-Compte M., Segura-Pérez S., Nyhan K. Impact of prelacteal feeds and neonatal introduction of breast milk substitutes on breastfeeding outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2022; 3: e13368. DOI: 10.1111/mcn.13368.
 35. Novikova V.P., Gurova M.M., Zav'yalova A.N., Matylygina O.A., Bogdanova N.M., Yakovleva M.N., Turganova E.A., Ivanov D.O. Navigator po produktam pitaniya detey rannego vozrasta. [Navigator on food for young children]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2022. (in Russian).
 36. Bloem M. The 2006 WHO child growth standards. *BMJ*. 2007;334(7596):705–6. DOI: 10.1136/bmj.39155.658843.
 37. Skvortsova V.A., Borovik T.E., Lukyanova O.L., Bushueva T.V., Zvonkova N.G., Roslavtseva E.A., Stepanov A.A., Malyutina L.V. Sovremennyye podkhody k vvedeniyu dokorma — osoznannaya neobkhodimost'. [Modern approaches to the introduction of supplementary feeding are a conscious necessity]. *Lechashchiy vrach*. 2019;9:29–33. DOI: 10.26295/OS.2019.22.21.005. (in Russian).
 38. Ladodo O.B., Zhdanova S.I., Zubkov V.V. i dr. Grudnoye vskarmlivaniye v Rossii: problemy i perspektivy. [Breastfeeding in Russia: problems and prospects]. *Obshchestvennoye zdorov'e*. 2023;3(1):18–32. (in Russian).

УДК 613.287.8+613.221+637.14.04/07
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.65.60.006

УНИКАЛЬНОСТЬ СОСТАВА КОЗЬЕГО МОЛОКА И ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОРМУЛ НА ЕГО ОСНОВЕ У МЛАДЕНЦЕВ, ЛИШЕННЫХ ГРУДНОГО МОЛОКА

© Наталья Михайловна Богданова

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

Контактная информация:

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

Для цитирования: Богданова Н.М. Уникальность состава козьего молока и преимущества использования формул на его основе у младенцев, лишенных грудного молока // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 74–88. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.65.60.006>

Поступила: 26.01.2024

Одобрена: 21.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. В статье представлен обзор научной литературы по особенностям состава козьего молока. Отмечено, что цельное молоко любых сельскохозяйственных животных, в том числе и коз, не рекомендовано для употребления детьми грудного возраста, так как их состав не соответствует грудному молоку и организм младенцев не способен к адекватному перевариванию и усвоению филогенетически не предусмотренной пищи. Отражено, что применение инновационных технологий при производстве адаптированных молочных формул на основе козьего молока для младенцев позволяет сохранить все естественные ценные компоненты сырья. Приведены клинические исследования, подтверждающие эффективность использования стартовых формул на основе козьего молока.

Ключевые слова: грудное молоко, коровье молоко, козье молоко, α S1-казеин, α S2-казеин, β -казеин, β -казоморфин, олигосахара, адаптированная молочная формула

THE UNIQUENESS OF THE COMPOSITION OF GOAT'S MILK AND THE ADVANTAGES OF USING FORMULAS BASED ON IT IN INFANTS DEPRIVED OF BREAST MILK

© Natalia M. Bogdanova

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

Contact information:

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

For citation: Bogdanova NM. The uniqueness of the composition of goat's milk and the advantages of using formulas based on it in infants deprived of breast milk. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):74–88. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.65.60.006>

Received: 26.01.2024

Revised: 21.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The article presents a review of the scientific literature on the peculiarities of the composition of goat's milk. It is noted that whole milk of any farm animals, including goats, is not recommended for use by infants, since their composition does not correspond to breast milk and the body of infants is not capable of adequate digestion and assimilation of phylogenetically unsupported food. It is reflected that the use of innovative technologies in the production of adapted dairy formulas based on goat's milk for infants allows you to preserve all the natural valuable components of raw materials. Clinical studies confirming the effectiveness of using starter formulas based on goat's milk are presented.

Keywords: breast milk, cow's milk, goat's milk, α S1-casein, α S2-casein, β -casein, β -casomorphin, oligosaccharide, adapted milk formula

ВВЕДЕНИЕ

Полноценное, правильно организованное питание способно оказать протективное долгосрочное влияние на здоровье. Особенно это актуально для растущего организма, поскольку переход на лактотрофное питание запускает в нем значимые процессы: формирование кишечного микробиома, эпителиального барьера, иммунной и центральной нервной систем [1].

Несмотря на широкое распространение в питании детей и взрослых коровьего молока и продуктов, приготовленных на его основе, особый интерес народов разных стран мира на протяжении многих веков привлекало и продолжает привлекать козье молоко (GM).

Традиционно GM прописывалось в аюрведической (*аюрведа* — искусство здорового образа жизни, при котором все вредоносные влияния внешней среды бессильны перед безупречным здоровьем) практике в качестве лекарства. О его пользе писал Абу Али ибн Сина (Авиценна) утверждая, что оно позволяет сохранить здоровье и ясность ума. Гиппократ использовал целебные свойства данного продукта для лечения легочных и желудочных болезней.

В Средние века для лечения детей, больных рахитом, широко использовался сыр, изготовленный из GM.

В начале XX столетия толчком к изучению благотворных качеств и состава GM стали наблюдения за младенцами, которые не получали материнского молока. Смертность детей, в питании которых вместо грудного молока (ГМ) использовали козье, была значительно ниже, чем среди тех, кто кормился коровьим молоком.

В 1900 г. Парижская академия медицинских наук официально признала GM высокодиетическим продуктом и рекомендовала его для питания детей и людей с ослабленным здоровьем. В России того времени активным пропагандистом GM считался детский врач и диетолог В.Н. Жук, автор популярной книги «Мать и дитя». При его деятельной поддержке и участии в пригороде Санкт-Петербурга была организована ферма по разведению особой породы коз, привезенной по специальному заказу правительства из Швейцарии [2].

В настоящее время активно обсуждаются преимущества от потребления GM для организма человека, включая гипоаллергенность, улучшение гастроинтестинальных расстройств, скорость роста, минеральную плотность костей, уровень в сыворотке крови холестерина, кальция, витамина А, тиамина, рибофлавина, ниацина и др. Однако большей частью утверждения о пользе GM основаны на неофициальных данных, которые используются в отраслевых рекламных материалах и в средствах массовой информации [3].

Например, одна из основных характеристик GM, которая способствовала его привлекательности в качестве альтернативы коровьему, — более низкая аллергенность. Так, чтобы избежать потребление коровьего молока у детей с его непереносимостью, семьи часто переходят на козье. До 90-х годов XX столетия имелись единичные работы, свидетельствующие о его слабой сенсибилизации на организм при аллергии на белок коровьего молока (АБКМ) [4, 5].

АБКМ — наиболее распространенный вид пищевой аллергии в раннем детстве, в то время как у взрослых частота ремиссии к данному белку составляет 85–90% [6]. В обзоре, опубликованном в *J. Dairy Sci* (1980) отмечено, что во многих случаях при переводе пациентов на GM клиническая картина АБКМ не улучшалась [7].

C. Ballabio и соавт. (2011) исследуя индивидуальные образцы молока от 25 коз с различными генотипами α S1-CN (самая большая из трех подфракций α -казеина) с помощью SDS-PAGE и иммуноблоттинга (ИБ) с использованием моноклональных антител, специфичных к бычьему α -казеину (α -CN) и сывороток детей, страдающих аллергией на коровье молоко, показал, что сенсибилизация GM является функцией генетического полиморфизма α S1-CN. Более низкая реактивность отмечена для образцов с нулевыми генотипами α S1-CN (0101 или 01F). Эта работа подтвердила, что необходимо соблюдать осторожность, прежде чем предлагать GM пациентам с аллергией на БКМ как альтернативный продукт [8].

К такому же заключению пришли M. Lisson и соавт. (2014), которые указали, что хотя генетические варианты казеинов жвачных животных и различаются по своей аллергенности, они обладают высокой гомологией (>80–90%) и имеют сходные структурные, функциональные и биологические свойства. Например, последовательности α s1-, α s2- и β -казеинов коровы, козы и овцы имеют 87–98% гомологии [9]. И поэтому возникающая перекрестная реактивность IgE-антител коз и буйволов с казеинами коровьего молока ограничивает применение продуктов на их основе больным с АБКМ [10].

В настоящее время детям, страдающим АБКМ, в зависимости от формы и степени тяжести рекомендовано назначать продукты на основе глубокого гидролиза коровьего белка (сывороточного или казеинового) или аминокислотные формулы [11, 12].

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ КОЗЬЕГО МОЛОКА ОТ КОРОВЬЕГО

1. Белковый компонент молока

Козье и коровье молоко — казеин-преобладающие продукты, поскольку основные белки

представлены на 80% казеиновыми (CN) и только на 20% сывороточными (глобулины — β -LG и альбумины — α -LA).

Анализ состава основных питательных образцов молока, проведенный в National Milk Laboratories (Wolverhampton, UK, 2019), отметил, что по сравнению с коровьим, GM имеет более низкую концентрацию общего белка и казеина в частности [13].

Казеиновая фракция включает разные типы: α S1-CN, α S2-CN, α S3-CN (доля α S3-CN составляет менее 3%, поэтому редко упоминается в литературе), β -CN, κ -CN [7].

Белки GM отличаются от белков коровьего молока. В первом преобладают белки с низкой молекулярной массой (α -LA и β -CN), что облегчает их переваривание протеолитическими ферментами, снижает сенсбилизацию и аллергическую настроенность не только со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и всего организма в целом [7]. Кроме этого, M.E. Pintado и F.X. Malcata (2000) обнаружили более быстрый гидролиз и усвоение β -лактоглобулина GM [14], а C. Bevilacqua (2001) предположил, что низкое содержание α S1-CN в GM способствует более эффективному перевариванию β -лактоглобулина [15].

На стыке веков активно изучали свойства α -казеина GM. Предложена гипотеза генетической регуляции продукции α S1-CN. Установлено, что по меньшей мере 10 различных генетических вариантов влияют на экспрессию фенотипа α S1-CN, которые связаны с породой коз, составом молока и коагуляционными свойствами [16, 17]. Позже сообщили, что у коз около 16 аллелей ассоциированы с синтезом белка α S1-CN [18].

C. Сево и соавт. (2012) в своей работе показали, что генетические полиморфизмы в локусе α S1-CN влияют как на структуру, так и на состав глобул молочного жира. Отмечено даже, что в середине лактации козы с генотипом α S1-CN продуцируют более крупные жировые глобулы с низким уровнем полярных липидов в мембране молочных жировых глобул (MFGM), чем козы с нулевым генотипом α S1-CN [19].

В последнее время клиническое значение приобретает β -казеиновая фракция белка. У гена, отвечающего за производство β -CN, есть два распространенных аллеля: A1 и A2, особенностью которых является наличие разных аминокислот в 67-м положении. Так, в аллеле A1 присутствует аминокислота гистидин, а в A2 — пролин. В молоке коз и овец практически отсутствует β -CN-A1 и молоко этих животных иногда называют молоком A2 [20, 21].

Попадая в желудок под действием пептидаз из β -CN-A1 образуются β -казоморфины: БКМ-5, БКМ-7, БКМ-9, которые могут выступать лигандами к опиоидным рецепторам. В экспериментах на животных показано, что пероральное применение

β -казоморфинов влияет на моторику пищеварительного тракта и проявляет анальгетический эффект [9, 22, 23]. При переваривании β -CN-A2 этого не происходит [21, 24].

Установлено, что БКМ-7 замедляет моторику кишечника, вызывает вздутие живота, абдоминальную боль, повышает синтез провоспалительных цитокинов (миелопероксидазы и IL-4) и фекального кальпротектина [20, 25, 26].

В исследовании J.S.J. Chia и соавт. (2017) приведены доказательства того, что БКМ-7, производный от β -CN-A1, служит триггером развития сахарного диабета 1-го типа у людей с наследственной предрасположенностью [27]. Кроме этого, БКМ-7 рассматривается как возможная причина развития синдрома внезапной смерти у детей и формирования таких психоневрологических расстройств, как аутизм и шизофрения [28].

Отмечена разница в усвоении белков козьего и коровьего молока *in vitro*. Так, полностью гидролизуются трипсином 96% козьего казеина и только 76–90% коровьего [29]. Низкое содержание или полное отсутствие в GM α S1-казеина, как показано выше, при относительно высоком содержании альбуминов способствует образованию мягкого нежного сгустка и мелких неплотных хлопьев, облегчая переваривание молока протеолитическими ферментами [15, 21, 26–31].

По аминокислотному составу GM мало чем отличается от коровьего. В GM содержится несколько больше лейцина, а коровьем — изолейцина. Количество валина одинаково в обоих видах молока. В GM относительно ниже содержание эссенциальной аминокислоты лизина, но выше уровень незаменимой для детского организма аминокислоты гистидина, а также серосодержащей аминокислоты цистина, которая способна связывать тяжелые металлы и признана одним из мощных антиоксидантов [32].

Особенно необходимо выделить в GM высокий уровень таурина, который в 20–40 раз превышает таковой в коровьем [33]. Таурин участвует в образовании солей желчных кислот, осморегуляции, антиоксидантной защите, транспорте кальция, деятельности центральной нервной системы, регулировании артериального давления, уменьшает сердечно-сосудистые нарушения [34], повышает толерантность к физической нагрузке, благодаря чему его часто используют в комбинации со стероидами для улучшения метаболических процессов [35].

Особую важность представляют содержащиеся в GM факторы роста, способные стимулировать клеточный рост и экспрессию различных функций. В исследованиях на лабораторных животных установлено, что трансформирующий фактор роста β (TGF- β) уменьшает выраженность воспалительной

реакции, индуцирует синтез секреторного IgA в кишке и участвует в формировании иммунологической толерантности [36, 37]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) регулирует процессы роста костной и хрящевой ткани, обеспечивая тем самым профилактику остеопороза, а также стимулирует созревание кишечника у крыс [36, 38].

Следует отметить, что как и в коровьем, так и в GM присутствует сложная ферментная система плазмينا, состоящая из плазмина (PL), плазминогена (PG), активаторов плазминогена (PA), ингибиторов активатора плазминогена и плазмина [39].

Впервые именно I. Politis и соавт. (1994) продемонстрировали, что тканевые активаторы плазминогена (t-PA) находятся в казеиновой и сывороточной фракциях GM, а активаторы урокиназного плазминогена (u-PA), помимо этого, еще и в соматических клетках [39].

Электрофоретические исследования A.J. Trujillo (1997) показали, что плазмин гидролизует одни и те же области β -казеина в коровьем и GM [40]. Система плазмينا также участвует в инволюции молочной железы. Причем более высокая активность PL и PA наблюдается у коров поздней лактации [41].

Влияние казеиновых фракций на состояние кишечной микробиоты оценивали методом секвенирования гена *16SpPHK* у экспериментальных животных. В ходе исследования выявлена корреляционная связь β -казеина с бактериями родов *Enterococcus* и *Allobaculum*, а α S1-казеина — с микроорганизмами родов *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium*. Отмечено, что при кормлении мышей GM формирование кишечного микробиома происходило несколько активнее, и показатели метаболизма пирувата, нуклеотидов и линолевой кислоты были существенно выше, чем при использовании коровьего молока [42].

В одной из последних научных работ изучены преимущества пептидов GM и доказано, что они обладают потенциалом ингибировать чрезмерную экспрессию IL-6 и контролировать заболевание COVID-19. В этом исследовании с помощью компьютерного анализа *in silico* идентифицировали пептиды, полученные из β -лактоглобулина, который инактивирует как вирус, так и его рецепторы в клетке-хозяине. При этом исследуемые пептиды-кандидаты: *YLGYLEQLLR*, *VLVLDTDYK* и *AMKPWIQPK* с сильными конформациями продемонстрировали способность связываться с рецептором IL-6, подавляя активность вируса SARS-CoV-2, не оказывая негативного воздействия на другие белки иммунной системы [43].

2. Жировой компонент молока

Жир козьего молока напоминает жир коровьего по отношению к липидным фракциям цельного

молока и сливок, содержащим от 97 до 99% свободных липидов, из которых 97% находятся в форме триглицеридов. Связанные липиды (1–3%) представлены нейтральным жиром, гликолипидами и фосфолипидами.

Основными отличительными критериями жирового состава GM являются, во-первых, сравнительно малый размер жировых глобул, которые примерно в 10 раз меньше таковых коровьего молока, и, во-вторых, то, что обезжиренное GM имеет больше свободных липидов, чем коровье [7, 44].

В GM отсутствует агглютинин, который «склеивает» жировые глобулы. Поэтому мелкие глобулы создают большую поверхность, доступную для воздействия панкреатической липазы, обеспечивая относительно высокую усвояемость жира GM по сравнению с коровьим [44, 45].

Кроме этого, особенностью жира GM выступает его жирнокислотный состав: в нем значительно выше содержание коротко- и среднецепочечных жирных кислот (КЦЖК и ТСЦ: капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой [7].

Хорошо известно, что КЦЖК — энергетический субстрат для энтероцитов, который восстанавливает поврежденные клетки слизистой оболочки кишечника, что улучшает транспорт нутриентов через базолатеральную мембрану [46].

ТСЦ всасываются в кишечнике непосредственно в венозную сеть, минуя лимфатическую, без участия панкреатической липазы и желчных кислот, что облегчает усвоение козьего жира, в отличие от коровьего [47].

КЦЖК и ТСЦ обладают антибактериальными и противовирусными свойствами, а также растворяют отложения холестерина.

По содержанию ненасыщенных жирных кислот GM превосходит коровье, так как включает большее количество мононенасыщенных (МНЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с их производными, такими как эйкозапентаеновая (EPA), докозапентаеновая (DPA) и докозагексаеновая (DHA) кислоты, которые оказывают благотворное влияние на все ткани и органы человека [7, 13].

Система липопротеиновой липазы (ЛПЛ) GM ниже, чем у коровьего. Она более плотно связана с жировыми глобулами (по сравнению с мицеллами казеина у коров) и имеет выраженную корреляционную связь со спонтанным липолизом (липолиз при 4 °C). На активность ЛПЛ животных влияют стадия лактации, частота доения, голодание и прием липидных добавок [48].

3. Углеводный компонент молока

Главный углевод GM, как и любого другого вида, — лактоза, концентрация которой сопоставима в козьем и коровьем молоке.

Второй углеводный ингредиент ГМ — олигосахариды (ОКМ), уровень которых в 4–10 раз выше, а палитра их структуры более разнообразна, чем в коровьем [49–52]. В общей сложности в ГМ содержится около 40 различных олигосахаридов [52, 53].

Профиль ОКМ, в отличие от коровьего, похож на олигосахариды грудного молока (ОГМ). Поэтому они могут считаться естественным источником человеческих олигосахаридов, положительно воздействующих на здоровье лиц, принимающих ГМ [54].

Функции олигосахаридов связаны с биологическими и антибактериальными свойствами. Достигая тонкой кишки, олигосахара стимулируют рост комменсальной микробиоты, блокируют рецепторы патогенных микроорганизмов, ингибируют термостабильную фракцию энтеротоксина *E. coli*, препятствуют взаимодействию лейкоцитов и эндотелиальных клеток, выполняя тем самым антивоспалительную функцию [54].

На моделях экспериментальных животных с гаптен-индуцированным и декстран-сульфат-натрия индуцированным колитом продемонстрирован противовоспалительный эффект ОКМ [55, 56].

4. Минеральные вещества и витамины молока

Минералы необходимы человеческому организму, так как играют множество жизненно важных функций, включая, но не ограничиваясь ими, активацию кофакторов, ферментов, металлопротеинов, формирование костей, транспорт кислорода и др.

Молоко коз и коров содержит высокие конгруэнтные концентрации кальция и фосфора. При этом обеспеченность ГМ йодом, калием, медью, марганцем, молибденом выше, а натрием, серой, цинком — ниже, чем у коровьего [57].

В некоторых статьях говорится о меньших значениях железа в ГМ [58, 59], что связывают с генетической вариабельностью молочных пород коз, климатогеографическими зонами расположения пастбищ, различиями в составе кормов. Но, несмотря на это, в отдельных экспериментальных исследованиях отмечена лучшая биоусвояемость железа и кальция из ГМ в сравнении с коровьем [60, 61].

Как в любом молоке, в молоке обсуждаемых сельскохозяйственных животных определяют практически идентичное содержание некоторых витаминов, а именно: V_1 , V_2 , V_6 , D [15, 57, 62]. Однако имеются и отличия. Так, в ГМ, по сравнению с коровьим, уровень аскорбиновой кислоты и ретинола выше, а фолатов и витамина V_{12} , необходимых для нормального кроветворения, ниже [61, 62].

Недостаточное содержание в ГМ ряда эссенциальных пищевых факторов, витаминов и микроэлементов, в частности, витамина V_{12} , фолиевой кислоты и железа может приводить к анемии, со-

провождаться нарушениями развития центральной нервной системы и становления иммунного ответа.

Иллюстрацией к сказанному служит работа С.А. Elvehjem (1953), проведенная еще в середине прошлого века, но не потерявшая актуальности и в наши дни. В своем научном труде автор показал, что при кормлении крыс ГМ они имели замедление темпа роста, чем когда им давали коровье молоко. Добавление фолиевой кислоты и цианокобаламина в рацион лабораторных животных способствовало ускорению ростовых показателей. Кроме экспериментальных изысканий, клинические наблюдения зарегистрировали случаи тяжелой анемии у младенцев, связанной с получением ГМ. В связи с чем даже был введен термин «анемия козьего молока» [63].

Дефицит фолиевой кислоты и витамина V_{12} у детей, получавших исключительно ГМ, стал предметом исследований в 1970 гг. мегалобластной анемии и продолжает вызывать озабоченность сегодня [64–66].

5. Клеточные компоненты молока

Давно известно, что молоко коз естественным образом содержит повышенные уровни соматических клеток (SCC) и некоторые виды изофлавоноидов по сравнению с коровами ввиду апокринной секреторной системы молочной железы [13, 67]. Особые живые защитные клетки SCC уничтожают болезнетворные бактерии в кишечнике и стимулируют рост полезной микробиоты. Фитоэстрогены, включая лигнаны, изофлавоны и куместаны (в частности эквол), связывают со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, некоторых видов рака, а также симптомов остеопороза, метаболического синдрома и менопаузы [13].

АДАПТИРОВАННЫЕ МОЛОЧНЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

Хотя ГВ — наиболее подходящий способ кормления младенцев в первые месяцы жизни, большинство младенцев перестают получать грудь матери в этот период жизни [68–72].

По данным Федеральной службы государственной статистики России на декабрь 2020 года, количество детей, получающих грудь матери в возрасте от 3 до 6 месяцев, составляло 43,9% и от 6 до 12 месяцев — 39,2% [71]. При этом средняя продолжительность исключительно ГВ (когда ребенок получает только грудь своей биологической матери) соответствовала всего одному месяцу против рекомендуемых ВОЗ — 6 месяцев, преимущественно ГВ (наряду с грудным молоком возможен нерегулярный докорм молочной формулой в объеме не более 100 мл в сутки или другой жидкостью/густой

пищей в объеме не более 30,0 мл в сутки) — 4 месяцам, а общая продолжительность ГВ (исключительно ГВ + преимущественно ГВ) — 10,6 месяцам [72]. Среди всех регионов РФ в Москве отмечена самая низкая продолжительность ГВ: исключительно ГВ — 0,3 месяца, преимущественно ГВ — 2 месяца, любое ГВ — в среднем до 6 месяцев. Такая малая частота ГВ, вероятнее всего, обусловлена интенсивностью жизни в крупнейшем мегаполисе страны и более ранним выходом на работу матери из декретного отпуска [73].

Встречаются разные причины и обстоятельства, при которых ребенок лишается материнского молока. Но как бы там ни было, всегда следует помнить, что введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание (ИВ) должны быть строго обоснованными и осуществляться только в тех случаях, когда необходимость введения молочной формулы в рацион ребенка является объективной, а весь арсенал средств, направленных на стимуляцию лактации, оказался неэффективным.

В такой ситуации перед педиатром всегда встает нелегкий вопрос выбора высококачественной молочной формулы, которые, хотя и разработаны с максимальной адаптацией молока сельскохозяйственных животных к составу грудного, никогда не смогут стать его полной копией.

Рост мирового производства ГМ послужил основанием для создания молочных формул и всей линейки продуктов детского питания на его основе, поскольку цельное молоко жвачных животных, в том числе и коз, не рекомендовано для употребления детьми грудного возраста. Данное ограничение обусловлено несоответствием состава ГМ женскому и несовершенством органов ЖКТ младенца для переваривания и усвоения филогенетически не предусмотренной пищи [74–76]. Ученые доказали, что потребление детьми первого года жизни любого вида цельного молока (козьего, коровьего, овечьего и пр.) с высокой концентрацией белка и минеральных соединений нарушает функцию почек, печени, секреторную деятельность пищеварительного тракта, раздражает слизистую оболочку кишечника с последующим развитием микродиapedезных кровоизлияний, увеличивает кишечную проницаемость для пищевых белков, вызывая сенсибилизацию и азотемию [62, 74].

В связи с вышесказанным, несмотря на хорошую усвояемость молочного белка, жира, микроэлементов ГМ взрослыми, для питания детей грудного возраста необходимо использовать детские формулы на его основе, по максимуму адаптированные к «золотому стандарту»: составу женского молока [74, 77].

Во многих странах мира, в том числе и в России, доступны молочные формулы на основе козьего

молока (GMF), которые одобрены Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [78].

Систематический обзор и метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в соответствии с рекомендациями Кокрановского руководства [79], обобщил текущие данные по эффективности использования стартовых формул на основе козьего молока (GMF) по сравнению с идентичными формулами на основе коровьего молока (CMF) и репрезентировал результаты в соответствии с отчетностью для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [80]. В качестве контроля выступили дети на исключительно ГВ. Представленные данные не выявили существенных различий в антропометрических параметрах и частоте стула, а также в симптомах пищевой аллергии и(или) атопического дерматита между детьми, вскармливаемыми GMF по сравнению с CMF. Нежелательные явления были схожими в обеих группах [81].

Не вызывает сомнений, что ГМ имеет высокую пищевую ценность и полезные свойства [82, 83]. Проведенные РКИ доказали адекватность использования в питании как у здоровых детей раннего возраста, так и у малышек с выраженной недостаточностью питания GMF в сравнении с CMF. Динамика масса-ростовых прибавок на фоне получения исследуемых продуктов в группах была идентична [84, 85].

Для подтверждения безопасности и биологической ценности GMF необходима оценка вкусовых предпочтений маленьких пациентов, поскольку именно сенсорные характеристики детских молочных формул — ключевой фактор, способствующий их принятию ребенком, находящимся на ИВ.

В большинстве исследований изучалась вкусовая приемлемость обычных CMF по сравнению с формулами на основе сои или глубокого гидролиза БКМ [86–89].

Проведенное в Париже и его окрестностях многоцентровое двойное слепое РКИ оценило пищевое поведение и аппетит детей первых четырех месяцев жизни на ИВ. Всего в исследовании приняли участие 64 здоровых младенца, которых разделили на две группы с учетом предлагаемого продукта (GMF и CMF). Авторы отметили, что младенцы, получавшие GMF, демонстрировали лучший общий аппетит, чем младенцы, которых кормили CMF. Такое разнообразие в предпочтении малышек, возможно, связано различиями в составе этих формул, а именно белковых и липидных профилей. Кроме того, дети, вскармливаемые GMF, имели лучшее качество жизни. Не было никакой разницы в удовольствии от еды между группами [90]. Эти результаты показывают, что GMF может быть привлекательной альтернативой CMF.

Состав GMF существенно не отличается от CMF, но имеются некоторые особые характеристики, которые обеспечивают первому продукту технологические (физико-химические) преимущества [74, 77, 91, 92]. Скорее всего, это связано с составом сырья, используемого для производства данных формул. Установлено, что на композицию нутриентов молока влияет несколько факторов, наиболее значимыми из которых считаются: вид и возраст животного, порода, метод животноводства, сезон сбора молока, способ доения, рацион питания и длительность лактации [93–95]. Например, Н.С. Lythgoe в далеком 1940 году провел непосредственный анализ 335 образцов от отдельных коз из 21 стада в Массачусетсе. Пробы молока собирали в течение 16 месяцев. Работа подтвердила высокую индивидуальную и сезонную изменчивость общего содержания сухих веществ. В первую очередь это касалось вариабельности жирового компонента, которая была более выражена у коз, чем у коров [96].

В последнее время большое внимание при разработке детских формул уделяют биологически активным компонентам, таким как свободные аминокислоты, нуклеотиды, полиамины, факторы роста, поскольку они содержатся в грудном молоке [77].

Применение инновационных технологий при изготовлении адаптированных продуктов для младенцев позволяет сохранить все те ценные природные компоненты, которые присутствуют в цельном GM, и сбалансировать его состав в соответствии с регламентирующими документами [97, 98].

В формулах, как и в цельном молоке, остаются доминирующими α -лактальбумин и β -CN, причем β -CN-A2, а также практически отсутствует α S1-CN, что напоминает белковую композицию женского молока. Благодаря такой комбинации белков возможно уменьшить у младенцев симптомы пищеварительного дискомфорта (колики, вздутие, абдоминальная боль, затруднение дефекации) [74, 77].

Жировой компонент формулы обогащен эссенциальными ПНЖК класса омега-3 и омега-6, а в последнее время в них начали вводить и их производные: докозагексаеновую (DHA) и арахидоновую (ARA) жирные кислоты. Это приближает состав продукта к жирнокислотному спектру грудного молока. Биологическая роль длинноцепочечных ПНЖК состоит в синтезе эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), регулирующих процессы воспаления и иммунного ответа, а также в формировании практически всех клеточных мембран организма, особенно в нервных клетках мозга и глаз. DHA составляет около 40% всех полиненасыщенных жиров, встречающихся в головном мозге человека. В формулах удается сохранить жировые глобулы малого размера [74, 77].

Общее содержание лактозы в формулах приближено к рекомендуемому. Олигосахариды есте-

ственным образом присутствуют в детских GMF. В исследовании А. Leong и соавт. (2019) изучались пребиотические и противомикробные свойства природных олигосахаридов в детских формулах (стартовых и последующих) на основе козьего молока. Результаты доказали бифидогенные (усиление роста бифидобактерий и лактобацилл) и антипатогенные адгезивные свойства (снижение адгезии *E. coli* NCTC 10418 и *S. typhimurium*) олигосахаридов, присутствующих в продуктах. Помимо этого, в формулах определили 14 олигосахаридов, аналогичных олигосахаридам, находящимся в цельном GM. Из них пять (2'-фукозиллактоза, 3'-сиалил-лактоза, 6'-сиалиллактоза, лакто-N-гексаоза и лакто-N-неотетраоза) оказались идентичны олигосахаридам грудного молока (ОГМ). Очень важно, что эти 14 изученных ОКМ сохраняли свои свойства при тепловой обработке во время производства формул [52–54].

Молочные GMF содержат витамины и минеральные вещества в соответствии с физиологическими потребностями детей.

Учитывая низкий уровень в GM витаминов E, C, B₁₂, фолиевой кислоты, железа, в состав продуктов обязательно добавлены эти важные нутриенты. Кроме того, в них введены: L-карнитин, таурин, холин, нуклеотиды, которые благоприятно влияют на обменные процессы в организме, развитие мозга и зрения, созревание иммунной и пищеварительной систем [74, 77].

Чрезвычайно важным аспектом при разработке молочных формул является показатель осмоляльности (количество осмотически активных частиц, находящихся в 1 л раствора), который определяется концентрацией белков и солей. Допустимая концентрация рассчитывается таким образом, чтобы нагрузка на почки находилась в пределах возможностей детского организма. Осмоляльность грудного молока — 240–280 мОсм/л, что соответствует возможностям детского организма. И не случайно данные значения служат «золотым стандартом» и рекомендованы ВОЗ для стартовых молочных формул [97, 98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, детские молочные формулы, особенно стартовые на основе козьего молока, имеют строго сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащены эссенциальными факторами питания, соответствуют санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов для обеспечения оптимального роста и развития младенцев, что позволяет рассматривать их как альтернативу современным детским формулам на основе коровьего молока и использовать в питании не только

здоровых детей раннего возраста, но и при наличии легкой формы недостаточности питания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012;126:185–189.
- Frolova N.I., Buldakova L.R. Elixir of health. *Practical dietology*. 2012;3:58–63.
- Haenlein GFW. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin. Res.* 2004;51:155–163.
- Lowenstein M, Speck SJ, Barnhart HM, Frank JF. Research on goat milk products: A review. *J. Dairy Sci.* 1980;63:1631–1648.
- Haenlein GFW. Past, present, and future perspectives of small ruminant dairy research. *J. Dairy Sci.* 2001;84(11573791):2097–2115.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(12487202):33–37.
- Jenness R. Composition and characteristics of goat milk: Review 1968–1979. *J. Dairy Sci.* 1980;63:1605–1630.
- Ballabio C., Chessa S., Rignanese D., Gigliotti C., Pagnacco G., Terracciano L., Fiocchi A., Restani P., Caroli AM. Goat milk allergenicity as a function of α_{s1} -casein genetic polymorphism. *J. Dairy Sci.* 2011;94(21257068):998–1004.
- Villa C., Costa J., Oliveira M., Mafra I. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2018;17:137–164.
- Lisson M., Novak N., Erhardt G. Immunoglobulin E epitope mapping by microarray immunoassay reveals differences in immune response to genetic variants of caseins from different ruminant species. *J. Dairy Sci.* 2014;97(24485684):1939–1954.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):245–263. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2286.
- Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Клинические рекомендации. Утвержденные Союзом педиатров России. 2018.
- Stergiadis S., Nørskov N.P., Purup S., Givens I., Lee MRF. Comparative Nutrient Profiling of Retail Goat and Cow Milk. *Nutrients*. 2019;11(10):2282.
- Pintado M.E. & Malcata F.X. Hydrolysis of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin. *Bioprocess Engineering*. 2000;23:275–282.
- Bevilacqua C et al. Goats' milk of defective α -casein genotype decreases intestinal and systemic sensitisation to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *Journal of Dairy Research*. 2001;68:217–227.
- Martin P., Addeo P. Genetic polymorphism of casein in the milk of goats and sheep. in: *Production and Utilization of Ewe and Goat Milk; Proc. IDF/Greek National Committee of IDF/CIRVAL Seminar, Crete, Greece*. 1996:45–58.
- Clark S., Sherbon J.W. Genetic variants of α_{s1} -CN in goat milk: Breed distribution and associations with milk composition and coagulation properties. *Small Rumin. Res.* 2000;38:135–143.
- Caroli A., Chiatti F., Chessa S., Rignanese D., Bolla P., Pagnacco G. Focusing on the goat casein complex. *J. Dairy Sci.* 2006;89(16840635):3178–3187.
- Cebo C., López C., Henry C., Beauvallet C., Ménard O., Bevilacqua C., Bouvier F., Caillat H., Martin P. Goat α_{s1} -casein genotype affects milk fat globule physicochemical properties and the composition of the milk fat globule membrane. *J. Dairy Sci.* 2012;95(22921619):6215–6229.
- Хавкин А.И., Васиа М.Н., Новикова В.П. Биологическая роль казоморфинов (часть 1). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;12 (196):102–109.
- Хавкин А.И., Васиа М.Н., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Переваривание белков, казоморфины и кисломолочные продукты. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(5):125–133.
- Ковалюк Н.В., Якушева Л.И., Шахназарова Ю.Ю., Кесем А.А. Сборник науч. трудов СКНИИЖ. 2019;8:4–8.
- Demmelair H., Prell C., Timby N., Lönnerdal B. *Nutrients*. 2017;9:817.
- Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-B aglieri A. et al. Sequential release of milk protein- derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1314–1323.
- Aadland E., Fagerhol M.K. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(8):823–825.
- Хавкин А.И., Васиа М.Н., Новикова В.П. Биологическая роль казоморфинов (часть 2): роль в патологии человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;12(196):110–118.
- Chia JSJ., McRae J.L., Kukuljan S., Woodford K., Elliott R.B., Swinburn B., Dwyer K.M. A1 beta-ca-

- sein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7:e274.
28. Kamiński S., Cieslińska A., Kostyra E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *J Appl Genet*. 2007;48(3):189–198.
 29. Jasińska B. The comparison of pepsin and trypsin action on goat, cow, mare and human caseins. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 1995;40:486–493.
 30. Darragh A. The assessment of protein quality of goat and cow milk. Presented to the Perinatal Society of Australia and New Zealand in Adelaide. 2005.
 31. Prosser C. Characteristic and benefits of goat milk as a base for infant formula. Paper presented at the Korean Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Conference, Seoul, Korea. 2004.
 32. Prosser C. Bioactive components of goat milk compared to human milk. Poster paper presented at the Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Conference, Adelaide, Australia. 2005.
 33. Mehaia M.A., Al-Kanhal M.A. Taurine and other free amino-acids in milk of camel, goat, cow and man. *Milchwissenschaft*. 1992;47:351–353.
 34. Militante J.D., Lombardini L.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids*. 2002;23:381–393.
 35. Warskulat U., Flogel U., Jacoby C., Hartwig H.G., Thewissen M., Merx M.W., Molojavyi A., Heller-Stilb B., Schrader J., Haussinger D. Taurine transporter knockout depletes muscle taurine levels and results in severe skeletal muscle impairment but leaves cardiac function uncompromised. *FASEB J*. 2004. DOI:10.1096/fj.03-0496fje.
 36. Penttila I.A. et al. Immune modulation in suckling rat pups by a growth factor extract derived from milk whey. *Journal of Dairy Research*. 2001;68:587–599.
 37. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *Journal of Immunology*. 1995;155:1647–1651.
 38. Murphy M.S. Growth factors and the gastrointestinal tract. *Nutrition*. 1998;14:771–774.
 39. Politis I., White J.H., O'Hare K., Zavizion B., Gilmore J., Caler W. Distribution of plasminogen activator forms in fractions of goat milk. *J. Dairy Sci*. 1994;77(7836578): 2900–2906.
 40. Trujillo A.J., Guamis B., Carretero C. Hydrolysis of caprine β -casein by plasmin. *J. Dairy Sci*. 1997;80(9361197):2258–2263.
 41. Baldi A., Savoini G., Cheli F., Fantuz F., Senatore E., Bertocchi L., Politis I. Changes in plasmin-plasminogen-plasminogen activator in milk from Italian dairy cows. *Int. Dairy J*. 1996;6:1045–1053.
 42. Wang Z., Jiang S., Ma C., Huo D., Peng Q., Shao Y., Zhang J. Evaluation of the nutrition and function of cow and goat milk based on intestinal microbiota by metagenomic analysis. *Food Funct*. 2018;9(4):2320–2327.
 43. Bhavaniramya S., Sibiya A., Alothaim A.S., Al Othaim A., Ramar V., Veluchamy A., Manikandan P., Vaseeharan B. Evaluating the structural and immune mechanism of Interleukin-6 for the investigation of goat milk peptides as potential treatments for COVID-19. *J King Saud Univ Sci*. 2022;34(4):101924.
 44. Cerbulis J., Parks O.W., Farrell Jr., H.M. Composition and distribution of lipids of goats' milk. *J. Dairy Sci*. 1982;65:2301–2307.
 45. Jenness R., Parkash S. Lack of a fat globule clustering agent in goats' milk. *J. Dairy Sci*. 1971;54:123–126.
 46. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В. и др. Естественное вскармливание детей первого года жизни. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(3):60–65. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.3.60.65.
 47. Tappenden K.A., Thomson A.B., Wild G.E., McBurney M.I. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition enhances functional adaptation to intestinal resection in rats. *Gastroenterology*. 1997;112:792–802.
 48. Chilliard Y., Ferlay A., Rouel J., Lamberet G. A review of nutritional and physiological factors affecting goat milk lipid synthesis and lipolysis. *J. Dairy Sci*. 2003;86(12778586): 1751–1770.
 49. Martinez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A., Henkel C.A., Pohlentz G., Boza J.J., Guadix E.M., Kunz C. Goat's milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int. Dairy J*. 2005;16:173–181.
 50. Viverge D., Grimmonprez L., Solere M. Chemical characterization of sialyl oligosaccharides isolated from goat (*Capra hircus*) milk. *Bioch. Biophys. Acta Gen. Sub*. 2007;1336:157–164.
 51. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α 1-casein. *Small Rumin Res*. 2013;113(2–3):411–420.
 52. Giorgio D., Di Trana A., Claps S. Oligosaccharides, polyamines and sphingolipids in ruminant milk. *Small Rumin Res*. 2018;160:23–30.
 53. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S., Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr*. 2019;122(4):441–449.
 54. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides from Milk. *J. Nutr*. 2007;137:847S–849S.

55. Daddaoua A., Puerta V., Requena P., Martinez-Ferez A., Guadix E., de Medina F.S., Zarzuelo A., Suarez M.D., Boza J.J., Matinez-Augustin O. Goat milk oligosaccharides are antiinflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J. Nutr.* 2006;136:672–676.
56. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Galvez J., Lopez-Huertas E., Boza J., Obled C., Xaus J. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin. Nutr.* 2006;25:477–488.
57. Конь И.Я. Козье молоко в питании детей раннего возраста. *Детский доктор.* 2000;2:55–58.
58. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk. *Int. Dairy Fed. Buffl.* 1986;202:54–67.
59. Parkash S., Jenness R. The composition and characteristic's of goat milk: a review. *Dairy Sci. Aabstr.* 1968;30:67–87.
60. Park Y.W., Mahoney A.W., Hendricks D.G. Bioavailability of iron in goat milk compared with cow milk fed to anaemic rats. *J. Dairy Sci.* 1986;69:2608–2615.
61. Lopez A.I., Alférez MJM., Barrionuevo M., Lisbona F., Campos M.S. Influence of goat and cow milk on digestion and metabolic utilization of calcium and iron. *J. Physiol. Biochem.* 2000;56(3):201–208.
62. Национальная Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. М.; 2019.
63. Elvehjem C.A. What is new in the nutritive value of milk. *J. Dairy Sci.* 1953;36:1264–1266.
64. Davidson G.P., Townley RRW. Structural and functional abnormalities of the small intestine due to nutritional folic acid deficiency in infancy. *J. Pediatr.* 1977;90(557084):590–594.
65. Ziegler D.S., Russell S.J., Rozenberg G., James C.A., Trahair T.N., O'Brien T.A. Goats' milk quackery. *J. Paediatr. Child Health.* 2005;41(16398839):569–571.
66. Basnet S., Schneider M., Gazit A., Mander G., Doctor A. Fresh goat's milk for infants: Myths and realities. *Pediatrics.* 2010;125(20231186):e973–e977.
67. Clark S, García MBM. A 100-Year Review: Advances in goat milk research *J Dairy Sci.* 2017;100(12):10026–10044.
68. Rollins N., Piwoz E., Baker P., Kingston G., Mabaso K.M., McCoy D., Ribeiro Neves P.A., Pérez-Escamilla R., Richter L., Russ K. et al. Marketing of commercial milk formula: A system to capture parents, communities, science, and policy. *Lancet.* 2023;401:486–502.
69. Baker P., Smith J.P., Garde A., Grummer-Strawn L.M., Wood B., Sen G., Hastings G., Pérez-Escamilla R., Ling C.Y., Rollins N. et al. The political economy of infant and young child feeding: Confronting corporate power, overcoming structural barriers, and accelerating progress. *Lancet.* 2023;401:503–524.
70. Pérez-Escamilla R., Tomori C., Hernández-Cordero S., Baker P., Barros A.J.D., Bégin F., Chapman D.J., Grummer-Strawn L.M., McCoy D., Menon P. et al. Breastfeeding: Crucially important, but increasingly challenged in a market-driven world. *Lancet.* 2023;401:472–485.
71. Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
72. Грудное вскармливание в России. Итоговый отчет. Демоскоп Weekly. 2015;651–652. <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0651/reprod02.php>.
73. Ладодо О.Б., Жданова С.И., Зубков В.В., Кодинцова В.М., Дегтярев Д.Н., Рюмина И.И., Салагай О.О., Шешко Е.Л. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы. *Общественное здоровье.* 2023,3(1):18–32. DOI: 10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32.
74. Гурова М.М. Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как. *Медицинский совет.* 2022;16(1):128–133.
75. Sepe L., Argüello A. Recent advances in dairy goat products. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2019;32:1306–1320.
76. Miller B.A., Lu C.D. Current status of global dairy goat production: An overview. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2019;32:1219–1232.
77. Новикова В.П., Гурова М.М., Завьялова А.Н., Матлыгина О.А., Богданова Н.М., Яковлева М.Н., Турганова Е.А., Иванов Д.О. Навигатор по продуктам питания детей раннего возраста. В помощь практикующему педиатру учебное пособие в 3 томах/ Навигатор по специализированным продуктам для кормящих женщин и детским формулам для вскармливания детей от рождения до 3 лет. Том 1. СПб.; 2022.
78. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J.* 2012;10:2603. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2603.
79. Higgins JPT., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page MJ., Welch V.A., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3 (Updated February 2022)*. Cochrane, 2022. (accessed on 27 January 2023). Available online: www.training.cochrane.org/handbook.
80. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
81. Jankiewicz M., van Lee L., Biesheuvel M., Brouwer-Brolsma E.M., van der Zee L., Szajewska H. The Effect of Goat-Milk-Based Infant Formulas

- on Growth and Safety Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2110.
82. Kumar S., Birendra K., Rajesh K., Suryamani K. Features Nutritional Features of Goat Milk Review. *Indian Journal Dairy Science*. 2012;65(4):266–273.
 83. Abbas H., Hassan F.H., Abd El-Gawad Enab A. Physicochemical Characteristics of goat's milk. *Igarss*. 2014;11(1):307–317.
 84. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., Scragg R., Thompson J., Andrews J., Wall C., Murphy J., Lowry D. A randomised, double-blind comparison of goat milk and cow milk infant formula. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41:564–568.
 85. Prosser C., McLaren R., Rutherford S., Hendriks A., Lowry D. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster paper presented by Dr Colin Prosser at the Paediatric Society of New Zealand. 56th Annual Scientific Meeting, Queenstown. 2003.
 86. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Flavor Perception in Human Infants: Development and Functional Significance. *Digestion*. 2011;83,1–6.
 87. Nicklaus S. The Role of Dietary Experience in the Development of Eating Behavior during the First Years of Life. *Ann. Nutr. Metab*. 2017;70,241–245.
 88. Mennella J.A., Beauchamp G.K. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum. Dev*. 2002;68,71–82.
 89. Epifanio M., de Abreu CLM., Barros K., Oviedo J., Covic A., Ormenese RCS. Palatability and Sensory Perception of Infant Formulas for the Treatment of Cow's Milk Allergy According to Brazilian Mothers. *Biomed. J. Sci. Tech. Res*. 2020;25:18803–18810.
 90. Jung C., González Serrano A., Batard C., Seror E., Gelwane G., Poidvin A., Lavallée I., Elbez A., Brusieux M., Prosser C., Gallier S., Bellaïche M. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey-Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants Enjoy More?-A Feasibility, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(18):4057.
 91. Young W. Park, Goat Milk: Composition, Characteristics. *Encyclopedia of Animal Science*. January 2010. In book: *Encyclopedia of Animal Science*, Edition: 2nd Chapter: Goat Milk: Composition, Characteristics. Publisher: CRC Press.
 92. Harden C.J. and Hepburn N.J. The benefits of consuming goat's milk. 2011.
 93. Stergiadis S., Berlitz C.B., Hunt B., Garg S., Ian Givens D., Kliem K.E. An update to the fatty acid profiles of bovine retail milk in the United Kingdom: Implications for nutrition in different age and gender groups. *Food Chem*. 2019;276:218–230.
 94. Currò S., De Marchi M., Claps S., Salzano A., De Palo P., Manuelian C.L., Neglia G. Differences in the Detailed Milk Mineral Composition of Italian Local and Saanen Goat Breeds. *Animals (Basel)*. 2019;9:412.
 95. Stergiadis S., Bieber A., Chatzidimitriou E., Franceschin E., Isensee A., Rempelos, Baranski M., Maurer V., Cozzi G., Bapst B. et al. Impact of US Brown Swiss genetics on milk quality from low-input herds in Switzerland: Interactions with season. *Food Chem*. 2018;251:93–102.
 96. Lythgoe H.C. Composition of goat milk of known purity. *J. Dairy Sci*. 1940;23:1097–1108.
 97. Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013)
 98. Решение Совета ЕЭК от 23.09.2022 № 143 “О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности молока и молочной продукции” (ТР ТС 033/2013)”.

REFERENCES

1. Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012;126:185–189.
2. Frolova N.I., Buldakova L.R. Elixir of health. *Practical dietology*. 2012;3:58–63.
3. Haenlein GFW. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin. Res*. 2004;51:155–163.
4. Lowenstein M, Speck SJ, Barnhart HM, Frank JF. Research on goat milk products: A review. *J. Dairy Sci*. 1980;63:1631–1648.
5. Haenlein GFW. Past, present, and future perspectives of small ruminant dairy research. *J. Dairy Sci*. 2001;84(11573791):2097–2115.
6. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(12487202):33–37.
7. Jenness R. Composition and characteristics of goat milk: Review 1968–1979. *J. Dairy Sci*. 1980;63:1605–1630.
8. Ballabio C., Chessa S., Rignanese D., Gigliotti C., Pagnacco G., Terracciano L., Fiocchi A., Restani P., Caroli AM. Goat milk allergenicity as a function of α_{s1} -casein genetic polymorphism. *J. Dairy Sci*. 2011;94(21257068):998–1004.
9. Villa C., Costa J., Oliveira M., Mafra I. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2018;17:137–164.
10. Lisson M., Novak N., Erhardt G. Immunoglobulin E epitope mapping by microarray immunoassay reveals differences in immune response to genetic variants of caseins from different ruminant species. *J. Dairy Sci*. 2014;97(24485684):1939–1954.
11. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M. i dr. Sovremennye principy vedeniya detei s pischevoi allergiei. [Modern principles of management of children with food allergies]. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):245–263. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2286. (in Russian).

12. Allergiya k belkam korovego moloka u detei. [Allergy to cow's milk proteins in children]. Klinicheskie rekomendacii. Utverzdennie Soyuzom pediatrov Rossii. 2018. (in Russian).
13. Stergiadis S., Nørskov N.P., Purup S., Givens I., Lee MRF. Comparative Nutrient Profiling of Retail Goat and Cow Milk. *Nutrients*. 2019;11(10):2282.
14. Pintado M.E. & Malcata F.X. Hydrolysis of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin. *Bioprocess Engineering*. 2000;23:275–282.
15. Bevilacqua C et al. Goats' milk of defective alpha(s1)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitisation to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *Journal of Dairy Research*. 2001;68:217–227.
16. Martin P., Addeo P. Genetic polymorphism of casein in the milk of goats and sheep. in: *Production and Utilization of Ewe and Goat Milk; Proc. IDF/Greek National Committee of IDF/CIRVAL Seminar, Crete, Greece*. 1996:45–58.
17. Clark S., Sherbon J.W. Genetic variants of alpha S1-CN in goat milk: Breed distribution and associations with milk composition and coagulation properties. *Small Rumin. Res*. 2000;38:135–143.
18. Caroli A., Chiatti F., Chessa S., Rignanese D., Bolla P., Pagnacco G. Focusing on the goat casein complex. *J. Dairy Sci*. 2006;89(16840635):3178–3187.
19. Cebo C., López C., Henry C., Beauvallet C., Ménard O., Bevilacqua C., Bouvier F., Caillat H., Martin P. Goat α_{s1} -casein genotype affects milk fat globule physicochemical properties and the composition of the milk fat globule membrane. *J. Dairy Sci*. 2012;95(22921619):6215–6229.
20. Khavkin A.I., Vasia M.N., Novikova V.P. Biologicheskaya rol kazomorfinov _chast 1. [Biological role of casomorphins (part 1)]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;12(196):102–109. (in Russian).
21. Khavkin A.I., Vasia M.N., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Perevarivanie belkov kazomorfini i kislo-molochnie produkti. [Digestion of proteins, casomorphins and fermented milk products]. *Voprosi prakticheskoi pediatrii*. 2021;16(5):125–133. (in Russian).
22. Kovalyuk N.V., Yakusheva L.I., Shakhnazarova Yu.Yu., Kesem A.A. *Sbornik nauch. trudov SKNIIZH*. [Collection of scientific works of SKNIIZH]. 2019;8:4–8. (in Russian).
23. Demmelmair H., Prell C., Timby N., Lönnerdal B. *Nutrients*. 2017;9:817.
24. Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-B aglieri A. et al. Sequential release of milk protein- derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1314–1323.
25. Aadland E., Fagerhol M.K. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(8):823–825.
26. Havkin A.I., Vasia M.N., Novikova V.P. Biologicheskaya rol kazomorfinov chast 2, rol v patologii cheloveka. [Biological role of casomorphins (part 2): role in human pathology]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;12(196):110–118. (in Russian).
27. Chia JSJ., McRae J.L., Kukuljan S., Woodford K., Elliott R.B., Swinburn B., Dwyer K.M. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7:e274.
28. Kamiński S., Cieslińska A., Kostyra E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *J Appl Genet*. 2007;48(3):189–198.
29. Jasińska B. The comparison of pepsin and trypsin action on goat, cow, mare and human caseins. *Rocz. Akad. Med. Bialymst*. 1995;40:486–493.
30. Darragh A. The assessment of protein quality of goat and cow milk. Presented to the Perinatal Society of Australia and New Zealand in Adelaide. 2005.
31. Prosser C. Characteristic and benefits of goat milk as a base for infant formula. Paper presented at the Korean Society of Pediatric: Gastroenterology and Nutrition Conference, Seul, Korea. 2004.
32. Prosser C. Bioactive components of goat milk compared to human milk. Poster paper presented at the Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Conference, Adelaide, Australia. 2005.
33. Mehaia M.A., Al-Kanhal M.A. Taurine and other free amino-acids in milk of camel, goat, cow and man. *Milchwissenschaft*. 1992;47:351–353.
34. Militante J.D., Lombardini L.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids*. 2002;23:381–393.
35. Warskulat U., Flogel U., Jacoby C., Hartwig H.G., Thewissen M., Merx M.W., Molojavyi A., Heller-Stilb B., Schrader J., Haussinger D. Taurine transporter knockout depletes muscle taurine levels and results in severe skeletal muscle impairment but leaves cardiac function uncompromised. *FASEB J*. 2004. DOI:10.1096/fj.03-0496fje.
36. Penttila I.A. et al. Immune modulation in suckling rat pups by a growth factor extract derived from milk whey. *Journal of Dairy Research*. 2001;68:587–599.
37. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *Journal of Immunology*. 1995;155:1647–1651.
38. Murphy M.S. Growth factors and the gastrointestinal tract. *Nutrition*. 1998;14:771–774.
39. Politis I., White J.H., O'Hare K., Zavizion B., Gilmore J., Caler W. Distribution of plasminogen ac-

- tivator forms in fractions of goat milk. *J. Dairy Sci.* 1994;77(7836578): 2900–2906.
40. Trujillo A.J., Guamis B., Carretero C. Hydrolysis of caprine β -casein by plasmin. *J. Dairy Sci.* 1997;80(9361197):2258–2263.
 41. Baldi A., Savoini G., Cheli F., Fantuz F., Senatore E., Bertocchi L., Politis I. Changes in plasmin-plasminogen-plasminogen activator in milk from Italian dairy cows. *Int. Dairy J.* 1996;6:1045–1053.
 42. Wang Z., Jiang S., Ma C., Huo D., Peng Q., Shao Y., Zhang J. Evaluation of the nutrition and function of cow and goat milk based on intestinal microbiota by metagenomic analysis. *Food Funct.* 2018;9(4):2320–2327.
 43. Bhavaniramy S., Sibiyi A., Alothaim A.S., Al Othaim A., Ramar V., Veluchamy A., Manikandan P., Vaseeharan B. Evaluating the structural and immune mechanism of Interleukin-6 for the investigation of goat milk peptides as potential treatments for COVID-19. *J King Saud Univ Sci.* 2022;34(4):101924.
 44. Cerbulis J., Parks O.W., Farrell Jr., H.M. Composition and distribution of lipids of goats' milk. *J. Dairy Sci.* 1982;65:2301–2307.
 45. Jenness R., Parkash S. Lack of a fat globule clustering agent in goats' milk. *J. Dairy Sci.* 1971;54:123–126.
 46. Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V. i dr. Yes-testvennoye vskarmlivaniye detey pervogo goda zhizni. [Natural feeding of children in the first year of life]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2022;17(3):60–65. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.3.60.65. (in Russian).
 47. Tappenden K.A., Thomson A.B., Wild G.E., McBurney M.I. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition enhances functional adaptation to intestinal resection in rats. *Gastroenterology.* 1997;112:792–802.
 48. Chilliard Y., Ferlay A., Rouel J., Lamberet G. A review of nutritional and physiological factors affecting goat milk lipid synthesis and lipolysis. *J. Dairy Sci.* 2003;86(12778586): 1751–1770.
 49. Martinez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A., Henkel C.A., Pohlentz G., Boza J.J., Guadix E.M., Kunz C. Goat's milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int. Dairy J.* 2005;16:173–181.
 50. Viverge D., Grimmonprez L., Solere M. Chemical characterization of sialyl oligosaccharides isolated from goat (*Capra hircus*) milk. *Bioch. Biophys. Acta Gen. Sub.* 2007;1336:157–164.
 51. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α s1-casein. *Small Rumin Res.* 2013;113(2–3):411–420.
 52. Giorgio D., Di Trana A., Claps S. Oligosaccharides, polyamines and sphingolipids in ruminant milk. *Small Rumin Res.* 2018;160:23–30.
 53. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S., Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr.* 2019;122(4):441–449.
 54. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides from Milk. *J. Nutr.* 2007;137:847S–849S.
 55. Daddaoua A., Puerta V., Requena P., Martinez-Ferez A., Guadix E., de Medina F.S., Zarzuelo A., Suarez M.D., Boza J.J., Matinez-Augustin O. Goat milk oligosaccharides are antiinflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J. Nutr.* 2006;136:672–676.
 56. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Galvez J., Lopez-Huertas E., Boza J., Obled C., Xaus J. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin. Nutr.* 2006;25:477–488.
 57. Kon I.Ya. Koze moloko v pitanii detei rannego vozrasta. [Goat's milk in the nutrition of young children]. *Detskii doktor.* 2000;2:55–58. (in Russian).
 58. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk. *Int. Dairy Fed. Buffl.* 1986;202:54–67.
 59. Parkash S., Jenness R. The composition and characteristic's of goat milk: a review. *Dairy Sci. Aabstr.* 1968;30:67–87.
 60. Park Y.W., Mahoney A.W., Hendricks D.G. Bioavailability of iron in goat milk compared with cow milk fed to anaemic rats. *J. Dairy Sci.* 1986;69:2608–2615.
 61. Lopez A.I., Alférez MJM., Barrionuevo M., Lisbona F., Campos M.S. Influence of goat and cow milk on digestion and metabolic utilization of calcium and iron. *J. Physiol. Biochem.* 2000;56(3):201–208.
 62. Nacionalnaya Programma optimizacii vskarmlivaniya detei pervogo goda jizni v RF. [National Program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation]. Moscow; 2019. (in Russian).
 63. Elvehjem C.A. What is new in the nutritive value of milk. *J. Dairy Sci.* 1953;36:1264–1266.
 64. Davidson G.P., Townley RRW. Structural and functional abnormalities of the small intestine due to nutritional folic acid deficiency in infancy. *J. Pediatr.* 1977;90(557084):590–594.
 65. Ziegler D.S., Russell S.J., Rozenberg G., James C.A., Trahair T.N., O'Brien T.A. Goats' milk quackery. *J. Paediatr. Child Health.* 2005;41(16398839):569–571.
 66. Basnet S., Schneider M., Gazit A., Mander G., Doctor A. Fresh goat's milk for infants: Myths and realities. *Pediatrics.* 2010;125(20231186):e973–e977.
 67. Clark S, García MBM. A 100-Year Review: Advances in goat milk research *J Dairy Sci.* 2017;100(12):10026–10044.
 68. Rollins N., Piwoz E., Baker P., Kingston G., Maba-so K.M., McCoy D., Ribeiro Neves P.A., Pérez-Es-

- camilla R., Richter L., Russ K. et al. Marketing of commercial milk formula: A system to capture parents, communities, science, and policy. *Lancet*. 2023;401:486–502.
69. Baker P., Smith J.P., Garde A., Grummer-Strawn L.M., Wood B., Sen G., Hastings G., Pérez-Escamilla R., Ling C.Y., Rollins N. et al. The political economy of infant and young child feeding: Confronting corporate power, overcoming structural barriers, and accelerating progress. *Lancet*. 2023;401:503–524.
 70. Pérez-Escamilla R., Tomori C., Hernández-Cordero S., Baker P., Barros A.J.D., Bégin F., Chapman D.J., Grummer-Strawn L.M., McCoy D., Menon P. et al. Breastfeeding: Crucially important, but increasingly challenged in a market-driven world. *Lancet*. 2023;401:472–485.
 71. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. [Federal State Statistics Service]. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. (in Russian).
 72. Grudnoye vskarmlyvaniye v Rossii. [Breastfeeding in Russia]. *Itogovyy otchet. Demoskop Weekly*. 2015;651–652. <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0651/reprod02.php>. (in Russian).
 73. Ladodo O.B., Jdanova S.I., Zubkov V.V., i dr. Grudnoye vskarmlyvanie v Rossii problemi i perspektivi. [Breastfeeding in Russia: problems and prospects]. *Obschestvennoe zdorove*. 2023;3;1:18–32. DOI 10.21045/2782_1676. (in Russian).
 74. Gurova M.M. Smesi na osnove kozego moloka. Komu zachem kak. [Goat milk based mixtures. To whom, why, how]. *Medicinskii sovet*. 2022;16(1):128–133. (in Russian).
 75. Sepe L., Argüello A. Recent advances in dairy goat products. *Asian-Australas. J. Anim. Sci*. 2019;32:1306–1320.
 76. Miller B.A., Lu C.D. Current status of global dairy goat production: An overview. *Asian-Australas. J. Anim. Sci*. 2019;32:1219–1232.
 77. Novikova V.P., Gurova M.M., Zavyalova A.N. i dr. Navigator po produktam pitaniya detei rannego vozrasta. [Navigator for food products for young children]. V pomoshch praktikuyuschemu pediatri uchebnoe posobie v 3 tomah. Navigator po specializirovannim produktam dlya kormyaschih jenschin i detskim formulam dlya vskarmlyvaniya detei ot rojdeniya do 3 let. Tom 1. Sankt-Peterburg; 2022. (in Russian).
 78. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10:2603. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2603.
 79. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.3 (Updated February 2022). Cochrane, 2022. (accessed on 27 January 2023). Available online: www.training.cochrane.org/handbook.
 80. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
 81. Jankiewicz M., van Lee L., Biesheuvel M., Brouwer-Brolsma E.M., van der Zee L., Szajewska H. The Effect of Goat-Milk-Based Infant Formulas on Growth and Safety Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2110.
 82. Kumar S., Birendra K., Rajesh K., Suryamani K. Features Nutritional Features of Goat Milk Review. *Indian Journal Dairy Science*. 2012;65(4):266–273.
 83. Abbas H., Hassan F.H., Abd El-Gawad Enab A. Physicochemical Characteristics of goat's milk. *Igarss*. 2014;11(1):307–317.
 84. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., Scragg R., Thompson J., Andrews J., Wall C., Murphy J., Lowry D. A randomised, double-blind comparison of goat milk and cow milk infant formula. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41:564–568.
 85. Prosser C., McLaren R., Rutherford S., Hendriks A., Lowry D. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster paper presented by Dr Colin Prosser at the Paediatric Society of New Zealand. 56th Annual Scientific Meeting, Queenstown. 2003.
 86. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Flavor Perception in Human Infants: Development and Functional Significance. *Digestion*. 2011;83,1–6.
 87. Nicklaus S. The Role of Dietary Experience in the Development of Eating Behavior during the First Years of Life. *Ann. Nutr. Metab*. 2017;70,241–245.
 88. Mennella J.A., Beauchamp G.K. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum. Dev*. 2002;68,71–82.
 89. Epifanio M., de Abreu C.L.M., Barros K., Oviedo J., Covic A., Ormenese R.C.S. Palatability and Sensory Perception of Infant Formulas for the Treatment of Cow's Milk Allergy According to Brazilian Mothers. *Biomed. J. Sci. Tech. Res*. 2020;25:18803–18810.
 90. Jung C., González Serrano A., Batard C., Seror E., Gelwane G., Poidvin A., Lavallée I., Elbez A., Brusieux M., Prosser C., Gallier S., Bellaïche M. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey-Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants Enjoy More?—A Feasibility, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(18):4057.
 91. Young W. Park, Goat Milk: Composition, Characteristics. *Encyclopedia of Animal Science*. January 2010. In book: *Encyclopedia of Animal Science*, Edition: 2nd Chapter: Goat Milk: Composition, Characteristics. Publisher: CRC Press.

92. Harden C.J. and Hepburn N.J. The benefits of consuming goat's milk. 2011.
93. Stergiadis S., Berlitz C.B., Hunt B., Garg S., Ian Givens D., Kliem K.E. An update to the fatty acid profiles of bovine retail milk in the United Kingdom: Implications for nutrition in different age and gender groups. *Food Chem.* 2019;276:218–230.
94. Currò S., De Marchi M., Claps S., Salzano A., De Palo P., Manuelian C.L., Neglia G. Differences in the Detailed Milk Mineral Composition of Italian Local and Saanen Goat Breeds. *Animals (Basel)*. 2019;9:412.
95. Stergiadis S., Bieber A., Chatzidimitriou E., Franceschin E., Isensee A., Rempelos, Baranski M., Maurer V., Cozzi G., Bapst B. et al. Impact of US Brown Swiss genetics on milk quality from low-input herds in Switzerland: Interactions with season. *Food Chem.* 2018;251:93–102.
96. Lythgoe H.C. Composition of goat milk of known purity. *J. Dairy Sci.* 1940;23:1097–1108.
97. Tehnicheskii reglament Tamojennogo Soyuzo «O bezopasnosti moloka i molochnoi produkcii» TR TS 033/2013. [Technical Regulations of the Customs Union "On the safety of milk and dairy products" (TR CU 033/2013)]. (in Russian).
98. Reshenie Soveta EEK ot 23.09.2022 № 143 "O vnese-nii izmenenii v tehnicheskii reglament Tamojennogo soyuzo "O bezopasnosti moloka i molochnoi produkcii" TR TS 033/2013". [Decision of the EEC Council dated September 23, 2022 No. 143 "On amendments to the technical regulations of the Customs Union "On the safety of milk and dairy products" (TR CU 033/2013)".] (in Russian).

УДК 616-056.527-053.2+612.015.38+664.236+616.3-008.6+616.34-002
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.71.22.007

ДЕНСИТОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

© Ирина Анатольевна Бавыкина, Александр Алексеевич Звягин,
Дмитрий Вадимович Бавыкин, Ирина Юрьевна Юрова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контактная информация:

Ирина Анатольевна Бавыкина — д.м.н., доцент, начальник Центра научных исследований, разработок и трансфера медицинских технологий, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии. E-mail: i-bavikina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280> SPIN: 5677-2002

Для цитирования: Бавыкина И.А., Звягин А.А., Бавыкин Д.В., Юрова И.Ю. Денситометрия в оценке костного метаболизма у детей с целиакией // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 89–94. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.71.22.007>

Поступила: 31.01.2024

Одобрена: 15.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Активный рост и развитие ребенка может сопровождаться нарушениями костного метаболизма, а если ребенок имеет хроническую патологию желудочно-кишечного тракта, то риск снижения минеральной плотности костной тканикратно возрастает. Непереносимость глютена зачастую сопровождается нарушениями нутритивного статуса, в частности, изменениями со стороны костной ткани. Важным аспектом динамического наблюдения за пациентами с целиакией является контроль за состоянием минеральной плотности костной ткани с целью своевременного выявления и коррекции возникших изменений. Проведение денситометрии в настоящее время не является рутинным методом диагностики и не включено в протоколы исследования при непереносимости глютена. Однако литературные данные подтверждают актуальность использования данной методики среди взрослых и в детской популяции. В статье приведены исследования, которые показывают наличие снижения минеральной плотности костной ткани как при постановке диагноза «целиакия», так и при последующем наблюдении. Приводятся аргументы в пользу проведения денситометрии и указываются факторы риска снижения костного метаболизма. Комплексный подход к оценке эффективности диетотерапии и нутритивного статуса пациентов при ее соблюдении позволит в значительной степени улучшить качество жизни детей.

Ключевые слова: костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани, целиакия

DENSITOMETRY IN THE ASSESSMENT OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

© Irina A. Bavykina, Alexander A. Zvyagin, Dmitry V. Bavykin, Irina Yu. Yurova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036 Russian Federation

Contact information:

Irina A. Bavykina — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Center for Scientific Research, Development and Transfer of Medical Technologies, Associate Professor of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics.
E-mail: i-bavikina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280> SPIN: 5677-2002

For citation: Bavykina IA, Zvyagin AA, Bavykin DV, Yurova IYu. Densitometry in the assessment of bone metabolism in children with celiac disease. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):89–94. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.71.22.007>

Received: 31.01.2024

Revised: 15.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The active growth and development of a child may be accompanied by disorders of bone metabolism, and if the child has a chronic pathology of the gastrointestinal tract, then the risk of a decrease in bone mineral density increases manifold. Gluten intolerance is often accompanied by disturbances in nutritional status, in particular changes in bone tissue. An important aspect of dynamic monitoring of patients with celiac disease is monitoring the state of bone mineral density in order to timely detect and correct changes that have occurred. Densitometry today is not a routine diagnostic method and is not included in research protocols for gluten intolerance; however, literature data confirm the relevance of using this technique both among adults and in the pediatric population. The article presents studies that show the presence of a decrease in bone mineral density both at diagnosis of celiac disease and during subsequent follow-up. Arguments in favor of densitometry are presented and risk factors for decreased bone turnover are identified. An integrated approach to assessing the effectiveness of diet therapy and the nutritional status of patients, if followed, will significantly improve the quality of life of children.

Keywords: bone metabolism, bone mineral density, celiac disease

За последние годы представления о непереносимости глютена сильно изменились, и патология из гастроэнтерологической нозологии превратилась в полиорганное нарушение, требующее комплексного подхода при оценке клинических проявлений, диагностике, а также внимательной оценки динамики клинической картины в дальнейшем терапевтическом сопровождении после назначения безглютеновой диеты (БГД) [1–3]. Широкая распространенность и многоликость клинической картины непереносимости глютена позволяют сделать вывод о том, что врач любой специальности может столкнуться с данной патологией или ее осложнениями [4–6].

Изменения костного метаболизма могут быть как осложнением вследствие синдрома мальабсорбции при непереносимости глютена, так и единственным проявлением заболевания [7, 8]. Оценка параметров нутритивного статуса и, в частности, костного метаболизма, является неотъемлемой частью терапевтического сопровождения пациентов детского возраста при наличии хронических заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта [9–13]. Ряд исследований подтверждают, что изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдаются у пациентов всех возрастных категорий в момент диагностики непереносимости глютена [14, 15]. Для взрослых пациентов разработаны рекомендации ACG и ESoCD, которые включают проведение денситометрии пациентам старше 40 лет или при наличии симптомов мальабсорбции при постановке диагноза «целиакия» [16, 17]. Исследование F. Tovoli и соавт. (2023), в котором оценивали динамику состояния костного метаболизма у пациентов с низкими показателями денситометрии при постановке диагноза и после использования диетотерапии в течение 10 лет, показывает, что значения МПКТ стабилизируются при длительном ограничении в питании глютена [15]. Аналогичные результаты получены нами ранее в педиатрической практике. При обследовании 32 детей, соблюдающих БГД более 6 месяцев с момента постановки диагноза «целиакия» снижение МПКТ при денситометрии поясничного отдела позвоночника выявлено у 18,75% детей, половина из которых имели низкие показатели. Выявлена значимая зависимость снижения костной минерализации в зависимости от качества соблюдения диеты: чем чаще ребенок нарушал диету, тем ниже МПКТ. Переломов в анамнезе у пациентов не было [7].

При проведении анализа литературных данных, опубликованных в период с 1996 по 2017 год, установлено, что уровень МПКТ ниже у детей с целиакией в сравнении со здоровыми сверстниками [18]. В связи с этим стоит отметить важный аспект динамического наблюдения за состоянием МПКТ

в процессе соблюдения диетотерапии, особенно при низкой приверженности пациентов. При этом к частоте проведения денситометрии надо подходить индивидуально, в зависимости не только от приверженности к диетотерапии, но и от возраста пациента, состояния нутритивного статуса, в частности, физического развития и качеством контроля над симптомами заболевания.

Однако существуют и противоположные данные. При проведении денситометрии у 24 детей с целиакией (12 мальчиков в возрасте $8,7 \pm 3,3$ года) при постановке диагноза и после использования в терапии БГД и последующего сравнения на двух этапах исследования у каждого пациента установлено, что МПКТ в пределах референсных значений отмечалась у всех обследованных пациентов на момент постановки диагноза и после лечения без разницы между двумя моментами анализа [19]. В ретроспективном исследовании с участием 86 пациентов с целиакией в возрасте 2–18 лет проведена оценка взаимосвязи между z-показателями МПКТ поясничного отдела, рассчитанными в соответствии с их хронологическим возрастом и ростом, и их клиническими, лабораторными и гистопатологическими параметрами. Авторами установлено, что МПКТ по данным денситометрии при оценке в зависимости от хронологического возраста ≤ -2 стандартного отклонения (SD) у 26,7% пациентов, а при оценке от роста число пациентов с ≤ -2 SD снизилось до 12,8% пациентов и коррелировало с их возрастом на момент постановки диагноза «целиакия» (значение $r=0,269$). При этом статистически значимых различий между подгруппами, между значениями МПКТ в отношении их клинических, лабораторных и гистопатологических параметров не выявлено ни в одной группе [20].

Однако чаще отмечают различия в МПКТ у пациентов с целиакией. В когортном ретроспективном исследовании проанализированы демографические, клинические и лабораторные данные из медицинских карт: 673 детей с целиакией (63% женского пола, средний возраст на момент постановки диагноза — 10,6 года, интерквартильный диапазон — 7,8–13,9), которым проведена денситометрия при постановке диагноза. Логистический регрессионный анализ показал, что средний балл $aBMD-Z$ при первичном сканировании детей на момент постановки диагноза составил $-0,4 \pm 1,2$. У 46 детей баллы $aBMD-Z$ были меньше -2 (6,8%; 95% ДИ, 5,2–9,0). У тех, кто прошел повторный анализ МПКТ ($n=108$; 16,0%), наблюдалось значительное увеличение показателя $aBMD-Z$ (среднее изменение 0,29; $p=0,0005$). Более высокий индекс массы тела (ИМТ) был связан с более незначительной вероятностью низкого значения $aBMD-Z$ при первоначальном проведении денситометрии (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,35–

0,50). Показатели ИМТ-Z превышающие $-0,4$, выявили детей с низким $aBMD-Z$ при их первоначальном анализе МПКТ ($p=0,05$). По мнению авторов, показатели ИМТ-Z могут быть использованы для выявления детей с целиакией, подверженных риску низкой МПКТ, которым следует пройти денситометрический скрининг [21].

В перекрестном исследовании, проведенном в Иране (2023), приняли участие 48 детей (средний возраст $9,96 \pm 3,17$ года) с диагнозом целиакии (Marsh II и Marsh III стадии). Авторами доказано, что 35,4% пациентов имели МПКТ в пределах нормы, у 41,7% показатели находились на нижней границе, а 22,9% имели низкую костную минерализацию при проведении обследования бедренной кости методом денситометрии. При оценке результатов денситометрии поясничного отдела выявлено, что 39,6% имеют МПКТ в пределах референсных значений, 25% — нижнюю границу нормы, и у 35,4% диагностирована низкая МПКТ. Статистически значимой корреляции между возрастом, полом, местом жительства, стадией по Marsh, приверженностью к БГД и денситометрией кости в обеих областях не замечено. Статистически значимую взаимосвязь выявили между МПКТ в поясничной области и двумя типами HLA, а именно HLA DQ8 и HLA DQ2/8 ($p=0,016$). Таким образом, авторы подтверждают часто встречающуюся низкую МПКТ у детей с впервые диагностированной целиакией [22].

В исследовании с участием детей с целиакией, выявленной при проведении скрининга, и пациентов без целиакии оценивалась МПКТ методом денситометрии, сывороточный 25 (ОН) витамин D_3 , паратиреоидный гормон (ПТГ), интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13, ИЛ-15, гамма-интерферон и фактор некроза опухоли альфа. Установлено, что на момент постановки диагноза у детей с выявленной при скрининге целиакией по сравнению с контрольной группой в среднем на $-0,03$ г/см была снижена МПКТ как всего тела, так и позвоночника ($p=0,009$ и $p=0,005$ соответственно), также в среднем на $-11,4$ нмоль/л был снижен уровень 25 (ОН) витамина D_3 ($p<0,001$) и в среднем на $+1,0$ пмоль/л выше уровень ПТГ ($p<0,001$). Системные уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13 и фактора некроза опухоли альфа были повышены при выявленной при скрининге целиакии по сравнению с контролем ($p<0,001$). У детей, получавших БГД, по сравнению с контрольной группой не было обнаружено различий в МПКТ, уровне 25 (ОН) витамина D_3 , ПТГ и цитокинов [23]. Данное исследование подтверждает диагностическую значимость контроля МПКТ у пациентов с целиакией. В связи с тем, что у пациентов с целиакией часто диагностируется снижение уровня витамина D в крови, считается целе-

сообразным проведение динамического контроля МПКТ с использованием денситометрии [24].

Оценка МПКТ является важным компонентом комплексной оценки состояния здоровья детей, своевременная диагностика снижения костного метаболизма позволит сократить число госпитализаций пациентов, число обращаемости к узким специалистам, сохраняя качество жизни детей и их семей [25–27].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;4(188):199–227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227.
2. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии. 2015;13(1):37–41.
3. Гурова М.М., Хавкин А.И., Новикова В.П. Эволюция представлений о глютен-ассоциированных заболеваниях у детей: от понимания к действию. Фарматека. 2021;28(9):8–16.
4. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А. и др. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры. Вопросы детской диетологии. 2023;21(2):32–44. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-32-44.
5. Шаповалова Н.С., Ревна М.О., Новикова В.П. и др. Осложненная целиакия у 4-летнего ре-

- бенка с аллергической энтеропатией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;1(137):83–87.
6. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018;97(6):147–151. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-147-151.
 7. Звягин А.А., Бавыкина И., Почивалов А.В. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых детей и больных на безглютеновой диете. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;94(4):141–145.
 8. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Гусев К.Ю. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с непереносимостью глютена при использовании продуктов из амаранта. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(1):32–38. DOI 10.20953/1817-7646-2016-1-32-38
 9. Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Гузеева О.Д. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011;47(4.1):248–254.
 10. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. Педиатр. 2019;10(5):5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12.
 11. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Кликунова К.А. Физическое развитие детей с целиакией в Санкт-Петербурге. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;4(188):116–123. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-116-123.
 12. Бавыкина А.Б., Звягин А.А., Настаушева Т.Л. и др. Состояние физического развития у детей с непереносимости глютена. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017;20(3):159–164.
 13. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете. Вопросы практической педиатрии. 2015;10(2):20–25.
 14. Catassi C., Verdu E.F., Bai J.C., Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399:2413–2426. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
 15. Tovoli F., Pallotta D.P., Giamperoli A. et al. Evolution of bone densitometry parameters and risk of fracture in coeliac disease: a 10-year perspective. *Intern Emerg Med*. 2023;18(5):1405–1414. DOI: 10.1007/s11739-023-03307-7.
 16. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–676. DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
 17. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
 18. Fedewa M.V., Bentley J.L., Higgins S. et al. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):200–211. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.02.003.
 19. Iglesias Blázquez C., Jorquera Plaza F., De Paz Fernández J.A. et al. Densidad mineral ósea en niños celiacos. Indicaciones de estudio y efecto de la exclusión del gluten de la dieta [Analysis of bone mineral density in children with celiac disease. Densitometry indications and effect of gluten-free diet]. *Nutr Hosp*. 2018;35(3):543–549. DOI: 10.20960/nh.1510.
 20. Çamtosun E., Varol F.İ., Güngör Ş. et al. Factors Associated with Low Bone Mineral Density at the Time of Diagnosis in Children with Celiac Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(1):62–68. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-5-18.
 21. Webster J., Vajravelu M.E., Choi C. et al. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Children With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1509–1514. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.035.
 22. Ahmadipour S., Rostami Nejad M., Faraji Goodarzi M. et al. Bone mineral density in Iranian children with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):167–172. DOI: 10.22037/ghfbb.v16i2.2638.
 23. Björck S., Brundin C., Karlsson M., Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):526–532. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001568.
 24. Fouda M.A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(5):291–295. DOI: 10.4103/sjg.SJG_58_17.
 25. Кузьмина Д.А., Гузеева О.В., Костик М.М., Новикова В.П. Маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани у детей с кариесом разной степени тяжести. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2011;2:164–171.
 26. Щербакова А.Ю., Иванова М.В., Кузьмина Д.А. и др. Состояние слизистой оболочки ротовой полости, твердых тканей зуба и минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом. Вестник Новгородского государственного университета. 2014;78:101–104.
 27. Tuna Kırsaçlıoğlu C., Kuloğlu Z., Tanca A. et al. Bone mineral density and growth in children with coeliac disease on a gluten free-diet. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1816–1821. DOI: 10.3906/sag-1508-52.

REFERENCES

- Roslavtseva Ye.A., Dmitriyeva Yu.A., Zakharova I.N. i dr. Tseliakiya u detey: proyekt klinicheskikh rekomendatsiy. [Celiac disease in children: draft clinical guidelines]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021;4(188):199–227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227. (in Russian).
- Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Prakticheskiye aspekty differentsial'noy diagnostiki tseliakii i giperchuvstvitel'nosti k glyutenu. [Practical aspects of differential diagnosis of celiac disease and gluten hypersensitivity]. Voprosy detskoy diyetologii. 2015;13(1):37–41. (in Russian).
- Gurova M.M., Khavkin A.I., Novikova V.P. Evolyutsiya predstavleniy o glyuten-assotsirovannykh zabolevaniyakh u detey: ot ponimaniya k deystviyu. [The evolution of ideas about gluten-associated diseases in children: from understanding to action]. Farmateka. 2021;28(9):8–16. (in Russian).
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Yablokova Ye.A. i dr. Ne svyazannaya s tseliakiyey chuvstvitel'nost' k glyutenu: podkhody k differentsial'noy diagnostike i potentsial'nyye biomarkery. [Non-celiac gluten sensitivity: approaches to differential diagnosis and potential biomarkers]. Voprosy detskoy diyetologii. 2023;21(2):32–44. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-32-44. (in Russian).
- Shapovalova N.S., Revnova M.O., Novikova V.P. i dr. Oslozhnennaya tseliakiya u 4-letnego rebenka s allergicheskoy enteropatiyey. [Complicated celiac disease in a 4-year-old child with allergic enteropathy]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017;1(137):83–87. (in Russian).
- Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Gubanova A.V. Net-seliakiynaya neallergicheskaya chuvstvitel'nost' k glyutenu. [Non-celiac non-allergic gluten sensitivity]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2018;97(6):147–151. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-147-151. (in Russian).
- Zvyagin A.A., Bavykina I., Pochivalov A.V. i dr. Sostoyaniye mineral'noy plotnosti kostnoy tkani u zdorovykh detey i bol'nykh na bezglyutenovoy diyete. [The state of bone mineral density in healthy children and patients on a gluten-free diet]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015;94(4):141–145. (in Russian).
- Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Gusev K.Yu. i dr. Sostoyaniye mineral'noy plotnosti kostnoy tkani u detey s neperenosimost'yu glyutena pri ispol'zovanii produktov iz amaranta. [The state of bone mineral density in children with gluten intolerance when using amaranth products]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2016;11(1):32–38. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-1-32-38. (in Russian).
- Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Guzeyeva O.D. Khronicheskiy gastrit i patologiya kostnoy tkani u detey. [Chronic gastritis and bone tissue pathology in children]. Vrach-aspirant. 2011;47(4.1):248–254. (in Russian).
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O. i dr. Gastrointestinal'nyye faktory riska razvitiya anemii u detey s tseliakiyey. [Gastrointestinal risk factors for the development of anemia in children with celiac disease]. Pediatr. 2019;10(5):5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12. (in Russian).
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Klikunova K.A. Fizicheskoye razvitiye detey s tseliakiyey v Sankt-Peterburge. [Physical development of children with celiac disease in St. Petersburg]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021;4(188):116–123. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-116-123. (in Russian).
- Bavykina A.B., Zvyagin A.A., Nastausheva T.L. i dr. Sostoyaniye fizicheskogo razvitiya u detey s neperenosimosti glyutena. [The state of physical development in children with gluten intolerance]. Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny. 2017;20(3):159–164. (in Russian).
- Bavykina I.A., Zvyagin A.A. Nutritivnyy status detey pri dlitel'noy bezglyutenovoy diyete. [Nutritional status of children on a long-term gluten-free diet]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015;10(2):20–25. (in Russian).
- Catassi C., Verdu E.F., Bai J.C., Lionetti E. Coeliac disease. Lancet. 2022;399:2413–2426. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- Tovoli F., Pallotta D.P., Giamperoli A. et al. Evolution of bone densitometry parameters and risk of fracture in coeliac disease: a 10-year perspective. Intern Emerg Med. 2023;18(5):1405–1414. DOI: 10.1007/s11739-023-03307-7.
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108:656–676. DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7:583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
- Fedewa M.V., Bentley J.L., Higgins S. et al. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Densitom. 2020;23(2):200–211. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.02.003.
- Iglesias Blázquez C., Jorquera Plaza F., De Paz Fernández J.A. et al. Densidad mineral ósea en niños celíacos. Indicaciones de estudio y efecto de la exclusión del gluten de la dieta [Analysis of bone mineral density in children with celiac disease. Densitometry indications and effect of gluten-free

- diet]. *Nutr Hosp.* 2018;35(3):543–549. DOI: 10.20960/nh.1510.
20. Çamtosun E., Varol F.İ., Güngör Ş. et al. Factors Associated with Low Bone Mineral Density at the Time of Diagnosis in Children with Celiac Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023;15(1):62–68. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-5-18.
 21. Webster J., Vajravelu M.E., Choi C. et al. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Children With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1509–1514. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.035.
 22. Ahmadipour S., Rostami Nejad M., Faraji Goodarzi M. et al. Bone mineral density in Iranian children with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2023;16(2):167–172. DOI: 10.22037/ghfbb.v16i2.2638.
 23. Björck S., Brundin C., Karlsson M., Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):526–532. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001568.
 24. Fouda M.A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(5):291–295. DOI: 10.4103/sjg.SJG_58_17.
 25. Kuz'mina D.A., Guzeyeva O.V., Kostik M.M., Novikova V.P. Markery kostnogo metabolizma i mineral'naya plotnost' kostnoy tkani u detey s kariyesom raznoy stepeni tyazhesti. [Markers of bone metabolism and bone mineral density in children with caries of varying severity]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina Publ.* 2011;2:164–171. (in Russian).
 26. Shcherbakova A.Yu., Ivanova M.V., Kuz'mina D.A. i dr. Sostoyaniye slizistoy obolochki rotovoy polosti, tverdykh tkaney zuba i mineral'noy plotnosti kostnoy tkani u podrostkov s khronicheskim gastroduodenitom. [The state of the oral mucosa, hard dental tissues and bone mineral density in lescents with chronic gastroduodenitis]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014;78:101–104. (in Russian).
 27. Tuna Kırsaçlıoğlu C., Kuloğlu Z., Tanca A. et al. Bone mineral density and growth in children with coeliac disease on a gluten free-diet. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1816–1821. DOI: 10.3906/sag-1508-52.

УДК 616.71-007.23+577.161.2+546.41+611.018.4
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.63.58.008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

© Валерия Павловна Новикова

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

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» НИЦ. E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709> SPIN: 1875-8137

Для цитирования: Новикова В.П. Патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 95–101. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.63.58.008>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 28.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. В обзоре описаны симптомы поражения костной системы при целиакии, хроническом гастрите, после резекции желудка и при воспалительных заболеваниях кишечника. Описаны система витамина D и костный метаболизм при хронических заболеваниях органов пищеварения, механизмы влияния витамина D на слизистую оболочку (СО) кишечника, факторы риска, способствующие патологическим изменениям костей при заболеваниях ЖКТ. В обзоре показано, что в большинстве случаев нарушение минеральной плотности костей при заболеваниях органов пищеварения обусловлены нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обмена системы витамина D и нарушением кишечного микробиоценоза. Причем конкретные механизмы при каждой нозологической форме требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: костный метаболизм, витамин D, кальций, минеральная плотность костей, микробиоценоз кишечника

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BONE TISSUE PATHOLOGY IN CHRONIC GASTROINTESTINAL DISEASES

© Valeria P. Novikova

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

Contact information:

Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, National Research Center. E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709> SPIN: 1875-8137

For citation: Novikova VP. Pathogenetic mechanisms of development of bone tissue pathology in chronic gastrointestinal diseases. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.63.58.008>

Received: 05.02.2024

Revised: 28.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The review describes the symptoms of damage to the skeletal system in celiac disease, chronic gastritis, the condition after gastrectomy and inflammatory bowel diseases. The state of the vitamin D system and bone metabolism in chronic diseases of the digestive system, the mechanisms of the influence of vitamin D on the state of the intestinal mucosa, and risk factors contributing to pathological changes in bones in gastrointestinal diseases are presented. The review shows that in most cases, impaired bone mineral density in diseases of the digestive system is caused by impaired phosphorus-calcium metabolism, metabolism of the vitamin D system and impaired intestinal microbiocenosis, and specific mechanisms for each nosological form require further study.

Keywords: bone metabolism, vitamin D, calcium, bone mineral density, intestinal microbiocenosis

Течение любого хронического заболевания негативно сказывается на процессах моделирования и ремоделирования костной ткани, которая теряет темп метаболизма, особенно в детском возрасте. В результате костная масса не достигает должных величин, что создает почву для формирования низкой минеральной плотности костей (НМПК) и остеопороза в будущем [1].

Исследователями последних десятилетий выявлены характерные изменения, которые произошли в течении хронических заболеваний органов пищеварения у детей. К ним относят ранний дебют, частые рецидивы, увеличение сочетанной патологии ЖКТ. При этом процесс воспаления в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки имеет распространенные и выраженные морфологические изменения, вплоть до атрофических [2]. Нарушение процессов расщепления и всасывания нутриентов при хронических заболеваниях ЖКТ, протекающих с синдромом мальабсорбции у детей, нередко сочетается с низкими дисгармоничными показателями линейных размеров тела и с изменением процессов ремоделирования костной ткани [3]. Продолжительный дефицит микронутриентов, в том числе дефицит витамина D у детей с патологией ЖКТ может приводить к снижению минеральной плотности кости [3–7].

Данные литературы однозначно свидетельствуют о том, что роль верхних отделов пищеварительной системы (желудка и двенадцатиперстная кишка) в абсорбции микроэлементов, особенно фосфора, кальция и витамина D, имеет первостепенную важность [7]. Витамин D влияет на минеральную плотность костной ткани, регулируя всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте и влияя на систему RANK/RANKL/OPG [8]. Дефицит фосфора, кальция и витамина D при патологии ЖКТ приводит к появлению симптомов остеопении: частые переломы, боли в костях различной локализации, нарушение осанки в сагиттальной и фронтальной плоскостях, деформации конечностей [1, 3, 9]. Такие симптомы описаны при целиакии, хроническом гастрите, состоянии после резекции желудка и воспалительных заболеваниях кишечника.

Доказано также, что сывороточный $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ участвует в дифференцировке иммунных клеток, модуляции микробиоты кишечника, транскрипции генов и целостности барьера, поддержании целостности плотных соединений слизистой оболочки, улучшении всасывания фолиевой кислоты и активации экспрессии цитохрома P450 3A4 [10].

Описаны следующие механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки (СО) кишечника: регуляция секреции слизи СО толстой кишки [11], обеспечение целостности структуры [12], влияние на состав и функции кишечной

микробиоты [13], повышение экспрессии белков с плотным переходом, подавление высвобождения зонулина [14]. Действие витамина D на систему врожденного иммунитета связывают со стимуляцией продукции нейтрофилами, макрофагами и клетками, выстилающими эпителиальными поверхностями антибактериальных пептидов с широкой антимикробной активностью, таких как кателицидин (CAMP) и β -дефензин 2 (DEFB4) [15–17], с повышением антимикробного действия в отношении некоторых патогенов, индукцией внутриклеточного рецептора распознавания патогена NOD2, улучшением транскрипции CAMP и DEFB4, подавлением экспрессии гепсидинового антимикробного пептида, снижением ферропортин-опосредованного экспорта внутриклеточного железа [18, 19]. Влияние витамина D на адаптивный иммунитет заключается в контроле дифференциации и созревании дендритных клеток, экспрессии на моноцитах молекул, участвующих в захвате антигена, снижении провоспалительного ответа Th1, повышении противовоспалительного ответа Th2, увеличении количества T-регуляторных клеток, ограничении количества CD4+ T-клеток [20]. За счет этих плеiotропных эффектов витамин D связан с активностью иммуноопосредованных заболеваний — тех формах патологии, при которых поражение как костной системы, так и пищеварительного тракта являются проявлением аутоиммунных процессов (воспалительные заболевания кишечника, целиакия, аутоиммунный гастрит) [21–23].

Разные формы витамина D находятся в кровотоке в связанном виде с его рецептором — VDRP. А активная форма витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) за счет связывания с рецептором оказывает различные биологические эффекты, взаимодействуя с ядрами клеток-мишеней, расположенных в различных органах и тканях, таких как иммунная система, поджелудочная железа, сердечно-сосудистая и мышечная системы, головной мозг [24, 25].

Ген *VDR* расположен на коротком плече хромосомы 12 и содержит 8 экзонов, кодирующих белок (экзоны 2–9) и 6 нетранслируемых экзонов (экзоны 1a-1f) [26, 27]. Описано большое количество полиморфизмов гена *VDR*, которые могут влиять на экспрессию и функцию *VDR* и последующий эффект, опосредованный витамином D [28]. *VDR* также регулирует клеточный цикл, воздействует на клеточную дифференцировку и пролиферацию, контролирует развитие онкологической патологии, а также ингибирование дифференцировки дендритных клеток, стимуляцию синтеза ряда гормонов [26, 29].

Влияние кальция на желудочно-кишечный тракт изучено в фундаментальных исследованиях. Известно, что кальций является вторичным мессенджером регуляции метаболизма клеток и ре-

гулятором синаптической передачи. Его действие на слизистую оболочку желудка и кишок расценивается как вяжущее. Он ослабляет перистальтику, воздействуя на гладкую мускулатуру. В очагах воспаления кальций стимулирует репаративную регенерацию в кишечнике и подавляет избыточную пролиферацию клеток желудка. Хлористый кальций уплотняет ткань, уменьшая проницаемость клеточных мембран [30].

В генезе остеопатий при заболеваниях ЖКТ также играет роль сниженная абсорбция Са из кишечника вследствие ускоренного пассажа химуса — сниженной секреции соляной кислоты, переводящей плохо растворимые соединения Са в растворимый, хорошо всасывающийся хлорид кальция [31–33]. Объяснить дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника у детей с заболеваниями пищеварительного тракта возможно с точки зрения нарушений иннервации в отдельных нейрометамерах. Согласно этой концепции, первичными являются нейротрофические изменения. Патология же пищеварительной и костной систем у подростков и взрослых вторичны [34]. Но есть и другой взгляд — признание влияния ирритации из пораженного органа на состояние костно-мышечной системы, приводящее к спазму мышц, нарушению подвижности двигательных сегментов у детей, подростков и взрослых, лиц, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [35]. Описаны случаи спазма длинных мышц спины, приводящие к сколиозированию при заболеваниях печени и желчного пузыря [35, 36]. Другой возможной причиной возникновения остеопатий у больных с заболеваниями ЖКТ считают прием лекарственных средств, отрицательно влияющих на костную ткань. К ним относятся глюкокортикостероиды, противосудорожные препараты, тиреоидные гормоны, антикоагулянты и антациды, диуретики и нестероидные противовоспалительные средства, некоторые иные препараты [37–41]. Результаты, полученные в ряде исследований, свидетельствуют, что при длительном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) увеличивается риск образования переломов, связанных с развитием остеопороза, вследствие нарушения всасывания Са и торможения остеокластогенеза [40]. Кроме того, побочный эффект ИПП, помимо подавления кислотообразующей функции желудка, может иметь совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП — H^+K^+ -АТФаза париетальных клеток, которая является органоспецифическим ферментом [42]. Но М. Suzuki и соавт. предположили, что ИПП могут подавлять активность близкого по биохимическому строению фермента вакуолярной H^+ -АТФазы, который локализуется в цитоплазме многих кле-

ток человеческого организма [43]. Вследствие этого могут пострадать важнейшие функции, и в том числе резорбция костной ткани, которая является необходимым процессом для восстановления нормальной кости. Исследования последних лет показали, что при длительном (в течение нескольких лет) применении ИПП для лечения хронической гастродуоденальной патологии повышается риск возникновения переломов костей как проявление остеопороза [40, 44, 45]. Вместе с тем при гипокальциемии и гипофосфатемии вследствие развития мышечной гипотонии и нарушения моторной функции желудка и кишечника возникает гастродуоденостаз и появляются патологические гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы [46].

Таким образом, патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях ЖКТ в большинстве случаев обусловлены нарушением фосфорно-кальциевого обмена и обмена системы витамина D. Причем конкретные механизмы при каждой нозологической форме требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Информированное согласие на публикацию.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Гузеева О.Д. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011;47(4.1):248–254.
- Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М; 2017.
- Han T., Zhang Y., Qi B., Chen M., Sun K., Qin X., Yang B., Yin H., Xu A., Wei X., Zhu L. Clinical features and shared mechanisms of chronic gastritis and osteoporosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):4991. DOI: 10.1038/s41598-023-31541-8.
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D — вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):123–33. DOI: 10.14341/omet12835. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13566> (дата обращения: 02.01.2024).

5. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GI: an overview. *J Food Sci Technol.* 2017;54(12):3753–3765. DOI: 10.1007/s13197-017-2840-0.
6. Shin C.S., Choi H.J., Kim M.J. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone.* 2010;47(2):378–387.
7. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Регуляция кальциевого обмена и состояние костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16544> (дата обращения: 02.01.2024).
8. Szymczak-Tomczak A., Ratajczak A.E., Kaczmarek-Ryś M., Hryhorowicz S., Rychter A.M., Zawada A., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(19):5715. DOI: 10.3390/jcm11195715.
9. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1–164, back cover. PMID: 15293701.
10. Carmeliet G., Dermauw V., Bouillon R. Vitamin D Signaling in Calcium and Bone Homeostasis: A Delicate Balance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:621–631. DOI: 10.1016/j.beem.2015.06.001.
11. Zhu W., Yan J., Zhi C., Zhou Q., Yuan X. 1,25(OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. *Gut Pathog.* 2019;11:8. DOI: 10.1186/s13099-019-0291-z.
12. Kühne H., Hause G., Grundmann S.M., Schutkowski A., Brandsch C., Stangl G.I. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. *Nutr. Res.* 2016;36:184–192. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.10.005.
13. Schäffler H., Herlemann D.P., Klinitzke P., Berlin P., Kreikemeyer B., Jaster R., Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J. Dig. Dis.* 2018;19:225–234. DOI: 10.1111/1751-2980.12591.
14. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012;1258:25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
15. Weber G., Heilborn J.D., Jimenez C.I.C., Hammarsjö A., Törmä H., Stähle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Investig. Dermatol.* 2005;124:1080–1082. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x.
16. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:9541–9546. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9541.
17. Gallo R.L., Kim K.J., Bernfield M., Kozak C.A., Zannetti M., Merluzzi L., Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J. Biol. Chem.* 1997;272:13088–13093. DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088.
18. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151. DOI: 10.3389/fphys.2014.00151.
19. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R., Lisse T.S., Zavala K., Nayak A., Wesseling-Perry K., Westerman M., Hollis B.W. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:564–572. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
20. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2022;20:186–193. DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z.
21. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A., Del Gobbo A., Ciarfardini C., Bernasconi S., Felicetta I., Conte D., Peracchi M. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
22. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5154. DOI: 10.3390/nu14235154.
23. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г. Витамин D и заболевания кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2023;8:24–28.
24. Eloranta J.J., Wenger C., Mwinyi J., Hiller C., Gubler C., Vavricka S.R., Fried M., Kullak-Ublick G.A., Swiss IBD Cohort Study Group Association of a Common Vitamin D-Binding Protein Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease. *Pharm. Genom.* 2011;21:559–564. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348f70c.
25. Peterlik M. and Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009;63:1377–1386.
26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis. *Immune Netw.* 2011;11(5):253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J*

- Bone Miner Res. 1999;14(7):1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
28. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006; 371(1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
 29. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;85(10):3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
 30. Фомина Л.А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2016;134(10).
 31. Храмова С.Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков. *Общественное здоровье и профилактика заболеваний*. 2007;2:47–50.
 32. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2007;1:80–83.
 33. Хаустова Г.Г., Банина Т.В., Мухина Ю.Г., Щеплягина Л.С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки. *Доктор.ру*. 2008;1:14–18.
 34. Лебеда В.Ф., Ясинский О.Р. Остеопатии у детей с хроническим гастродуоденитом. *Педиатрия, акушерство и гинекология*. 2000;2:29–31.
 35. Шевченко С.Д., Ермак Т.А. Остеопенический синдром у детей и подростков, больных сколиозом. *Российский педиатрический журн*. 2005;1:21–24.
 36. Elkin S.L., Fairney A., Burnett S. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. *Osteoporosis Int*. 2001;12:366–72.
 37. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119:166–174.
 38. Payne D., Ray D. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clinical Endocrinology*. 2007;67:342–345.
 39. Schlienger R.G., Jick S.S., Meier C.R. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):469–473.
 40. Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can. Med. Assoc. J*. 2008;179:319–326.
 41. Van Rossum E.F., Roks P.H., de Jong F.H. et al. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2004;61:573–581.
 42. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and

- non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H₂ receptor antagonists. *Nippon Rinsho*. 2007;65(5):891–894.
43. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2008;42(2):71–75.
44. Tsirambidis J.V.E., Conwell D.L., Zuccaro G. Osteopenia in a patient with chronic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(9):S164.
45. Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J. Am. Med. Assoc*. 2006;296:2947–2953.
46. Cijevischi C. et al. Osteoporosis in liver cirrhosis. *Romanian J Gastroenterology* 2005;4:337–41.

REFERENCES

1. Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Guzeeva O.D. Hronicheskij gastrit i patologiya kostnoj tkani u detej. [Chronic gastritis and bone tissue pathology in children]. *Vrach-aspirant*. 2011;47(4.1):248–254. (in Russian).
2. Bel'mer S.V., Razumovskij A.Yu., Havkin A.I. i dr. Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej. [Diseases of the stomach and duodenum in children]. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2017. (in Russian).
3. Han T., Zhang Y., Qi B., Chen M., Sun K., Qin X., Yang B., Yin H., Xu A., Wei X., Zhu L. Clinical features and shared mechanisms of chronic gastritis and osteoporosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):4991. DOI: 10.1038/s41598-023-31541-8.
4. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yacenko D.A. Vitamin D — voprosy vsasyvaniya i metabolizma v norme i pri zabolevaniyah zheludochno-kishechnogo trakta. [Vitamin D — issues of absorption and metabolism in normal conditions and in diseases of the gastrointestinal tract]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2022;19(1):123–133. DOI: 10.14341/omet12835. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13566> (data obrashcheniya: 02.01.2024). (in Russian).
5. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;54(12):3753–3765. DOI: 10.1007/s13197-017-2840-0.
6. Shin C.S., Choi H.J., Kim M.J. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone*. 2010;47(2):378–387.
7. Slohova N.K., Totrov I.N. Regulyaciya kal'cievogo obmena i sostoyanie kostnoj tkani u bol'nyh s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta. [Regulation of calcium metabolism and the state of bone tissue in patients with diseases of the gastrointestinal tract]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6. URL: <https://science-edu>

- cation.ru/ru/article/view?id=16544 (data obrashcheniya: 02.01.2024). (in Russian).
8. Szymczak-Tomczak A., Ratajczak A.E., Kaczmarek-Ryś M., Hryhorowicz S., Rychter A.M., Zawada A., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(19):5715. DOI: 10.3390/jcm11195715.
 9. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1–164, back cover. PMID: 15293701.
 10. Carmeliet G., Dermauw V., Bouillon R. Vitamin D Signaling in Calcium and Bone Homeostasis: A Delicate Balance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:621–631. DOI: 10.1016/j.beem.2015.06.001.
 11. Zhu W., Yan J., Zhi C., Zhou Q., Yuan X. 1,25(OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. *Gut Pathog.* 2019;11:8. DOI: 10.1186/s13099-019-0291-z.
 12. Kühne H., Hause G., Grundmann S.M., Schutkowski A., Brandsch C., Stangl G.I. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. *Nutr. Res.* 2016;36:184–192. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.10.005.
 13. Schäffler H., Herlemann D.P., Klinitzke P., Berlin P., Kreikemeyer B., Jaster R., Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J. Dig. Dis.* 2018;19:225–234. DOI: 10.1111/1751-2980.12591.
 14. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1258:25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
 15. Weber G., Heilborn J.D., Jimenez C.I.C., Hammarsjö A., Törmä H., Stähle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Investig. Dermatol.* 2005;124:1080–1082. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x.
 16. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:9541–9546. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9541.
 17. Gallo R.L., Kim K.J., Bernfield M., Kozak C.A., Zannetti M., Merluzzi L., Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J. Biol. Chem.* 1997;272:13088–13093. DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088.
 18. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151. DOI: 10.3389/fphys.2014.00151.
 19. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R., Lisse T.S., Zavala K., Nayak A., Wesseling-Perry K., Westerman M., Hollis B.W. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:564–572. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
 20. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2022;20:186–193. DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z.
 21. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A., Del Gobbo A., Ciarfardini C., Bernasconi S., Felicetta I., Conte D., Peracchi M. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
 22. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5154. DOI: 10.3390/nu14235154.
 23. Shumatova T.A., Kovalenko D.V., Prihodchenko N.G. Vitamin D i zabolevaniya kishechnika. [Vitamin D and intestinal diseases]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2023;8:24–28 (in Russian).
 24. Eloranta J.J., Wenger C., Mwinyi J., Hiller C., Gubler C., Vavricka S.R., Fried M., Kullak-Ublick G.A., Swiss IBD Cohort Study Group Association of a Common Vitamin D-Binding Protein Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease. *Pharm. Genom.* 2011;21:559–564. DOI: 10.1097/FPC.0b013e-328348f70c.
 25. Peterlik M. and Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009;63:1377–1386.
 26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis. *Immune Netw.* 2011;11(5):253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
 27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J Bone Miner Res.* 1999;14(7):1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
 28. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
 29. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;85(10):3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.

30. Fomina L. A. Rol' kal'ciireguliruyushchei sistemy v patogeneze i sanogeneze yazvennoi bolezni i korrakciya ee sdvigov pri lechenii recidiva zabolevaniya. [The role of the calcium regulatory system in the pathogenesis and sanogenesis of peptic ulcer disease and the correction of its changes in the treatment of relapse of the disease]. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;134(10). (in Russian).
31. Hramcova S.N. Ocenka urovnya kal'ciya i fosfora v prognozirovanii osteopenii u detej i podrostkov. [Assessment of calcium and phosphorus levels in predicting osteopenia in children and adolescents]. *Obshchestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij*. 2007;2:47–50. (in Russian).
32. Shcheplyagina L.A., Moiseeva T.Yu. Deficit kal'ciya — vozmozhnosti pishchevoj korrakcii u doshkol'nikov. [Calcium deficiency—possibilities of nutritional correction in preschool children]. *Consilium medicum. Pediatriya*. 2007;1:80–83. (in Russian).
33. Haustova G.G., Banina T.V., Muhina Yu.G., Shcheplyagina L.S. Deficit kal'ciya i vitamina D pri hronicheskikh zabolevaniyah zheludka i tonkoj kishki. [Calcium and vitamin D deficiency in chronic diseases of the stomach and small intestine]. *Doktor.ru*. 2008;1:14–18. (in Russian).
34. Lebeda V.F., Yasinskij O.R. Osteopatii u detej s hronicheskim gastroduodenitom. [Osteopathy in children with chronic gastroduodenitis]. *Pediatriya, akusherstvo i ginekologiya*. 2000;2:29–31. (in Russian).
35. Shevchenko S.D., Ermak T.A. Osteopenicheskij sindrom u detej i podrostkov, bol'nyh skoliozom. [Osteopenic syndrome in children and adolescents with scoliosis]. *Rossijskij pediatricheskij zhurn*. 2005;1:21–24. (in Russian).
36. Elkin S.L., Fairney A., Burnett S. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. *Osteoporosis Int*. 2001;12:366–72.
37. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119:166–174.
38. Payne D., Ray D. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clinical Endocrinology*. 2007;67:342–345.
39. Schlienger R.G., Jick S.S., Meier C.R. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):469–473.
40. Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can. Med. Assoc. J*. 2008;179:319–326.
41. Van Rossum E.F., Roks P.H., de Jong F.H. et al. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2004;61:573–581.
42. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H2 receptor antagonists. *Nippon Rinsho*. 2007;65(5):891–894.
43. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2008;42(2):71–75.
44. Tsirambidis J.V.E., Conwell D.L., Zuccaro G. Osteopenia in a patient with chronic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(9):S164.
45. Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J. Am. Med. Assoc*. 2006;296:2947–2953.
46. Cijevski C. et al. Osteoporosis in liver cirrhosis. *Romanian J Gastroenterology*. 2005;4:337–41.

УДК 616.34-008.87+579.67+616.853+577.175.82+579.67+577.18+615.33
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

© Наталья Михайловна Богданова, Кира Александровна Кравцова

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

Контактная информация:

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

Для цитирования: Богданова Н.М., Кравцова К.А. Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 102–117. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.56.72.009>

Поступила: 28.12.2023

Одобрена: 04.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Общеизвестно, что здоровье и благополучие макроорганизма зависят от адекватного функционирования кишечной микробиоты и мозга. Отмечено, что кишечная микробиота принимает участие в формировании функций головного мозга через различные пути и системы, включая центральную нервную систему. В такой ситуации правомочно предположить, что микробиота может быть триггером в развитии эпилепсии. Выявлены статистически значимые различия в микробном составе фекалий между больными эпилепсией и здоровыми людьми. Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, причем у 40–60% больных причина данного недуга остается неизвестна. Показано, что диверсификация микробного пейзажа кишечника сопровождается активацией эпилептических пароксизмов. Однако состав и структура кишечного микромира настолько сложны и недостаточно изучены, что выделить определенные бактерии как наиболее «полезные» или «опасные» при эпилепсии практически невозможно. Предполагается, что чрезмерная локальная синхронизация биэлектрической активности мозга обусловлена минимальным хроническим воспалением и синдромом «дырявого кишечника» с разбалансировкой передачи сигналов по оси мозг–кишка. Основным методом лечения эпилептических пароксизмов — назначение фармацевтических препаратов. При этом у каждого третьего пациента с эпилепсией имеет место рефрактерная эпилепсия. Изучение видового разнообразия, состава и функции кишечной микробиоты у пациентов с эпилепсией, но с несколько противоречивыми результатами, указывают на наличие у них кишечного дисбиоза и на их потенциальную ценность в диагностике и контроле лечения эпилепсии, особенно при ее рефрактерной форме.

Ключевые слова: микробиота, эпилепсия, пароксизм, нервная система, кишечные метаболиты, нейротрансмиттер, короткоцепочечные жирные кислоты, кетогенная диета, пробиотик, антибиотик

ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE GENESIS OF EPILEPSY

© Natalia M. Bogdanova, Kira A. Kravtsova

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

Contact information:

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

For citation: Bogdanova NM, Kravtsova KA. Role of intestinal microbiota in the genesis of epilepsy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):102–117. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.56.72.009>

Received: 28.12.2023

Revised: 04.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. It is generally recognized that the health and well-being of a macroorganism depends on the adequate functioning of the gut microbiota and brain. It is noted that the gut microbiota is involved in the formation of brain functions through various pathways and systems, including the CNS. In such a situation, it is legitimate to assume that the microbiota may be a trigger in the development of epilepsy. Statistically significant differences in the microbial composition of feces between patients with epilepsy and healthy people were revealed. Epilepsy is a chronic brain disease of various etiologies. Moreover, in 40–60% of patients, the cause of this ailment remains unknown. Diversification of the gut microbial landscape has been shown to be accompanied by activation of epileptic paroxysms. However, the composition and structure of the intestinal microcosm is so complex and

insufficiently studied that it is almost impossible to single out certain bacteria as the most "useful" or "dangerous" in epilepsy. It is assumed that excessive local synchronization of the bioelectric activity of the brain is due to minimal chronic inflammation and leaky bowel syndrome with an imbalance in signal transmission along the brain-intestine axis. The main method of treating epileptic paroxysms is the prescription of pharmaceuticals. At the same time, in every third patient with epilepsy, refractory epilepsy occurs. The study of the species diversity, composition and function of the intestinal microbiota in patients with epilepsy, but with somewhat contradictory results, indicate the presence of intestinal dysbiosis in them and their potential value in the diagnosis and control of epilepsy treatment, especially in its refractory form.

Key words: *microbiota, epilepsy, paroxysm, nervous system, intestinal metabolites, neurotransmitter, short-chain fatty acids, ketogenic diet, probiotic, antibiotic*

ВВЕДЕНИЕ

Кишечный микробиом (КМБ) — это группа микроорганизмов, объединяющая множество прокариот (бактерий), эукариотических микроорганизмов (таких как грибы и простейшие), архей и вирусов, которые ассоциируются с макроорганизмом [1–3].

В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. В течение миллионов лет эволюция действовала не только на наши 23 000 гена, но и почти на 4 миллиона генов (как человеческих, так и микробных), которые присутствуют в наших телах и на них [4]. Проведенный метагеномный анализ позволил вычлениить семь доминирующих типов бактерий, контаминирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria*, среди которых *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют более 90% [5–7].

Изучение онтогенеза нервной системы ребенка подтверждает параллельность развития кишечного микробиома, иммунного ответа и центральной нервной системы (ЦНС). Доказано, что когнитивная функция ребенка в возрасте 2 лет в значительной степени зависит от качественного состава его кишечной микробиоты на первом году жизни [8].

В младенчестве мозг обладает огромной метаболической способностью и активностью. Составляя 5–10% общей массы тела, мозг отвечает почти за 50% базовой метаболической энергии тела и поэтому особенно чувствителен к пониженному потреблению энергии [9]. Благодаря возможности микробных сообществ контролировать количество поступающей энергии, они могут управлять развитием нервной системы на протяжении первых лет жизни младенца.

Таким образом, параллельное созревание микробиома и ЦНС на первых этапах жизни позволяет предположить, что при оптимизации микробиомных процессов возможно физиологическое развитие нервной системы ребенка [10].

ОСЬ МИКРОБИОТА–КИШЕЧНИК–МОЗГ

Общепризнанно, что здоровье и благополучие макроорганизма зависят от адекватного функцио-

нирования КМБ и мозга. В ряде экспериментальных и клинических разработок отмечено, что любое негативное воздействие либо на микробиоту, либо на мозг одновременно приводит к повреждению функций двух систем: ЖКТ и ЦНС. Другими словами, имеет место двунаправленное сотрудничество КМБ с мозгом, так называемая ось мозг–кишечник–микробиота (МКМ) [11–14], что подтверждают новейшие исследования микромира *Homo sapiens*.

Показано, что изменения в структуре кишечной микробиоты приводят к развитию не только заболеваний кишечника, метаболическим нарушениям, аллергической и аутоиммунной патологии, но и ряда неврологических расстройств, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз), аутизм, депрессию, шизофрению и эпилепсию. Отмечено, что у пациентов с эпилепсией часто встречаются симптомы со стороны пищеварительного тракта, а пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют высокую предрасположенность к эпилепсии [15–17]. Кроме этого, выявлены статистически значимые различия в микробном составе фекалий между больными эпилепсией и здоровыми, а также между пациентами со всевозможными формами эпилепсии до и после включения в терапию кетогенной диеты [18–24].

Большая часть нашего понимания взаимодействий по оси МКМ основано на данных метагеномики и метаболомики, полученных в ходе экспериментальных работ [25].

Сложные двунаправленные коммуникации, которые связывают КМБ с мозгом, охватывают функцию митохондрий, ось, гипоталамус–гипофиз–надпочечники, а также вегетативные, нейрогуморальные, энтероэндокринные и иммуномодулирующие пути. Например, отмечено, что КМБ способен модулировать энтеральную нервную систему (ЭНС) и сеть нейронов через активацию блуждающего нерва, клеток иммунной и APUD систем [8], а также вследствие синтеза и восприятия про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрансмиттеров (серотонин и ГАМК) и продуктов микробного метаболизма, таких как вторичные желчные кислоты и короткоцепо-

чечные жирные кислоты (КЦЖК) [26]. Весь представленный арсенал влияет на нейронные сообщения и, судя по всему, регулирует функции мозга, а следовательно, определяет когнитивную деятельность, поведение, настроение, наличие тревоги и(или) депрессии [25, 27–29].

Экспериментальные работы, выполненные на модели мышей, демонстрируют связь кишечного микромира с уровнем основных нейромедиаторов и одноименных нейрорецепторов в головном мозге. У гнотобионтов (GF) наблюдается падение экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), главным образом в гиппокампе [30]. И наоборот, модели грызунов со здоровой микробиотой отображают повышенную экспрессию BDNF, который важен для опосредования пролиферации нервных стволовых клеток [31]. Кормление мышей GF пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) регионально и по-разному модифицирует у них экспрессию ГАМК-рецепторов: в корковых областях отмечается увеличение экспрессии, а в префронтальной коре и миндалевидном теле — уменьшение. Эти трансформации в экспрессии центральных ГАМК-рецепторов сопровождаются изменением поведения, связанного с тревогой и депрессией [25].

В других экспериментальных работах выявлена связь между КМБ и экспрессией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) [30], серотонина 1A [25] и триптофана [13]. Первый рецептор опосредует эффекты возбуждающего нейротрансмиттера глутамата [31], второй и третий — тормозящего ГАМК.

В последние годы доказано, что аберрантный профиль микробиоты ассоциирован с расстройствами аутистического спектра, хронической болью, дефектами настроения и развитием аффекта, а также с нейродегенеративными заболеваниями [12, 31–36]. Это наглядно подтверждают научные изыскания. Например, трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) мышам GF от пациентов с болезнью Паркинсона вызывала у грызунов двигательный дефицит и нейровоспаление — два основных признака болезни Паркинсона [37]. В структуре КМБ пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми наблюдалось снижение уровня микроорганизмов фила *Firmicutes* и рода *Bifidobacterium* и пролиферативный рост фила *Bacteroidetes* [38]. В фекалиях пациентов с рассеянным склерозом исследователи обнаружили высокое содержание *Akkermansia muciniphila* и *Acinetobacter calcoaceticus* [39].

Учитывая то, что кишечная микробиота принимает участие в формировании функций головного мозга через различные пути и системы, включая ЦНС, правомочно предполагать, что она также может участвовать в развитии эпилепсии [40].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия — хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми (или рефлекторными) приступами нарушений двигательных, вегетативных, сенсорных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [41–43].

По данным, опубликованным в журнале *Lancet* (2019), эпилепсией страдает более 70 миллионов человек во всем мире [44]. Дебют заболевания в основном приходится на детский возраст (около 75% всех случаев) [45]. Механизмы развития пароксизмов довольно сложны, а этиологические факторы многогранны. Хотя до сих пор у 40–60% пациентов причина эпилепсии остается неизвестной [41, 46, 47]. В такой ситуации правильно ли любые судороги отождествлять с эпилепсией? Безусловно, нет, поскольку ситуационно обусловленные судороги «теоретически» имеют существенные отличия от эпилептических.

Во-первых, эпилептические пароксизмы в большинстве случаев носят рецидивирующий, преимущественно стереотипный характер. Причем их повторное возникновение происходит без провокации внешними и внутренними раздражителями. Однако, как всегда, из правила есть исключения, и при некоторых формах заболевания существует полиморфизм судорог.

Во-вторых, при эпилептических рецидивирующих судорогах в головном мозге происходит гибель нервной клетки, тогда как при ситуационных чаще всего отек мозга без гибели нейронов.

В-третьих, это наличие на электроэнцефалограмме специфических изменений при эпилепсии. Хотя, если у пациента отмечаются редкие пароксизмы, электрические маркеры диагностики могут отсутствовать. А эпилептиформные разряды на ЭЭГ способны возникать у пациентов и без припадков.

При этом в клинической практике диагностика эпилепсии зачастую представляет сложную задачу, решить которую просто необходимо, поскольку пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск психических заболеваний, что увеличивает их инвалидность и смертность. А наличие неконтролируемых пароксизмов может привести к нарушению памяти, познавательной функции и интеллекта, задержке психомоторного развития и даже гибели мозга.

Самый популярный способ лечения эпилептических пароксизмов — назначение фармацевтических препаратов. Однако у каждого третьего пациента, страдающего эпилепсией, судороги не удается купировать с помощью антиконвульсантной терапии, то есть имеет место рефрактерная (резистентная) эпилепсия [48]. Специальная рабочая группа Международной противоэпилептической лиги (ILAE) определила резистентность к лекарственным препаратам как «неудачу адекватных испытаний двух

переносимых, правильно выбранных и используемых схем противоэпилептических препаратов (будь то в виде монотерапии или в комбинации) для достижения устойчивого отсутствия приступов» [49].

Альтернативные методы терапии: кетогенная диета (КД), нейростимуляция и хирургическое вмешательство, к которым прибегают при резистентной эпилепсии, не всегда достигают позитивного результата. Для обоснования включения в протоколы ведения пациентов, страдающих эпилепсией, новых, более перспективных схем лечения необходима тщательная проработка всевозможных этиопатогенетических механизмов, способных спровоцировать развитие данного недуга. В настоящее время ученые рассматривают кишечную микробиоту как возможный триггерный фактор, лежащий в генезе эпилепсии [40].

На моделях эпилепсии и в клинических исследованиях установлена связь искажения состава КМБ. Показано, что у крыс с колитом, индуцированным 2,4,6-тринитробензолсульфокислотой (TNBS), увеличивается предрасположенность к пентилентетразолу (PTZ)-индуцированной эпилепсии [50]. В мышинной модели судорог, вызванных PTZ, воспаление кишечника усиливает судорожную активность и снижает эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП). В свою очередь, облегчение воспаления вызывает специфическое противоэпилептическое действие [14]. Так, в гиппокампе крыс, получавших TNBS, наблюдалась обратимая воспалительная реакция, характеризующаяся активацией микроглии и повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Это свидетельствует о том, что воспаление кишечника повышает возбудимость ЦНС и инверсию воспаления [50].

Существуют данные, что стресс способен перестроить микробиоценоз. Имитация стресса у крыс провоцирует эпилептические припадки и вызывает трансформацию кишечной микробиоты [51, 52]. Трансплантация фекального содержимого крыс, перенесших стресс, животным, которые не подвергались стрессу, сформировала у последних повышенную частоту и продолжительность приступов после возбуждения базолатеральной миндалины. В то же время, подсев кишечной микробиоты мышам с имитацией стресса от субъектов, не испытывающих данный недуг, предотвращал конвульсивные эффекты хронического стресса у первых [52].

В недавнем исследовании на мышах обнаружено, что воспаление кишечника увеличивает фармакологически индуцированную судорожную готовность [17], а введение противовоспалительных средств снижает предрасположенность к пароксизмам и восстанавливает эффективность противоэпилептических препаратов.

У крыс WAG/Rij генетической модели абсансной эпилепсии в возрасте одного месяца и до начала

пароксизмов выявляли изменение КМБ с более низким соотношением *Bacteroidetes/Firmicutes*. Через 4 месяца после дебюта абсансов зафиксирована обратная корреляция: нарастание частоты приступов сопровождалось дальнейшим снижением соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* в сторону повышения микроорганизмов фила *Firmicutes* [22].

В другом эксперименте замечено, что кишечная инфекция, спровоцированная грамотрицательными бактериями, такими как *Bacteroides fragilis* представитель нормальной микробиоты толстой кишки человека, может привести к формированию церебральных кавернозных мальформаций (CCM) — структурных аномалий в капиллярах головного мозга, которые способствуют инсульту и судорогам у генетически предрасположенных мышей [53]. В свою очередь, у мышей-гнотобионтов не образуется подобных церебральных нарушений.

Анализ фекальной микробиоты, проведенный методом секвенирования 16S рибосомной ДНК у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) и здоровых лиц, включая детей в возрасте от 1 года до 4 лет, идентифицировал у первых качественные и количественные нарушения в составе КМБ по отношению ко вторым. Пациенты с ФРЭ имели снижение видового разнообразия кишечной микробиоты с преобладанием микроорганизмов фила *Firmicutes*, тогда как у здоровых доминировали бактерии фила *Bacteroidetes* [54].

В работе А. Peng (2018) отмечено, что у пациентов с ФРЭ по сравнению со здоровыми происходит подавление численности микроорганизмов фила *Bacteroidetes* и класса *Actinobacteria* при увеличении представителей фила *Firmicutes* [8, 54]. Авторы выявили также несхожесть паттернов кишечного микромира у пациентов с ФРЭ и лекарственно-чувствительной формой эпилепсии. У первых (n=49) по сравнению со вторыми (n=42) имело место расширение α -разнообразия, т.е. разнообразие численности микроорганизмов внутри семейства и относительного обилия редких бактерий, в основном принадлежащих к филу *Firmicutes*. Картина микробного пейзажа на уровне филов пациентов с лекарственно-чувствительной формой эпилепсии напоминала таковую здоровых лиц: у них доминировали микроорганизмы Фила *Bacteroidetes*. Кроме этого, установлена обратная зависимость между титром бифидобактерий и лактобацилл в образцах фекалий и частотой судорог у пациентов, то есть интенсивный рост комменсальных микроорганизмов сопровождался сокращением количества приступов [8].

Несколько иная картина микробного пейзажа описана в исследовании Х. Gong (2020). У пациентов с ФРЭ по сравнению со здоровыми наблюдалось уменьшение бактерий филов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, а также обогащение бактериальных

таксонов филов *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* и других бактерий на уровне рода и семейства *Nitrospirae* и на уровне родов *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Dialister* и *Anaerostipes* ($p < 0,05$). А значит, специфические штаммы кишечных комменсалов преобразуются в зависимости от клинических фенотипов, что может служить потенциальным биомаркером для диагностики заболевания [18].

B. Şafak и соавт. (2020) провели контрастный анализ фекального микробиома между больными с идиопатической фокальной эпилепсией ($n=30$) и группой здоровых лиц ($n=10$) и обнаружили, что в первой группе *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, которые могут вызывать аутоиммунные заболевания, представлены в значительно большем титре, чем во второй, а *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, оказывающие положительное влияние на иммунную систему, — в меньшем [19]. Данная работа подтверждает роль аутоиммунных механизмов и воспаления в этиологии эпилепсии.

В исследовании, проведенном под руководством К. Lee (2020), в группе больных эпилепсией идентифицировано 17 видов бактерий, в группе здоровых — 18 [20]. Установлено, что *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* и *Eggerthella lenta* — самые сильные потенциальные биомаркеры в группе пациентов с неизлечимой эпилепсией [20].

Изучение α - и β -разнообразия у взрослых пациентов как в группе с ФРЭ ($n=23$), так и в группе с лекарственно-чувствительной эпилепсией (ЛЧЭ) ($n=21$) не выявило существенных различий. Некоторые расхождения в составе кишечной микробиоты связали с реакцией пациентов на ПЭП. Так, в группе ЛЧЭ значительно чаще по сравнению с ФРЭ регистрировали *Bacteroides Finegoldii* и *Ruminococcus*. Кроме этого, несхожесть представителей микромира имела место в зависимости от данных инструментальных методов диагностики. У лиц с нормальной картиной магнитно-резонансной томографией (МРТ) доминировали *B. finegoldii*, а у пациентов с нормальным паттерном ЭЭГ — *Bifidobacterium* [21].

Таким образом, изучение видового разнообразия, состава и функции КМБ у пациентов с эпилепсией, но с несколько противоречивыми результатами, указывают на наличие у них кишечного дисбиоза и на их потенциальную ценность в диагностике и контроле лечения эпилепсии, особенно при ее рефрактерной форме. Однако представленная реорганизация КМБ у больных, страдающих эпилепсией, не может быть полностью последовательной, учитывая множество переменных, влияющих на микробиом кишечника, а именно различия в дизайне исследования, возрасте больных, диете и условия жизни. Именно поэтому для получения более точных результатов необходимы достаточно крупные выборки с учетом разумно контролируемых переменных.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Как отмечено выше, изменения в структуре КМБ сопровождаются активацией эпилептических пароксизмов. Вероятнее всего это происходит в результате развития синдрома «дырявого кишечника». Повышенная проницаемость эпителиального барьера позволяет бактериям, токсичным метаболитам, эндо- и экзотоксинам и малым молекулам (воспалительные цитокины и возбуждающие аминокислоты) проникать в кровоток, изменять целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и оказывать негативное влияние на мозг [55, 56]. Таким образом, при нарушении целостности этих двух барьеров иммунные клетки и соединения, высвобождаемые микробиотой, попадают в мозг и нарушают соотношение между возбуждающими и тормозящими нейротрансмиттерами, провоцируя развитие судорог.

Микробы кишечника метаболизируют пищевой триптофан в агонисты арилуглеводородного рецептора и взаимодействуют с его рецептором, контролируя активацию микроглии и экспрессию факторов роста (TGF α и VEGF-B фактор роста сосудов), тем самым модулируя патогенную активность астроцитов [57, 58]. Воспалительные цитокины и хемокины, высвобождаемые астроцитами, усиливают активность микроглии, включая миграцию фагоцитоз апоптотических клеток и сокращение синапсов [59]. Контакт между астроцитами и микроглией наращивает продукцию провоспалительных цитокинов с инфильтрацией иммунных клеток и последующим хроническим нейровоспалением, а также усилением проницаемости ГЭБ [60].

У животных-гнотобионтов или получавших антибиотика изменялась морфология микроглии, обнаруживались дефекты созревания, активации и дифференцировки нейронов, что приводило к неадекватному иммунному ответу на различные патогены. Данные нарушения удавалось ликвидировать только после повторной колонизации микробиотой [61].

Кроме глиальных клеток, в установлении эпилептических пароксизмов участвуют периферические иммунные клетки: Т-клетки и моноциты, проникающие в ткани головного мозга из кишечника [62]. Точный механизм такого транзита до конца не установлен.

КМБ может спровоцировать эпилепсию через врожденный иммунный ответ. Доказано, что проницаемость ГЭБ увеличивается на протяжении всей жизни мышей GF, и это обусловлено сниженной экспрессией белков *occludin* и *claudin-5* в эндотелии кишечника [63]. Дисбиоз кишки, во-первых, снижает выработку клаудина и расширяет проницаемость слизистой оболочки кишечника с миграцией микроорганизмов, их метаболитов и токсинов из просвета кишечника [64], а во-вторых, сокращает

количество КЦЖК, обостряя проницаемость ГЭБ и генерируя нейровоспаление [65].

Пептидогликан (PGN) — компонент бактериальной клеточной стенки, который в основном присутствует в ЖКТ человека. Но PGN также обнаружен в микроглии головного мозга у пациентов с хроническим энцефалитом [66]. То есть PGN может перемещаться из кишечника в ЦНС, способствуя хроническому воспалению и возникновению пароксизмов.

КМБ способствует развитию эпилепсии, индуцируя и адаптивный иммунитет путем синтеза цитокинов, проникающих в мозг через слизистую оболочку кишечника и ГЭБ и активирующих иммунные клетки мозга для участия в иммунном ответе. Например, *IL-17*, продуцируемый Th17 клетками, может модулироваться специфическими филами кишечной микробиоты, в первую очередь *Bacteroidetes* [8, 67, 68]. Показано, что у пациентов с эпилепсией как в спинномозговой жидкости, так и в периферической крови уровни *IL-17* выше, чем в контроле, и имеют прямую зависимость с частотой и тяжестью припадков [69–72].

Кишечные метаболиты, такие как КЦЖК, способны влиять на синтез и секрецию иммуноглобулинов, регулируя дифференцировку В-лимфоцитов [73, 74]. Отсутствие комменсальной микробиоты подавляет образование *IgA* и *IgG1* и индуцирует *IgE*, что повышает восприимчивость к заболеваниям [75, 76].

Следовательно, кишечная микробиота вызывает иммунный ответ, инициируя ось кишечник–мозг, и обуславливает эпилептогенез. В дополнение к вышесказанному можно добавить, что в развитии эпилепсии лежит дисбаланс между возбуждающими (глутамат, дофамин, норадреналин) и тормозящими (ГАМК и серотонин) нейротрансмиттерами в очаге головного мозга [77].

Кишечные микроорганизмы секретируют нейротрансмиттеры, которые также могут быть образованы при стимуляции интестинальных клеток кишечными метаболитами. Существуют данные, что относительное обилие родов *Coprococcus*, *Ruminococcus* и *Turicibacter* положительно коррелирует с уровнями глутамата и глутамина [78], а обильная колонизация кишечника *A. mucinophilia* и *Parabacteroides* способна изменить уровень аминокислот в просвете кишечника, сыворотке крови и гиппокампе таким образом, чтобы уравновесить количество нейротрансмиттеров, связанных с судорогами, тем самым обеспечивая защитный противосудорожный эффект [79].

Однако состав и структура КМБ настолько сложны и недостаточно изучены, что выделить определенные бактерии как наиболее «полезные» или «опасные» при эпилепсии довольно проблематично [80–82].

Важнейший нейромедиатор — 5-гидрокситриптамин (5-НТ, серотонин) участвует в регуляции

когнитивных, поведенческих и иных психических функций человека. Его действие реализуется через 7 основных семейств серотониновых рецепторов (5-НТ1-5-НТ7) и как минимум 14 субтипов, что определяет их различный ответ на специфические (в том числе фармакологические) лиганды.

Основной источник серотонина в кишечнике — энтерохромаффинные клетки (ЭК) [83]. Представлено, что пациенты с височной эпилепсией дефицитны по серотонину. Однако замечено, что колебания его концентрации в кишечнике не способны напрямую влиять на головной мозг, поскольку он не проникает через ГЭБ [84]. При этом 5-НТ высвобождаемый ЭК, может оказывать потенциальное влияние на передачу сигнала по оси мозг–кишка, регулируя афферентную активность абдоминальной части блуждающего нерва [85] и воспалительные реакции [86]. Предполагается, что изменение уровня 5-НТ в кишечнике связано с эпилепсией. Но нет никаких доказательств, подтверждающих это.

Концентрация еще одного нейротрансмиттера — N-ацетиласпарагиновой кислоты (NAA), возможно, снижена у пациентов с эпилепсией. При этом в экспериментальном исследовании установлено, что низкие уровни NAA связаны с фекальными *Ruminococcus*, и этот процесс опосредован сывороточным кортизолом [87].

Роль других нейротрансмиттеров в патофизиологии эпилепсии известна, но она не осуществляется кишечной микробиотой. Отмечено, что норадреналин имеет двойной эффект на начало эпилепсии в зависимости от концентрации: в низких дозах оказывает проэпилептическое действие, в то время как высокие дозы могут спровоцировать эпилепсию [88].

Дофамин и ацетилхолин тесно связаны с эпилепсией и способны косвенно влиять на функцию мозга через энтеральную нервную систему, блуждающий нерв и путем регуляции экспрессии периферических рецепторов [89]. Например, ацетилхолин (ACh) — основной стимулятор вегетативной нервной системы, активирует передачу сигналов через холинергические и никотиновые рецепторы. Накопленные данные указывают на то, что дисфункция никотиновых рецепторов, которые широко экспрессируются в нейронах гиппокампа и коре головного мозга, может быть в значительной степени вовлечена в патогенез эпилепсии. Цикл дофамин–норэпинефрин–адреналин индуцирует гормональные и нейронные пути. Серотонин, норэпинефрин, гистамин и мелатонин могут действовать и как гормоны, и как нейротрансмиттеры [90, 91].

РОЛЬ ФАКТОРОВ, СПОСОБНЫХ РЕМОДЕЛИРОВАТЬ КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И ВЛИЯТЬ НА ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Уже ни у кого не вызывает сомнений, что рацион питания, прием пробиотиков, антибиотиков и ряд

других факторов модифицируют состав КМБ. В последнее время появляются работы с неплохой доказательной базой, что эти же предикторы способны влиять на нервную систему, а также уменьшать или усиливать эпилептические припадки.

Кетогенная диета (КД) успешно применяется для компенсации течения группы тяжелых неврологических заболеваний [92, 93] и рекомендована детям в качестве альтернативного способа лечения любой формы эпилепсии при неэффективности традиционно применяемых противоэпилептических препаратов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 1) [43].

Однако основные механизмы противоэпилептического эффекта КД нуждаются в дальнейшем изучении. Существующие в настоящее время объяснения основаны на работе нейротрансмиттеров, энергетического метаболизма мозга, окислительного стресса и ионных каналов [94], а также ремоделировании микробиоты [40, 95].

Соблюдение классической КД в течение месяца сопровождается существенным снижением общего количества КЦЖК, преимущественно за счет ацетата, пропионата и бутирата. Это связано с резким ограничением потребления ферментируемых углеводов и уменьшением количества ферментирующих бактерий [96].

Некоторые КЦЖК (пропионат и бутират) обладают противоэпилептическими эффектами, поскольку обеспечивают созревание микроглии энтеральной нервной системы и головного мозга, уменьшают проницаемость ГЭБ. Бутират улучшает митохондриальную дисфункцию и защищает ткань мозга от окислительного стресса и апоптоза посредством пути Keap/Nrf2/НО-1, тем самым повышая судорожный порог и снижая интенсивность судорог [96]. Лечение пропионатами может уменьшить интенсивность судорог и продлить латентный период судорог за счет уменьшения повреждения митохондрий, апоптоза, гиппокампа и неврологического дефицита [97].

В систематическом обзоре за 2016 год представлены 38 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению влияния пробиотиков на функцию ЦНС как у животных, так и у человека с применением конкретной дозы пробиотика и продолжительностью его приема. Апробировали три штамма бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) и два — лактобацилл (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*) в дозах от 10^8 до 10^{10} КОЕ. Курс приема у животных составил 2 недели, у людей — 4 недели. Протестированные пробиотики показали эффективность в улучшении поведения, связанного с психическими расстройствами, такими как тревога, депрессия, расстройство аутистического спектра (РАС), обсессивно-компульсивное расстройство, а

также восстановление памяти (пространственной и непространственной) [98].

В проспективном исследовании эффективности использования пробиотической смеси у пациентов с ФРЭ установлено, что частота припадков снизилась у 28,9% больных более чем на 50%. У 76,9% этих пациентов позитивный эффект сохранялся через 4 месяца после прекращения лечения. Это исследование показало, что адъювантные пробиотики снижают частоту приступов и могут использоваться в качестве дополнительного лечения к ЛЭП [99].

В экспериментальной модели эпилепсии, индуцированной РТЗ, группа мышей, получавшая добавку с пробиотиками, не развила полного kindling (эпилептогенеза) ввиду увеличения в тканях мозга ГАМК. Следовательно, включение в терапию пробиотика существенно снижало возникновение устойчивой гиперактивности нейронов вследствие их глубокого растормаживания, обусловленного недостаточностью механизмов тормозного контроля и деятельностью экзогенных (эндогенных) факторов (РТЗ), которые вызывали возбуждение и нарушение антагонистической регуляции между процессами возбуждения и торможения [100].

Использование синбиотика или пробиотика *Lactobacillus fermentum* MSK 408 в комбинации с КД при лечении судорог, вызванных РТЗ, уменьшали побочные эффекты КД, не нарушая ее противоэпилептических эффектов. Установлено, что и КД, и пробиотик увеличивают метаболизм ГАМК, регулируя кишечную микробиоту [61].

Отмечено, что саплементация рациона пациентов с ФРЭ синбиотиками обогащает КМБ микроорганизмами, продуцирующими КЦЖК [17], а *Lactobacillus fermentum* MSK 408 модулирует КМБ, оказывает действие на КЦЖК и восстанавливает липидный профиль сыворотки и экспрессию мРНК белков плотных контактов как в кишечнике, так и в ЦНС [24]. Это предварительные наблюдения за дополнительными эффектами пробиотика при лечении ФРЭ. Вероятно, пробиотики могут быть вспомогательным средством лечения рефрактерной эпилепсии и использоваться в сочетании с КД. Однако необходимо проведение дальнейших, более крупных плацебо-контролируемых, экспериментальных и клинических исследований механизма действия про- и синбиотиков.

В работе Z. He и соавт. (2017) представлен клинический случай одного молодого человека, страдающего болезнью Крона и судорогами на протяжении 17 лет. По поводу лечения болезни Крона пациенту проводили трансплантацию фекальной микробиоты. В течение 20 месяцев наблюдения у него не зафиксировали ни одного эпизода судорог, несмотря на прекращение приема вальпроата натрия [101].

Показано, что дотация новорожденных с ротавирусным гастроэнтеритом пробиотиками (*Saccha-*

romyces boulardii или *Lactobacillus casei*) снижала у них риск развития судорог в 10 раз по сравнению с контрольной группой (дети не получающие пробиотики). Авторы предположили, что *S. boulardii* подавляет пароксизмальную активность мозга за счет ингибирования структурного белка NSP4, активирующего хлоридные каналы и активные формы кислорода, или путем подавления воспалительной реакции в целом [102].

Описаны шесть пациентов с ФРЭ, у пяти из которых судороги прекратились полностью, а у одного частоты приступов снизилась более чем на 90% на фоне приема антибиотика (АБ). После прекращения лечения в течение двух недель судороги возобновились у всех пациентов [103]. Возможно, такой позитивный эффект АБ-терапии обусловлен ингибированием роста одного или нескольких кишечных микроорганизмов, ответственных за выработку соединений, которые разрушают баланс между возбуждением и торможением: основного фактора, провоцирующего развитие приступов. Однако нельзя исключать и другие механизмы.

Некоторые АБ могут вызывать эпилепсию. Например, лактамные АБ, включая пенициллин, цефалоспорины и карбапенемы чаще всего провоцируют судороги [104]. Цефалоспорины IV поколения: имипенем и ципрофлоксацин в сочетании с почечной дисфункцией, поражением головного мозга и эпилепсией представляют повышенный риск возникновения симптоматических судорог.

Применение АБ оказывает краткосрочное или долгосрочное воздействие на состав КМБ как у людей, так и у животных [105]. Часто АБ нарушают баланс кишечных микроорганизмов и вызывают заболевания. Хотя существуют АБ, которые увеличивают обилие полезных микроорганизмов и играют положительную роль в структуре кишечной микробиоты [105].

Разные группы АБ по-разному ремоделируют КМБ. Например, макролиды подавляют рост *Actinobacteria* (в основном *Bifidobacteria*) [106, 107], пероральный ванкомицин уменьшает количество *Firmicutes* и увеличивает количество *Proteobacteria* [108]. Пенициллин оказывает слабое влияние на КМБ человека [108]. Степень эпилепсии, вызванной амоксициллином, не зависит от состава кишечной микробиоты, что противоречит гипотезе о том, что КМБ действует как мост при эпилепсии, вызванной АБ. Необходимо учитывать, что давление АБ на микробиоту связано с исходным ее составом и привычками макроорганизма [108, 109]. В будущем необходимо многоцентровое исследование для дальнейшего выяснения специфических эффектов и механизмов действия различных антибиотиков на эпилепсию.

Антибиотики могут вызывать лекарственные взаимодействия с ПЭП, что изменяет оперативность последних, а соответственно, ослабляет или уси-

ливает склонность к судорогам. Большинство клинически важных взаимодействий между антибиотиками и ПЭП происходит в результате индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, которые метаболизируют лекарственные средства. Это явление широко описано для карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и рифампицина [110].

Таким образом, исследования микробного разнообразия у пациентов с ФРЭ уловили, что такая форма заболевания часто ассоциирована с распространенностью микроорганизмов фила *Firmicutes*. Применение средств (про-, антибиотиков и др.), способных преобразовывать КМБ, также конвертирует и пароксизмальную активность мозга при эпилепсии. Изучение индивидуального «метаболического профиля» у больных эпилепсией при использовании про- и антибиотиков, возможно, внесут новые стратегии в лечение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ось микробиота–кишечник–мозг относится к двунаправленной связи между кишечником и мозгом и регулирует гомеостаз кишечника и ЦНС через нейронные сети и нейроэндокринные, иммунные и воспалительные пути. Совершенствование технологии секвенирования позволило выделить регулирующую роль микробиоты кишечника при эпилепсии.

Опираясь на эти данные, необходимо использовать различные средства, направленные на восстановление здорового микробного сообщества (диета, пре-, пробиотики, антибиотики и даже трансплантация фекальной микробиоты), что может стать в недалеком будущем одним из альтернативных методов лечения рефрактерной эпилепсии и улучшить качество жизни пациентов, страдающих этим недугом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
2. Molina-Torres G., Rodriguez-Arrastia M., Roman P., Sanchez-Labraca N., Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav. Pharmacol.* 2019;30:187–200.
3. Sander J.W., Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:16–22.
4. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution *FEMS Microbiol Rev* 2008;32(5):723–35.
5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:690–703.
6. Khanna S., Tosh P.K. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:107–14.
7. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut Microbiota and Aging. *Science.* 2015;350:1214–5.
8. Peng A., Qiu X., Lai W., Li W., Zhang L, Zhu X., He S., Duan J., Chen L. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:102–107.
9. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147.
10. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161:264–276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
11. Barber T.M., Valsamakis G., Mastorakos G., Hanson P., Kyrou I., Randeve H.S., Weickert M.O. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3502.
12. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1689.
13. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:666–673.
14. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):33–50.
15. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека. *Вопросы диетологии.* 2020;10(4):45–53.
16. 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.
17. De Caro C., Leo A., Nesci V., Ghelardini C., di Cesare Mannelli L., Striano P., Avagliano C., Calignano A., Mainardi P., Constanti A. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci. Rep.* 2019;9:13983.
18. Gong X., Liu X., Chen C., Lin J., Li A., Guo K., An D., Zhou D., Hong Z. Alteration of Gut Microbiota in Patients With Epilepsy and the Potential Index as a Biomarker. *Front Microbiol.* 2020;11:517797.
19. Şafak B., Altunan B., Topçu B., Eren Topkaya A. The Gut Microbiome in Epilepsy. *Microb Pathog.* 2020;139:103853.
20. Lee K., Kim N., Shim J.O., Kim G.H. Gut Bacterial Dysbiosis in Children With Intractable Epilepsy. *J Clin Med.* 2020;10(1):5.
21. Lee H., Lee S., Lee D.H., Kim D.W. A Comparison of the Gut Microbiota Among Adult Patients With Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. *Epilepsy Res.* 2021;172:106601.
22. Citraro R., Lembo F., De Caro C., Tallarico M., Coretti L., Iannone L.F. et al. First Evidence of Altered Microbiota and Intestinal Damage and Their Link to Absence Epilepsy in a Genetic Animal Model, the WAG/Rij Rat. *Epilepsia.* 2021;62:529–41.
23. Gong X., Cai Q., Liu X., An D., Zhou D., Luo R. et al. Gut Flora and Metabolism Are Altered in Epilepsy and Partially Restored After Ketogenic Diets. *Microb Pathog.* 2021;155:104899.
24. Eor J.Y., Tan P.L., Son Y.J., Kwak M.J., Kim S.H. Gut Microbiota Modulation by Both Lactobacillus Fermentum MSK 408 and Ketogenic Diet in a Murine Model of Pentylentetrazole-Induced Acute Seizure. *Epilepsy Res.* 2021;169:106506.
25. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:16050–16055.
26. Булатова Е.М., Шабалов А.М., Богданова Н.М., Шилов А.И., Оганесян Э.Г., Курицина Н.С. Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного

- метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем. *Педиатр*. 2018;9(1):11–16.
27. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–133.
 28. Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3126–35.
 29. Warner B.B. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr. Res*. 2019;85:216–224.
 30. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:599–609.
 31. Neufeld K.A., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun. Integr. Biol*. 2011;4:492–494.
 32. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm*. 2019;16:108.
 33. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B., Menconi E., Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11:521.
 34. Guo R., Chen L.H., Xing C., Liu T. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br. J. Anaesth*. 2019;123:637–654.
 35. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В., Кликунова К.А., Платонова А.Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;2(198):5–11.
 36. Kravtsova K., Yakovenko A., Vorontsov P., Platono-va A., Novikova V., Wedlich F. Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders. In book: *World of Microbiome*. 2022.
 37. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167:1469–1480.
 38. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep*. 2017;7:13537.
 39. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114:10713–10718.
 40. Ding M., Lang Y., Shu H., Shao J., Cui L. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021;12:742449.
 41. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб.; 2012.
 42. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра. *Практика педиатра*. 2015;1:54–63.
 43. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗ РФ; 2022.
 44. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in Adults. *Lancet*. 2019;393:689–701.
 45. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., Охрим И.В., Максимова Н.Е., Чокмосов М.С., Шин С.В. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией. *Педиатр*. 2017;8(2):32–43.
 46. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A., Abdela J., Abdelalim A., Abraha H.N. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:357–75.
 47. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBio Medicine*. 2019;44:741–746.
 48. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:40–6.
 49. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77.
 50. Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B., Ho W., Sharkey K.A., Pittman Q.J. Microglial Activation and TNFalpha Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:17151–6.
 51. Lum G.R., Olson C.A., Hsiao E.Y. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol. Dis*. 2020;135:104576.
 52. Medel-Matus J-S., Shin D., Dorfman E., Sankar R., Mazarati A. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*. 2018;3:290–294.
 53. Tang A.T., Choi J.P., Kotzin J.J., Yang Y., Hong C.C., Hobson N., Girard R., Zeineddine H.A., Lightle R., Moore T. et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature*. 2017;545:305–310.
 54. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z., Dai W.K., Wang H.P., Li Y.H., Liao J.X., Lu X.G., Lin S.F., Ye J.H., et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol*. 2017;23:6164–6171.
 55. Logsdon A.F., Erickson M.A., Rhea E.M., Salameh T.S., Banks W.A. Gut Reactions: How the Blood-Brain Barrier Connects the Microbiome and the Brain. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243:159–65.

56. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018;6.
57. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C., Takenaka M.C., Chao C.C., Ardura-Fabregat A. et al. Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. *Nature*. 2018;557:724–8.
58. Rothhammer V., Mascanfroni I.D., Bunse L., Takenaka M.C., Kenison J.E., Mayo L. et al. Type I Interferons and Microbial Metabolites of Tryptophan Modulate Astrocyte Activity and Central Nervous System Inflammation via the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nat Med*. 2016;22:586–97.
59. Yang L., Zhou Y., Jia H., Qi Y., Tu S., Shao A., et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? *Front Immunol*. 2020;11:1818.
60. Moradi K., Ashraf-Ganjouei A., Tavolinejad H., Bagheri S., Akhondzadeh S. The Interplay Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders: A Focus on Immunological Pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110091.
61. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–77.
62. Djukic M., Mildner A., Schmidt H., Czesnik D., Brück W., Priller J. et al. Circulating Monocytes Engraft in the Brain, Differentiate Into Microglia and Contribute to the Pathology Following Meningitis in Mice. *Brain*. 2006;129:2394–403.
63. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Sci Transl Med*. 2014;6:263ra158–263ra158.
64. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of Intestine and Nephron — a Correlation of Molecular Tight Junction Structure and Barrier Function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:133–40.
65. Welcome M.O. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med*. 2019;21:205–26.
66. Laman J.D., Hart B.A., Power C., Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. *Trends Mol Med*. 2020;26:670–82.
67. Chow J., Mazmanian S.K. Getting the Bugs Out of the Immune System: Do Bacterial Microbiota «Fix» Intestinal T Cell Responses? *Cell Host Microbe*. 2009;5:8–12.
68. Ivanov I.I., Frutos Rde L., Manel N., Yoshinaga K., Rifkin D.B., Sartor R.B. et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337–49.
69. Burfeind K.G., Kashama J.K., Bora B.K., Murchison C.F., Ramos-Crawford A.L., Nseka M.T. et al. Baseline Characterization of Epilepsy in an Onchocerciasis Endemic Area of the Democratic Republic of Congo. *Brain Res Bull*. 2019;145:45–52.
70. Han Y., Yang L., Liu X., Feng Y., Pang Z., Lin Y. et al. HMGB1/CXCL12-Mediated Immunity and Th17 Cells Might Underlie Highly Suspected Autoimmune Epilepsy in Elderly Individuals. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1285–93.
71. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
72. Mao L.Y., Ding J., Peng W.F., Ma Y., Zhang Y.H., Fan W. et al. Interictal Interleukin-17A Levels Are Elevated and Correlate With Seizure Severity of Epilepsy Patients. *Epilepsia*. 2013;54:e142–5.
73. Honda K., Littman D.R. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nature*. 2016;535:75–84.
74. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20:202–14.
75. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*. 2016;352:539–44.
76. McCoy K.D., Ronchi F., Geuking M.B. Host-Microbiota Interactions and Adaptive Immunity. *Immunol Rev*. 2017;279:63–9.
77. Werner F-M., Coveñas R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy in a Multi-Neurotransmitter System: How to Improve the Antiepileptic Effect? *Epilepsy Behav*. 2017;71:124–9.
78. Sun Y., Su Y., Zhu W. Microbiome-Metabolome Responses in the Cecum and Colon of Pig to a High Resistant Starch Diet. *Front Microbiol*. 2016;7:779–9.
79. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014;17:1261–72.
80. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2015;15:27.
81. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflamm*. 2018;15:144.
82. Scharfman H.E. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007;7:348–354.
83. Lu Y., Zhang Z., Tong L., Zhou X., Liang X., Yi H. et al. Mechanisms Underlying the Promotion of 5-Hydroxytryptamine Secretion in Enterochromaffin Cells of Constipation Mice by Bifidobacterium and Lactobacillus. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14082.
84. Donovan M.H., Tecott L.H. Serotonin and the Regulation of Mammalian Energy Balance. *Front Neurosci*. 2013;7:36.
85. Hagbom M., Hellysaz A., Istrate C., Nordgren J., Sharma S., de-Faria F.M. et al. The 5-HT(3) Recep-

- tor Affects Rotavirus-Induced Motility. *J Virol.* 2021;95:e0075121.
86. Shajib M.S., Baranov A., Khan W.I. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:920–31.
 87. Mudd A.T., Berding K., Wang M., Donovan S.M., Dilger R.N. Serum Cortisol Mediates the Relationship Between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. *Gut Microbes.* 2017;8:589–600.
 88. Jurgens C.W.D., Boese S.J., King J.D., Pyle S.J., Porter J.E., Doze V.A. Adrenergic Receptor Modulation of Hippocampal CA3 Network Activity. *Epilepsy Res.* 2005;66:117–28.
 89. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232:2359–72.
 90. Akyuz E., Polat A.K., Eroglu E., Kullu I., Angelopoulou E., Paudel Y.N. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021;265:118826.
 91. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. *University Therapeutic Journal.* 2022;2(1):6.
 92. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5086.
 93. Dyńska D., Kowalczke K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5003.
 94. Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V., Behtari M., Rahimi Khamaneh S., Raeisi S. et al. Ketogenic Diet: Overview, Types, and Possible Anti-Seizure Mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021;24:307–16.
 95. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5576.
 96. Ferraris C., Meroni E., Casiraghi M.C., Tagliabue A., De Giorgis V., Erba D. One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Front Nutr.* 2021;8:613100.
 97. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021;168:25–35.
 98. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589–605.
 99. Gómez-Eguílaz M., Ramón-Trapero J.L., Pérez-Martínez L., Blanco J.R. The Beneficial Effect of Probiotics as a Supplementary Treatment in Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study. *Benef Microbes.* 2018;9:875–81.
 100. Bagheri S., Heydari A., Alinaghypour A., Salami M. Effect of Probiotic Supplementation on Seizure Activity and Cognitive Performance in PTZ-Induced Chemical Kindling. *Epilepsy Behav.* 2019;95:43–50.
 101. He Z., Cui B-T., Zhang T., Li P., Long C-Y., Ji G-Z. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3565–8.
 102. Yeom J.S., Park J.S., Kim Y-S., Kim R.B., Choi D-S., Chung J-Y., Han T-H., Seo J-H., Park E.S., Lim J-Y. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev.* 2019;41:19–28.
 103. Braakman HMH., van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol.* 2018;265(8):1934–6.
 104. Imani S., Buscher H., Marriott D., Gentili S., Sandaradura I. Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of β -Lactam Concentration–Toxicity Relationships. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72:2891–7.
 105. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut.* 2016;65:1906–15.
 106. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS One.* 2010;5:e9836.
 107. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kekkonen R.A., Forslund K., Bork P. et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
 108. Raymond F., Ouameur A.A., Déraspe M., Iqbal N., Gingras H., Dridi B. et al. The Initial State of the Human Gut Microbiome Determines Its Reshaping by Antibiotics. *ISME J.* 2016;10:707–20.
 109. Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. *Isme J.* 2016;10:170–82.
 110. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246.

REFERENCES

1. Belmer S.V., Khavkin A.I., Alyoshina E.O. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Edited by S.V. Belmer and A.I. Khavkin. Second edition, revised and expanded. Moskva; 2020 (in Russian).
2. Molina-Torres G., Rodriguez-Arrastia M., Roman P., Sanchez-Labraca N., Cardona D. Stress and the gut microbiota–brain axis. *Behav. Pharmacol.* 2019;30:187–200.
3. Sander J.W., Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to

- epilepsy management. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;180:16–22.
4. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution *FEMS Microbiol Rev* 2008;32(5):723–35.
 5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:690–703.
 6. Khanna S., Tosh P.K. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:107–14.
 7. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut Microbiota and Aging. *Science.* 2015;350:1214–5.
 8. Peng A., Qiu X., Lai W., Li W., Zhang .L, Zhu X., He S., Duan J., Chen L. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;147:102–107.
 9. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147.
 10. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161:264–276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
 11. Barber T.M., Valsamakis G., Mastorakos G., Hanson P., Kyrou I., Randeve H.S., Weickert M.O. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3502.
 12. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1689.
 13. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:666–673.
 14. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Os' kischechnik mozg i yeye rol' v razvitii funktsional'nykh gastrointetinal'nykh rasstroystv. [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):33–50. (in Russian).
 15. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka. [Microbiota and human diseases]. *Voprosy diyetologii.* 2020;10(4):45–53. (in Russian).
 16. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020;65(5):116–125. (in Russian).
 17. De Caro C., Leo A., Nesci V., Ghelardini C., di Cesare Mannelli L., Striano P., Avagliano C., Calignano A., Mainardi P., Constanti A. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci. Rep.* 2019;9:13983.
 18. Gong X., Liu X., Chen C., Lin J., Li A., Guo K., An D., Zhou D., Hong Z. Alteration of Gut Microbiota in Patients With Epilepsy and the Potential Index as a Biomarker. *Front Microbiol.* 2020;11:517797.
 19. Şafak B., Altunan B., Topçu B., Eren Topkaya A. The Gut Microbiome in Epilepsy. *Microb Pathog.* 2020;139:103853.
 20. Lee K., Kim N., Shim J.O., Kim G.H. Gut Bacterial Dysbiosis in Children With Intractable Epilepsy. *J Clin Med.* 2020;10(1):5.
 21. Lee H., Lee S., Lee D.H., Kim D.W. A Comparison of the Gut Microbiota Among Adult Patients With Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. *Epilepsy Res.* 2021;172:106601.
 22. Citraro R., Lembo F., De Caro C., Tallarico M., Coretti L., Iannone L.F. et al. First Evidence of Altered Microbiota and Intestinal Damage and Their Link to Absence Epilepsy in a Genetic Animal Model, the WAG/Rij Rat. *Epilepsia.* 2021;62:529–41.
 23. Gong X., Cai Q., Liu X., An D., Zhou D., Luo R. et al. Gut Flora and Metabolism Are Altered in Epilepsy and Partially Restored After Ketogenic Diets. *Microb Pathog.* 2021;155:104899.
 24. Eor J.Y., Tan P.L., Son Y.J., Kwak M.J., Kim S.H. Gut Microbiota Modulation by Both *Lactobacillus Fermentum* MSK 408 and Ketogenic Diet in a Murine Model of Pentylentetrazole-Induced Acute Seizure. *Epilepsy Res.* 2021;169:106506.
 25. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:16050–16055.
 26. Bulatova Ye.M., Shabalov A.M., Bogdanova N.M., Shilov A.I., Oganessian E.G., Kuritsina N.S. Osobnosti vidovogo sostava bifidobakteriy kischechnoy mikrobioty i profil' mikrobnogo metabolizma u detey pervogo polugodiya zhizni, rozhdennykh yeststvennyim i operativnym putem. [Features of the species composition of bifidobacteria in the intestinal microbiota and the profile of microbial metabolism in children of the first half of life born naturally and surgically]. *Pediatr.* 2018;9(1):11–16. (in Russian).
 27. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693:128–133.
 28. Wang H.B., Wang P.Y., Wang X., Wan Y.L., Liu Y.C. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3126–35.

29. Warner B.B. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr. Res.* 2019;85:216–224.
30. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141:599–609.
31. Neufeld K.A., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun. Integr. Biol.* 2011;4:492–494.
32. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflamm.* 2019;16:108.
33. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B., Mencaroni E., Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019;11:521.
34. Guo R., Chen L.H., Xing C., Liu T. Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br. J. Anaesth.* 2019;123:637–654.
35. Novikova V.P., Yakovenko A.Ye., Vorontsov P.V., Klinkunova K.A., Platonova A.G. Mikrobiota tonkoy kishki u detey s rasstroystvami autisticheskogo spektra. [Platonova A.G. Microbiota of the small intestine in children with autism spectrum disorders]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022;2(198):5–11. (in Russian).
36. Kravtsova K., Yakovenko A., Vorontsov P., Platonova A., Novikova V., Wedlich F. Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders. In book: *World of Microbiome.* 2022.
37. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167:1469–1480.
38. Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017;7:13537.
39. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:10713–10718.
40. Ding M., Lang Y., Shu H., Shao J., Cui L. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol.* 2021;12:742449.
41. Yerofeyev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii. [Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in health and disease]. Sankt-Peterburg; 2012. (in Russian).
42. Voronkova K.V. Epilepsii v praktike pediatera. [Epilepsy in pediatric practice]. *Zh. Praktika pediatera.* 2015;1:54–63. (in Russian).
43. Klinicheskiye rekomendatsii. Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey. [Epilepsy and status epilepticus in adults and children]. *MZ RF;* 2022. (in Russian).
44. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in Adults. *Lancet.* 2019;393:689–701.
45. Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Okhrim I.V., Maksimova N.Ye., Chokmosov M.S., Shin S.V. Rezul'taty otsenki kachestva lecheniya i zhizni detey s epilepsiyey. [Chokmosov M.S., Shin S.V. Results of assessing the quality of treatment and life of children with epilepsy]. *Pediatr.* 2017;8(2):32–43. (in Russian).
46. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A., Abdela J., Abdelalim A., Abraha H.N. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:357–75.
47. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBio Medicine.* 2019;44:741–746.
48. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018;667:40–6.
49. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069–77.
50. Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B., Ho W., Sharkey K.A., Pittman Q.J. Microglial Activation and TNF- α Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:17151–6.
51. Lum G.R., Olson C.A., Hsiao E.Y. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2020;135:104576.
52. Medel-Matus J-S., Shin D., Dorfman E., Sankar R., Mazarati A. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open.* 2018;3:290–294.
53. Tang A.T., Choi J.P., Kotzin J.J., Yang Y., Hong C.C., Hobson N., Girard R., Zeineddine H.A., Lightle R., Moore T. et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature.* 2017;545:305–310.
54. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z., Dai W.K., Wang H.P., Li Y.H., Liao J.X., Lu X.G., Lin S.F., Ye J.H., et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:6164–6171.
55. Logsdon A.F., Erickson M.A., Rhea E.M., Salameh T.S., Banks W.A. Gut Reactions: How the Blood-Brain

- Barrier Connects the Microbiome and the Brain. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018;243:159–65.
56. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018;6.
57. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C., Takenaka M.C., Chao C.C., Ardura-Fabregat A. et al. Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. *Nature*. 2018;557:724–8.
58. Rothhammer V., Mascalfroni I.D., Bunse L., Takenaka M.C., Kenison J.E., Mayo L. et al. Type I Interferons and Microbial Metabolites of Tryptophan Modulate Astrocyte Activity and Central Nervous System Inflammation via the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nat Med*. 2016;22:586–97.
59. Yang L., Zhou Y., Jia H., Qi Y., Tu S., Shao A., et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? *Front Immunol*. 2020;11:1818.
60. Moradi K., Ashraf-Ganjouei A., Tavolinejad H., Bagheri S., Akhondzadeh S. The Interplay Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders: A Focus on Immunological Pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110091.
61. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–77.
62. Djukic M., Mildner A., Schmidt H., Czesnik D., Brück W., Priller J. et al. Circulating Monocytes Engraft in the Brain, Differentiate Into Microglia and Contribute to the Pathology Following Meningitis in Mice. *Brain*. 2006;129:2394–403.
63. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Sci Transl Med*. 2014;6:263ra158–263ra158.
64. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of Intestine and Nephron — a Correlation of Molecular Tight Junction Structure and Barrier Function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:133–40.
65. Wellen M.O. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med*. 2019;21:205–26.
66. Laman J.D., Hart B.A., Power C., Dziarski R. Bacterial Peptidoglycan as a Driver of Chronic Brain Inflammation. *Trends Mol Med*. 2020;26:670–82.
67. Chow J., Mazmanian S.K. Getting the Bugs Out of the Immune System: Do Bacterial Microbiota «Fix» Intestinal T Cell Responses? *Cell Host Microbe*. 2009;5:8–12.
68. Ivanov I.I., Frutos Rde L., Manel N., Yoshinaga K., Rifkin D.B., Sartor R.B. et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337–49.
69. Burfeind K.G., Kashama J.K., Bora B.K., Murchison C.F., Ramos-Crawford A.L., Nseka M.T. et al. Baseline Characterization of Epilepsy in an Onchocerciasis Endemic Area of the Democratic Republic of Congo. *Brain Res Bull*. 2019;145:45–52.
70. Han Y., Yang L., Liu X., Feng Y., Pang Z., Lin Y. et al. HMGB1/CXCL12-Mediated Immunity and Th17 Cells Might Underlie Highly Suspected Autoimmune Epilepsy in Elderly Individuals. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1285–93.
71. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
72. Mao L.Y., Ding J., Peng W.F., Ma Y., Zhang Y.H., Fan W. et al. Interictal Interleukin-17A Levels Are Elevated and Correlate With Seizure Severity of Epilepsy Patients. *Epilepsia*. 2013;54:e142–5.
73. Honda K., Littman D.R. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nature*. 2016;535:75–84.
74. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20:202–14.
75. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*. 2016;352:539–44.
76. McCoy K.D., Ronchi F., Geuking M.B. Host-Microbiota Interactions and Adaptive Immunity. *Immunol Rev*. 2017;279:63–9.
77. Werner F-M., Coveñas R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy in a Multi-Neurotransmitter System: How to Improve the Antiepileptic Effect? *Epilepsy Behav*. 2017;71:124–9.
78. Sun Y., Su Y., Zhu W. Microbiome-Metabolome Responses in the Cecum and Colon of Pig to a High Resistant Starch Diet. *Front Microbiol*. 2016;7:779–9.
79. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014;17:1261–72.
80. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2015;15:27.
81. Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflamm*. 2018;15:144.
82. Scharfman H.E. The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007;7:348–354.
83. Lu Y., Zhang Z., Tong L., Zhou X., Liang X., Yi H. et al. Mechanisms Underlying the Promotion of 5-Hydroxytryptamine Secretion in Enterochromaffin Cells of Constipation Mice by Bifidobacte-

- rium and Lactobacillus. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14082.
84. Donovan M.H., Tecott L.H. Serotonin and the Regulation of Mammalian Energy Balance. *Front Neurosci.* 2013;7:36.
 85. Hagbom M., Hellysaz A., Istrate C., Nordgren J., Sharma S., de-Faria F.M. et al. The 5-HT(3) Receptor Affects Rotavirus-Induced Motility. *J Virol.* 2021;95:e0075121.
 86. Shajib M.S., Baranov A., Khan W.I. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:920–31.
 87. Mudd A.T., Berding K., Wang M., Donovan S.M., Dilger R.N. Serum Cortisol Mediates the Relationship Between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. *Gut Microbes.* 2017;8:589–600.
 88. Jurgens C.W.D., Boese S.J., King J.D., Pyle S.J., Porter J.E., Doze V.A. Adrenergic Receptor Modulation of Hippocampal CA3 Network Activity. *Epilepsy Res.* 2005;66:117–28.
 89. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232:2359–72.
 90. Akyuz E., Polat A.K., Eroglu E., Kullu I., Angelopoulou E., Paudel Y.N. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021;265:118826.
 91. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. Mikrobiota, intelekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *University Therapeutic Journal.* 2022;2(1):6.
 92. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5086.
 93. Dyrka D., Kowalczke K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022;14(23):5003.
 94. Barzegar M., Afghan M., Tarmahi V., Behtari M., Rahimi Khamaneh S., Raeisi S. et al. Ketogenic Diet: Overview, Types, and Possible Anti-Seizure Mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021;24:307–16.
 95. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidence for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5576.
 96. Ferraris C., Meroni E., Casiraghi M.C., Tagliabue A., De Giorgis V., Erba D. One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Front Nutr.* 2021;8:613100.
 97. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021;168:25–35.
 98. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589–605.
 99. Gómez-Eguílaz M., Ramón-Trapero J.L., Pérez-Martínez L., Blanco J.R. The Beneficial Effect of Probiotics as a Supplementary Treatment in Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study. *Benef Microbes.* 2018;9:875–81.
 100. Bagheri S., Heydari A., Alinaghipour A., Salami M. Effect of Probiotic Supplementation on Seizure Activity and Cognitive Performance in PTZ-Induced Chemical Kindling. *Epilepsy Behav.* 2019;95:43–50.
 101. He Z., Cui B-T., Zhang T., Li P., Long C-Y., Ji G-Z. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3565–8.
 102. Yeom J.S., Park J.S., Kim Y-S., Kim R.B., Choi D-S., Chung J-Y., Han T-H., Seo J-H., Park E.S., Lim J-Y. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev.* 2019;41:19–28.
 103. Braakman HMH., van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol.* 2018;265(8):1934–1936.
 104. Imani S., Buscher H., Marriott D., Gentili S., Sandaradura I. Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of β -Lactam Concentration–Toxicity Relationships. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72:2891–7.
 105. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut.* 2016;65:1906–15.
 106. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS One.* 2010;5:e9836.
 107. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kekkonen R.A., Forslund K., Bork P. et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
 108. Raymond F., Ouameur A.A., Déraspe M., Iqbal N., Gingras H., Dridi B. et al. The Initial State of the Human Gut Microbiome Determines Its Reshaping by Antibiotics. *ISME J.* 2016;10:707–20.
 109. Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. *ISME J.* 2016;10:170–82.
 110. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246.

УДК 616-06.391
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.48.43.010

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

Часть I. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии с гестационным возрастом недоношенных новорожденных

© Петр Иванович Миронов^{1, 2}, Дмитрий Олегович Иванов⁴,
Юрий Станиславович Александрович⁴, Альфия Хаматьяновна Нургалиева³,
Руслан Радисович Валиев³, Анастасия Алексеевна Богданова³,
Сабина Григорьевна Петрова³, Эльза Камилевна Хуснутдинова^{1, 3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Республиканский клинический перинатальный центр. 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Авроры, 16

³ Башкирский государственный университет. 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Петр Иванович Миронов — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.

E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

Для цитирования: Миронов П.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Нургалиева А.Х., Валиев Р.Р., Богданова А.А., Петрова С.Г., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому. Часть I. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии с гестационным возрастом недоношенных новорожденных // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 118–125. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.48.43.010>

Поступила: 15.01.2024

Одобрена: 12.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель работы — оценка частоты носительства аллельных вариантов генов, предрасположенности к артериальной гипертензии взрослых в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного. Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы геномной ДНК у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и гестационным возрастом ≤ 28 недель ($n=95$), недоношенных новорожденных (НН) с гестационным возрастом >28 но ≤ 34 недель ($n=105$), а также популяционной выборки взрослых ($n=100$). Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезнью сердца: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). Проводилось сравнение распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами лиц. Недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. У новорожденных с ЭНМТ дополнительно выявлена более частая встречаемость мутантных аллелей гена *eNOS* и редкого генотипа GG гена *ADRB1*. Установлено, что новорожденные с ЭНМТ, в отличие от популяции недоношенных детей, являются носителями большего числа рискованных аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность, полиморфизм генов

RELATIONSHIP OF THE GESTATIONAL AGE OF A PREMATURE NEWBORN WITH A HEREDITARY PREDISPOSITION TO METABOLIC SYNDROME

Part I. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension with the gestational age of premature newborns

© Petr I. Mironov^{1,2}, Dmitry O. Ivanov⁴, Yuriy S. Aleksandrovich⁴, Alfiya Kh. Nurgalieva³, Ruslan R. Valiev³, Anastasia A. Bogdanova³, Sabina G. Petrova³, Elza K. Khusnutdinova^{1,3}

¹ Bashkir State Medical University. 3 Lenina str., Ufa Republic of Bashkortostan 450000 Russian Federation

² Republic Clinical Perinatal Hospital. 16 Aurora str., Ufa Republic of Bashkortostan 450106 Russian Federation

³ Bashkir State University. 32 Zaki Validi str., Ufa Republic of Bashkortostan 450076 Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Petr I. Mironov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology with IDPO course.

E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

For citation: Mironov PI, Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Nurgalieva AKh, Valiev RR, Bogdanova AA, Petrova SG, Khusnutdinova EK.

Relationship of the gestational age of a premature newborn with a hereditary predisposition to metabolic syndrome. Part I. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension with the gestational age of premature newborns. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):118–125. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.48.43.010>

Received: 15.01.2024

Revised: 12.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of the study was to evaluate the frequency of allelic variants of the genes of predisposition to arterial hypertension in adults, depending on the gestation period of a premature newborn. The study design is prospective, controlled, single — center, non-randomized. Genomic DNA samples were studied in newborns with extremely low body weight (ELBW) and gestational age ≤ 28 weeks ($n=95$), premature newborns (NN) with gestational age > 28 but ≤ 34 weeks ($n=105$), as well as a population sample of adults ($n=100$). For the analysis, loci with already known association with the development of arterial hypertension and coronary heart disease were selected: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). The distribution of allele frequencies between the study groups was compared. Premature infants are significantly more likely to carry the allele C of the *AGT* gene. In newborns with ELBW, we additionally found a more frequent occurrence of mutant alleles of the *eNOS* gene and the rare GG genotype in the *ADRB1* gene. It is established that newborns with extremely low body weight, in contrast to the population of premature babies, are carriers of a greater number of risk alleles of genes predisposing to arterial hypertension.

Keywords: premature newborns, arterial hypertension, hereditary predisposition, gene polymorphism

ВВЕДЕНИЕ

Анализ данных об отдаленных последствиях перенесенной недоношенности и, в частности, связанной с ней ранней реализацией во взрослой жизни хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром (МС), является одной из актуальных тем клинических исследований последнего десятилетия. Исторически основное внимание в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделялось индивидуальным факторам риска. Они были выявлены уже во Фрамингемском исследовании и других лонгитудинальных наблюдательных проектах [1]. Традиционными факторами риска являются гипертензия, дислипидемия, ожирение, диабет и курение. Впоследствии в данный перечень были включены и другие потенциальные предикторы АГ, такие как воспаление и инсулинорезистентность [1]. Признание факторов риска было существенным прогрессом, который позволил идентифицировать реальные клинические цели терапевтических вмешательств. Последующие исследования показали, что действия, приводящие к нивелированию факторов риска, действительно снижают риск заболе-

ваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

В то же время тонкие механизмы развития данных событий остаются недостаточно изученными. Применительно к педиатрической практике, в данном аспекте обсуждаются причины, связанные со средовыми факторами, различными аспектами теории «фетального программирования» и генетическими особенностями недоношенных детей [3, 4].

Причем эти данные достаточно однозначно указывают на важность гестационного возраста для раннего возникновения и даже гибели индивидуумов от сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и заболеваний легких [3–7]. Однако не все исследования выявляют значимой взаимосвязи между недоношенностью и артериальной гипертензией у взрослых индивидуумов [6]. Хотя наследственная предрасположенность к АГ может играть при этом определенную роль [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы являлась оценка частоты носительства аллельных вариантов генов, предрасположенности к артериальной гипертензии взрос-

лых у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Работа выполнялась на базе Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан в срок от 01.02.2019 г. до 01.03.2020 г. и была одобрена этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (Протокол № 9 от 21.01.2019 г.).

Для исследования были собраны образцы геномной ДНК у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее (группа ЭНМТ; n=95); недоношенных новорожденных (НН) с низкой массой тела менее 2000 г, но более 1000 г и гестационным возрастом менее 34 недель, но более 28 недель (группа НН; n=105), а также популяционной выборки взрослых из Республики Башкортостан (контроль, n=100) (табл. 1).

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета г. Уфа. Материалом для них служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови исследуемых (повторы) новорожденных. Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовались при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол», Россия, на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch Real Time System (BioRad, США). Все локусы были прогенотипированы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя (ООО «Синтол», Россия).

Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезнью сердца: *AGT* (rs4762) — ген ангиотензиногена, *AGTR1* (rs5186) — ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *ACE* (Ins\

Del) — ген ангиотензин-превращающего фермента, *ADRB1* (rs1801253) — ген β 1-адренорецептора, *ADD1* (rs4961) — ген альфа-субъединицы белка аддуцина, *CYP11B2* (rs1799998) — ген второго полипептида цитохрома P450, *eNOS* (rs1799983) — ген синтазы окиси азота, *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744).

Статистический анализ проведен по типу «случай-контроль»: где «случай» — выборка детей с ЭНМТ или НН, «контроль» — популяционная выборка. Проводилось сравнение распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами лиц.

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди–Вайнберга и для случаев, и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод χ^2 . Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели. При наличии статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами также выполняли расчеты для доминантной и рецессивной моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных новорожденных представлены в табл. 2.

При сравнении распределения частот аллелей полиморфных локусов rs5186 в гене *AGTR1*, Ins-Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs1799983, rs1549758 и rs2070744 в гене *eNOS*, rs4961 в гене *ADD1*, rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

В то же время мы установили статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,0002$) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* между выборками недоношенных детей и контролем. Нами проанализировано наличие статистически значимых различий в распределении частот гомозиготного рецессивного генотипа локуса rs4762 в гене *AGT* между исследуемыми группами. Показано, что аллель С и генотип СС (согласно рецессивной модели наследования) до-

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп детей

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups of children

Показатель / Indicator	Экстремально низкая масса тела / Extremely low body weight (n=95)	Недоношенные новорожденные / Premature newborns (n=105)
Вес, г	874,7±181,86	1486,54±482,31
Рост, см	33,55±3,33	43,32±5,14
Гестационный возраст, недели	26,79±1,39	32,23±2,39

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных детей

Table 2. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to arterial hypertension in the studied premature infants

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Ген AGT (rs4762) Аллель C / Gene AGT (rs4762) Allele C	0.842	0.710	14.31	0.0002	2.17	1.45–3.26
Ген AGT (rs4762) Аллель T / Gene AGT (rs4762) Allele T	0.158	0.290			0.46	0.31–0.69
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель A	0.766	0.790	0.43	0.51	0.87	0.58–1.32
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель C / Gene AGTR1 (rs5186) Allele A	0.234	0.210			1.15	0.76–1.73
Ген ACE (Ins\Del) Аллель I / Gene ACE (Ins\Del) Allele I	0.540	0.585	1.08	0.3	0.83	0.59–1.18
Ген ACE (Ins\Del) Аллель D / Gene ACE (Ins\Del) Allele D	0.460	0.415			1.20	0.85–1.69
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель C / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele C	0.802	0.798	0.01	0.92	1.02	0.67–1.56
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель G / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele G	0.198	0.202			0.98	0.64–1.50
Ген eNOS rs1799983 Аллель G / Gene eNOS rs1799983 Allele G	0.770	0.750	0.30	0.58	1.12	0.75–1.66
Ген eNOS rs1799983 Аллель T / Gene eNOS rs1799983 Allele T	0.230	0.250			0.90	0.60–1.33
Ген eNOS rs1549758 Аллель C / Gene eNOS rs1549758 Allele C	0.763	0.760	0.01	0.94	1.01	0.68–1.51
Ген eNOS rs1549758 Аллель T / Gene eNOS rs1549758 Allele T	0.237	0.240			0.99	0.66–1.47
Ген eNOS rs2070744 Аллель T / Gene eNOS rs2070744 Allele T	0.676	0.725	1.51	0.22	0.79	0.54–1.15
Ген eNOS rs2070744 Аллель C / Gene eNOS rs2070744 Allele C	0.324	0.275			1.26	0.87–1.84
Ген ADD1 rs4961 Аллель G / Gene ADD1 rs4961 Allele G	0.774	0.835	2.96	0.09	0.68	0.43–1.06
Ген ADD1 rs4961 Аллель T / Gene ADD1 rs4961 Allele T	0.226	0.165			1.48	0.95–2.30
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель T / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele T	0.492	0.515	0.27	0.6	0.91	0.65–1.28
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель C / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele C	0.508	0.485			1.10	0.78–1.54

столько чаще встречаются среди детей с НН, чем в контрольной группе (84,2% vs 71% и 69,3 vs 46%, соответственно) — $\chi^2=14,31$; $p=0,0002$; ОШ 2,17; 95% ДИ 1,45–3,26 и $\chi^2=15,33$; $p=9,0E-5$; ОШ 2,66; 95% ДИ 1,62–4,36.

Затем нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей этих же генов между

популяционной выборкой взрослых и новорожденных с ЭНМТ (табл. 3).

При анализе данных табл. 3 можно отметить, что аналогично с общей группой недоношенных новорожденных выявляются статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,0007$) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met)

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых новорожденных с экстремально низкой массой тела

Table 3. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to arterial hypertension in the studied newborns with extremely low body weight

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Ген AGT (rs4762) Аллель C / Gene AGT (rs4762) Allele C	0.853	0.710	11.53	0.0007	2.36	1.43–3.91
Ген AGT (rs4762) Аллель T / Gene AGT (rs4762) Allele T	0.147	0.290			0.42	0.26–0.70
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель A / Gene AGTR1 (rs5186) Allele A	0.805	0.790	0.14	0.71	1.10	0.67–1.80
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель C / Gene AGTR1 (rs5186) Allele C	0.195	0.210			0.91	0.55–1.49
Ген ACE (Ins\Del) Аллель I / Gene ACE (Ins\Del) Allele I	0.511	0.585	2.18	0.14	0.74	0.50–1.10
Ген ACE (Ins\Del) Аллель D / Gene ACE (Ins\Del) Allele D	0.489	0.415			1.35	0.91–2.02
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель C / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele C	0.758	0.798	0.90	0.34	0.79	0.49–1.28
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель G / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele G	0.242	0.202			1.26	0.78–2.04
Ген eNOS rs1799983 Аллель G / Gene eNOS rs1799983 Allele G	0.862	0.750	7.68	0.006	2.08	1.23–3.51
Ген eNOS rs1799983 Аллель T / Gene eNOS rs1799983 Allele T	0.138	0.250			0.48	0.29–0.81
Ген eNOS rs1549758 Аллель C / Gene eNOS rs1549758 Allele C	0.851	0.760	5.10	0.02	1.80	1.08–3.02
Ген eNOS rs1549758 Аллель T / Gene eNOS rs1549758 Allele T	0.149	0.240			0.55	0.33–0.93
Ген eNOS rs2070744 Аллель T / Gene eNOS rs2070744 Allele T	0.697	0.725	0.38	0.54	0.87	0.56–1.35
Ген eNOS rs2070744 Аллель C / Gene eNOS rs2070744 Allele C	0.303	0.275			1.15	0.74–1.78
Ген ADD1 rs4961 Аллель G / Gene ADD1 rs4961 Allele G	0.791	0.835	1.21	0.27	0.75	0.45–1.26
Ген ADD1 rs4961 Аллель T / Gene ADD1 rs4961 Allele T	0.209	0.165			1.34	0.80–2.24
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель T / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele T	0.544	0.515	0.32	0.57	1.12	0.75–1.68
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель C / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele C	0.456	0.485			0.89	0.60–1.33

в гене AGT между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. Кроме того, мы установили, что и генотип CC (согласно рецессивной модели наследования) достоверно чаще встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (85.53% vs 71% и 70.5 vs 46%, соответственно) — $\chi^2=11,53$; $p=0,0007$;

ОШ 2,36; 95% ДИ 1,43–3,91 и $\chi^2=12,03$; $p=0,0005$; ОШ 2,81; 95% ДИ 1,56–5,07. Помимо этого показано, что генотип TT чаще выявлен в популяционной выборке по сравнению с детьми с ЭНМТ ($p=0,05$).

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs5186 в гене

AGTR1, Ins-Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs4961 в гене *ADD1* и rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В то же время при сравнении распределения частот генотипов полиморфного локуса rs1801253 в гене *ADRB1* между исследуемыми группами показано, что гомозиготный по редкому аллелю генотип GG чаще выявлялся в группе детей с ЭНМТ (4,2% случаев) по сравнению с популяционным контролем (не выявлен) — $\chi^2=4,27$; $p=0,04$; ОШ 9,79; 95% ДИ 0,52–18,43. Нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,006$) и генотипов ($p=0,02$) полиморфного локуса rs1799983 в гене *eNOS* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. При этом показано, что аллель G достоверно чаще встречается среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (86,2% vs 75,0%) — $\chi^2=7,68$; $p=0,006$; ОШ 2,08; 95% ДИ 1,23–3,51. Тогда как аллель T достоверно реже обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (13,8% vs 25,0%) — $\chi^2=7,68$; $p=0,006$; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,29–0,81. Установлено, что генотип GG также чаще выявляется в группе детей с ЭНМТ (73,4% vs 56,0) — $\chi^2=6,40$; $p=0,01$; ОШ 2,17; 95% ДИ 1,18–3,97. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,02$) и в полиморфном локусе rs1549758 в гене *eNOS* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. Показано, что аллель C достоверно чаще встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (85,1% vs 76,0%) — $\chi^2=5,10$; $p=0,02$; ОШ 1,80; 95% ДИ 1,08–3,02. Тогда как аллель T достоверно реже обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (14,9% vs 24,0%) — $\chi^2=5,10$; $p=0,02$; ОШ 0,55; 95% ДИ 0,33–0,93. Установлено, что генотип CC также чаще выявляется в группе детей с ЭНМТ (72,3% vs 57,0) — $\chi^2=4,98$; $p=0,03$; ОШ 1,97; 95% ДИ 1,08–3,60.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2070744 в гене *eNOS* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В своей работе мы стремились выявить, что повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся в зрелом возрасте, у лиц, родившихся недоношенными, может быть связана с наследственной предрасположенностью. Кроме того, мы предполагали, что определенное значение в этом имеет и гестационный возраст индивидуума.

Действительно, мы обнаружили, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля C гена *AGT*. Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, из которого под действием ренина

образуется ангиотензин I, активно участвующий в регуляции системного артериального давления [8].

При этом действительно, в нашем исследовании выявлено, что новорожденные с экстремально низкой массой тела имеют более выраженные особенности генотипа пациента по предрасположенности к развитию артериальной гипертензии. У данного контингента больных нами дополнительно выявлена более частая встречаемость рискованных полиморфных аллелей гена *eNOS* и более частая встречаемость редкого генотипа GG гена *ADRB1*. Ген *eNOS3* кодирует фермент: синтазу окиси азота, функцией которого является выработка оксида азота (NO). Ингибирование NO-синтазы приводит, как правило, к продолжительной артериальной гипертензии [8]. *ADRB1* — ген β 1-адренорецептора, кодируемый им белок является мишенью для бета-блокаторов, и поэтому то, насколько хорошо препарат помогает снизить высокое кровяное давление у пациентов, частично зависит от полиморфных локусов данного гена [8].

С одной стороны, данный факт подтверждает уже известную парадигму, что новорожденные с экстремально низкой массой тела достоверно отличаются по своим биологическим характеристикам от «просто» недоношенных детей [9]. С другой стороны, предрасположенность к раннему развитию артериальной гипертензии у данного контингента людей обуславливает необходимость в модификации подходов к стратегии планирования будущих целевых направлений бюджетных расходов здравоохранения. В крупном шведском популяционном исследовании (923 686 женщин) и в недавней работе из США было выявлено, что матери, которые родили недоношенных детей, сами имели в анамнезе повышенный риск сердечно-сосудистых событий [10]. Кроме того, уже давно известно, что у недоношенных детей существенно увеличен риск развития ишемической болезни сердца и летальности от нее [11].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Благодаря минимальному эффекту каждого полиморфизма очень сложно протестировать прямое влияние одиночных полиморфизмов на артериальное давление. При оценке совместного действия генов на изучаемый количественный или качественный фенотип можно столкнуться с методической ошибкой при подсчете индекса генетического риска, под которым понимается суммарное число аллелей, ассоциированных с заболеванием [12]. Этого можно было избежать с помощью общегеномных ассоциативных исследований у недоношенных детей. В идеале такие исследования будут иметь весомый вклад для анализа мониторинга данных артериального давления и таких эндогенных воздействий, как уровень кортизола, и экзогенных

воздействий, таких как дозирование катехоламина. Это, как мы надеемся, приведет к идентификации наиболее значимых генетических вариантов, которые могут быть использованы для принятия терапевтических решений.

Кроме того, необходимо также помнить, что и средовые факторы могут внести вклад в индивидуальные клинические особенности развития артериальной гипертензии у индивидуума. Нами также не исследованы особенности аллельных вариантов полиморфных локусов данных генов у родителей детей. Мы не учитывали этнические особенности популяции недоношенных новорожденных, и нами не осуществлен расчет необходимой численности группы контроля. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой популяции больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что новорожденные с экстремально низкой массой тела, в отличие от популяции недоношенных детей, являются носителями большего числа рискованных аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии, что может увеличивать риск развития данного заболевания во взрослой жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.И. Миронов — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; Ю.С. Александрович — набор и обработка материала, написание статьи; А.Х. Нурғалиева — набор и обработка материала, написание статьи; Р.Р. Валиев — выполнение генетических исследований, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; А.С. Богданова — выполнение генетических исследований; С.Г. Петрова — выполнение генетических исследований; Э.К. Хуснутдинова — рецензирование интеллектуального содержимого; Д.О. Иванов — рецензирование интеллектуального содержимого. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ № FZWU-2020-0027.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. P.I. Mironov — concept and design of the study, processing of material, writing

the article, literature analysis; Yu.S. Aleksandrovich — typing and processing of material, writing the article; O.H. Nurgaliev — typing and processing of material, writing the article; R.R. Valiev — performing genetic research, processing material, writing articles, analyzing literature; A.S. Bogdanova — performing genetic research; S.G. Petrova — performing genetic research; E.K. Khusnutdinova — reviewing intellectual content; D.O. Ivanov — reviewing intellectual content. All authors read and approved the final version before publication.

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

Funding source. The work supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FZWU-2020-0027)

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14(2):83–90. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000949>.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
3. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(6):408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7).
4. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr.* 2019;173(8):736–743. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1327>.
5. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong, Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with normal birth weight: a meta-analysis of individual participant data *Lancet Respir Med.* 2019;7:677–86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7).
6. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020;40(6):833–843. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0563-y>.
7. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E. Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open.*

- 2021;4(1):e2032779. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.32779>.
8. Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний. 2020. 920.
 9. Руководство по перинатологии. Под ред. Иванова Д.О. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
 10. Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H., and HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0247>.
 11. Dempsey E.M. What should we do about low blood pressure in preterm infants. *Neonatology* 2017;111:402–7. <https://doi.org/10.1159/000460603>.
 12. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch.S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. <https://doi.org/10.1038/ng.3618>.
 4. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019;173(8):736–743. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1327>.
 5. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong, Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with normal birth weight: a meta-analysis of individual participant data *Lancet Respir Med*. 2019;7:677–86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7).
 6. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0563-y>.
 7. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E. Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.32779>.
 8. Krebs Dzh., Goldsheyn E., Kilpatrik S. Geny po L'yuinu. [Genes according to Lewin]. Moskva: Laboratoriya Znaniy Publ. 2020. 920. (in Russian).
 9. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Pod red. Ivanova D.O. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
 10. Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H., and HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0247>.
 11. Dempsey E.M. What should we do about low blood pressure in preterm infants. *Neonatology* 2017;111:402–7. <https://doi.org/10.1159/000460603>.
 12. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch.S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. <https://doi.org/10.1038/ng.3618>.

REFERENCES

1. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):83–90. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000949>.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
3. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7).

УДК 616-06.391
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.82.54.011

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

Часть II. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов избыточной массы тела и сахарного диабета 2-го типа с гестационным возрастом недоношенных новорожденных

© Петр Иванович Миронов^{1, 2}, Дмитрий Олегович Иванов⁴,
Юрий Станиславович Александрович⁴, Альфия Хаматьяновна Нургалиева³,
Руслан Радисович Валиев³, Анастасия Алексеевна Богданова³,
Сабина Григорьевна Петрова³, Эльза Камилевна Хуснутдинова^{1, 3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Республиканский клинический перинатальный центр. 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Авроры, 16

³ Башкирский государственный университет. 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Петр Иванович Миронов — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.

E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

Для цитирования: Миронов П.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Нургалиева А.Х., Валиев Р.Р., Богданова А.А., Петрова С.Г., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому. Часть II. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов избыточной массы тела и сахарного диабета 2-го типа с гестационным возрастом недоношенных новорожденных // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 126–134. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.54.011>

Поступила: 17.01.2024

Одобрена: 15.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель работы — оценка частоты носительства аллельных вариантов полиморфных локусов генов предрасположенности к ожирению и сахарному диабету 2-го типа в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного. Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы ДНК у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и гестационным возрастом ≤ 28 недель ($n=95$), недоношенных новорожденных (НН) с гестационным возрастом >28 и ≤ 34 недель ($n=105$), и популяционной выборки взрослых ($n=100$). Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией к развитию ожирения и сахарного диабета 2-го типа — *ADRB2* (rs1042713) и (rs1042714), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *PPARA* (rs4253778), *PPARD* (rs2016520), *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), *PPARGC1A* (rs8192678), *MTHFR* (rs1801131), *PPARG* (rs1801282), *MTNR1B* (rs10830963), *SIRT1* (rs7069102). Проводилось сравнение распределения частот аллелей между исследуемыми группами пациентов. НН достоверно чаще являются носителями аллеля А и генотипа АА локуса rs8192678 гена *PPARGC1A*. У новорожденных с ЭНМТ дополнительно выявлена более частая встречаемость аллели С и генотипа СС локуса rs4253778 гена *PPARA*. Установлено, что новорожденные с ЭНМТ являются более частыми носителями редких аллельных вариантов генов предрасположенности к метаболическому синдрому.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, метаболический синдром, наследственная предрасположенность, полиморфизм генов

RELATIONSHIP OF THE GESTATIONAL AGE OF A PREMATURE NEWBORN WITH A HEREDITARY PREDISPOSITION TO METABOLIC SYNDROME

Part II. Associations of molecular genetic predictors of overweight and type 2 diabetes mellitus with the gestational age of premature newborns

© Petr I. Mironov^{1,2}, Dmitry O. Ivanov⁴, Yuriy S. Aleksandrovich⁴, Alfiya Kh. Nurgalieva³, Ruslan R. Valiev³, Anastasia A. Bogdanova³, Sabina G. Petrova³, Elza K. Khusnutdinova^{1,3}

¹ Bashkir State Medical University. 3 Lenina str., Ufa Republic of Bashkortostan 450000 Russian Federation

² Republic Clinical Perinatal Hospital. 16 Aurora str., Ufa Republic of Bashkortostan 450106 Russian Federation

³ Bashkir State University. 32 Zaki Validi str., Ufa Republic of Bashkortostan 450076 Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Petr I. Mironov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology with IDPO course. E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

For citation: Mironov PI, Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Nurgalieva AKh, Valiev RR, Bogdanova AA, Petrova SG, Khusnutdinova EK. Relationship of the gestational age of a premature newborn with a hereditary predisposition to metabolic syndrome. Part I. Associations of molecular genetic predictors of overweight and type 2 diabetes mellitus with the gestational age of premature newborns. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(2):126–134. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.54.011>

Received: 17.01.2024

Revised: 15.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of the study was to evaluate the frequency of carrier allelic variants of polymorphic loci of genes predisposing to overweight and type 2 diabetes mellitus, depending on the gestation period of a premature newborn. The study design is prospective, controlled, single — center, non-randomized. Genomic DNA samples were studied in newborns with extremely low body weight (ELBW) and gestational age ≤ 28 weeks ($n=95$), premature newborns (PN) with gestational age >28 and ≤ 34 weeks ($n=105$), as well as a population sample of adults ($n=100$). For the analysis, we selected loci with a well — known association with the development of overweight and type 2 diabetes — *ADRB2* (rs1042713) and (rs1042714), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *PPARA* (rs4253778), *PPARD* (rs2016520), *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) and *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), *PPARGC1A* (rs8192678), *MTHFR* (rs1801131), *PPARG* (rs1801282), *MTNR1B* (rs10830963), *SIRT1* (rs7069102). The distribution of allele frequencies between the study groups was compared. PN are significantly more likely to be carriers of the A allele and the AA genotype of the rs8192678 locus in the *PPARGC1A* gene. In newborns with ELBW, we additionally revealed a more frequent occurrence of the C allele and the CC genotype of the rs4253778 locus in the *PPARA* gene. It is established newborns with ELBW are more frequent carriers of rare allelic variants of genes predisposing to metabolic syndrome.

Key words: premature newborns, metabolic syndrome, hereditary predisposition, gene polymorphism

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет распространенность преждевременных родов существенно возросла, и в настоящее время она затрагивает почти 11% всех новорожденных [1]. За этот же период успехи медицины привели к значительному улучшению их выживаемости. В настоящее время более 95% недоношенных младенцев, получающих современную неонатальную и педиатрическую помощь, доживают до зрелого возраста [2, 3]. Следовательно, сейчас беспрецедентное число выживших после преждевременных родов детей ежегодно переходит во взрослую жизнь (>10 млн. в год во всем мире) [4]. И эта тенденция будет иметь растущее клиническое значение. Поэтому клиницисты, оказывающие медицинскую помощь взрослым, будут все чаще сталкиваться с пациентами, пережившими преждевременные роды. С этих позиций, в частности, очень активно изучаются механизмы и предикторы развития метаболического синдрома (МС), основными проявлениями которого являются ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа [5].

Генетические основы подверженности МС к настоящему времени мало изучены. Имеются данные, свидетельствующие о том, что предрасположенность к возникновению этого заболевания, возможно, наследственно обусловлена. Хотя клиническую значимость предполагаемых генетических маркеров ее возникновения надо еще убедительно подтвердить [6–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы являлась оценка частоты носительства аллельных вариантов полиморфных локусов генов, предрасположенности к избыточной массе тела и сахарному диабету 2-го типа в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Работа выполнялась на базе Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан в срок от 01.02.2019 до 01.03.2020 г.

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп детей

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups of children

Показатель / Indicator	Экстремально низкая масса тела / Extremely low body weight (n=95)	Недоношенные новорожденные / Premature newborns (n=105)
Вес, г	874,7±181,86	1486,54±482,31
Рост, см	33,55±3,33	43,32±5,14
Гестационный возраст, недели	26,79±1,39	32,23±2,39

и была одобрена этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (протокол № 9 от 21.01.2019 г.).

Для исследования были собраны образцы геномной ДНК у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее (группа ЭНМТ, n=95), недоношенных новорожденных (НН) с низкой массой тела менее 2000 г, но более 1000 г и гестационным возрастом менее 34 недель (группа НН, n=105), а также популяционной выборки взрослых из Республики Башкортостан (контроль, n=100) (табл. 1).

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета г. Уфа. Материалом для них служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови исследуемых новорожденных. Качество и количество выделенной геномной ДНК определялось при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол», Россия, на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch Real Time System (BioRad, США). Все локусы были прогенотипированы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя (ООО «Синтол», Россия).

Для анализа ассоциации с развитием метаболического синдрома (избыточная масса тела, гипергликемия) были выбраны следующие локусы: ген бета-2-адренергического рецептора — *ADRB2* (rs1042713) и *ADRB2* (rs1042714), ген бета-3-адренергического рецептора — *ADRB3* (rs4994), гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3 — *GNB3* (rs5443), ген рецептора клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом, — *PPARA* (rs4253778), ген белка-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, дельта — *PPARD* (rs2016520), ген Т-клеточного транскрипционного фактора 4 — *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), ген коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

гамма, — *PPARGC1A* (rs8192678), ген метилентетрагидрофолатредуктазы — *MTHFR* (rs1801131), ген гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, — *PPARG* (rs1801282), ген рецептора мелатонина 1В — *MTNR1B* (rs10830963), ген Сиртуина 1 — *SIRT1* (rs7069102).

Статистический анализ проведен по типу «случай-контроль», где «случай» — выборка детей с ЭНМТ или НН, «контроль» — популяционная выборка. Проводилось сравнение распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами лиц.

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди-Вайнберга и для случаев, и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод χ^2 . Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели. При наличии статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами также выполняли расчеты для доминантной и рецессивной моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов отобранных полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых недоношенных новорожденных представлены в табл. 2.

При сравнении распределения частот аллелей полиморфного локуса rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Также при сравнении распределения частот аллелей полиморфных локусов rs4994 гена *ADRB3*, rs5443 гена *GNB3*, rs4253778 гена *PPARA*, rs2016520 гена *PPARD*, rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, rs1801131 гена *MTHFR*, rs10830963 гена *MTNR1B* и rs7069102 гена *SIRT1* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Не обнаружено также достоверных различий между группами исследования в распределении частот аллелей полиморфного локуса rs1801282 в гене *PPARG*. Однако показано, что, согласно доминантной модели наследования, генотип GG достоверно

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых недоношенных детей

Table 2. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to metabolic syndrome in the studied premature infants

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	<i>p</i>	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель A rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele A rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.437	0.429	0.03	0.85	1.03	0.73–1.46
Аллель G rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.563	0.571			0.97	0.69–1.37
Аллель C rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele C rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.619	0.616	0.00	0.95	1.01	0.71–1.44
Аллель G rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.381	0.384			0.99	0.70–1.41
Аллель T rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele T rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.837	0.875	1.52	0.22	0.73	0.45–1.20
Аллель C rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele C rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.163	0.125			1.37	0.83–2.25
Аллель T rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele T rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.321	0.290	0.59	0.44	1.16	0.80–1.68
Аллель C rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele C rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.679	0.710			0.87	0.60–1.25
Аллель G rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele G rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.817	0.866	2.16	0.14	0.69	0.42–1.13
Аллель C rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele C rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.183	0.134			1.45	0.88–2.37
Аллель A rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele A rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.829	0.821	0.05	0.82	1.05	0.67–1.65
Аллель G rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele G rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.171	0.179			0.95	0.60–1.49
Аллель C rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele C rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.800	0.788	0.12	0.73	1.08	0.70–1.65
Аллель T rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.200	0.212			0.93	0.61–1.42
Аллель G rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele G rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.801	0.832	0.83	0.36	0.81	0.52–1.27
Аллель T rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.199	0.168			1.23	0.79–1.93
Аллель G rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele G rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.608	0.730	8.69	0.003	0.57	0.40–0.83
Аллель A rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele A rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.392	0.270			1.74	1.20–2.53
Аллель A rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele A rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.659	0.655	0.01	0.93	1.02	0.71–1.46
Аллель C rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele C rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.341	0.345			0.98	0.69–1.41
Аллель C rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele C rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.816	0.813	0.01	0.92	1.02	0.66–1.58
Аллель G rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele G rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.184	0.187			0.98	0.63–1.52

Окончание табл. 2 / Ending of the table 2

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	<i>p</i>	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель C rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele C rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.671	0.670	0.00	0.98	1.00	0.70–1.44
Аллель G rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele G rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.329	0.330			1.00	0.69–1.43
Аллель C rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele C rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.441	0.413	0.29	0.59	1.12	0.74–1.69
Аллель G rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele G rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.559	0.587			0.89	0.59–1.35

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых новорожденных с экстремально низкой массой тела

Table 3. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to metabolic syndrome in studied newborns with extremely low body weight

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=95)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	<i>p</i>	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель A rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele A rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.437	0.429	0.02	0.88	1.03	0.69–1.54
Аллель G rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.563	0.571			0.97	0.65–1.45
Аллель C rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele C rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.622	0.616	0.02	0.9	1.03	0.68–1.55
Аллель G rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.378	0.384			0.97	0.65–1.47
Аллель T rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele T rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.837	0.875	1.52	0.22	0.73	0.45–1.20
Аллель C rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele C rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.163	0.125			1.37	0.83–2.25
Аллель T rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele T rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.340	0.290	1.14	0.29	1.26	0.82–1.94
Аллель C rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele C rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.660	0.710			0.79	0.52–1.22
Аллель G rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele G rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.763	0.866	6.23	0.01	0.50	0.29–0.87
Аллель C rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele C rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.237	0.134			2.01	1.15–3.50
Аллель A rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele A rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.858	0.821	0.95	0.33	1.31	0.76–2.27
Аллель G rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele G rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.142	0.179			0.76	0.44–1.32
Аллель C rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele C rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.805	0.788	0.16	0.69	1.11	0.67–1.84
Аллель T rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.195	0.212			0.90	0.54–1.50
Аллель G rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele G rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.800	0.832	0.64	0.42	0.81	0.48–1.36
Аллель T rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.200	0.168			1.23	0.74–2.07

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=95)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель G rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele G rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.626	0.730	4.81	0.03	0.62	0.40–0.95
Аллель A rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele A rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.374	0.270			1.61	1.05–2.48
Аллель A rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele A rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.632	0.655	0.23	0.63	0.90	0.60–1.37
Аллель C rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele C rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.368	0.345			1.11	0.73–1.68
Аллель C rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele C rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.796	0.813	0.19	0.67	0.90	0.54–1.48
Аллель G rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele G rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.204	0.187			1.12	0.67–1.85
Аллель C rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele C rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.671	0.670	0.00	0.98	1.00	0.70–1.44
Аллель G rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele G rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.329	0.330			1.00	0.69–1.43
Аллель C rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele C rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.458	0.413	1.00	0.32	1.20	0.84–1.71
Аллель G rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele G rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.542	0.587			0.83	0.58–1.19

реже встречается среди этих новорожденных, чем в группе сравнения (0,5% vs 4,0%) — $\chi^2=4,92$; $p=0,03$; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,01–1,10.

В то же время нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,003$) полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A* между выборками недоношенных новорожденных и группой сравнения. Показано, что аллель G и генотип GG (согласно доминантной модели наследования) достоверно реже встречаются среди недоношенных детей (60,8% vs 73% и 43,2% vs 56,0% соответственно) — $\chi^2=8,69$; $p=0,003$; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,40–0,83 и $\chi^2=6,15$; $p=0,04$; ОШ 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97. Тогда как аллель A и генотип AA, согласно рецессивной модели наследования, достоверно чаще обнаруживаются среди недоношенных новорожденных, чем в среднем в популяции, — $\chi^2=8,69$; $p=0,003$; ОШ 1,74; 95% ДИ 1,20–2,53 и $\chi^2=6,15$; $p=0,01$; ОШ 2,48; 95% ДИ 1,19–5,18.

Анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов вышеописанных генов среди детей с экстремально низкой массой тела представлен в табл. 3.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2*, rs4994 гена *ADRB3*, rs2016520 в гене *PPARD*, rs7903146 и rs12255372 в гене *TCF7L2*, rs1801131 в гене *MTHFR*, rs1801282 в гене *PPARG*, rs10830963

в гене *MTNR1B* и rs7069102 в гене *SIRT1* между исследуемыми группами статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

При этом нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,01$) и генотипов (0,03) полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и группой сравнения. Показано, что аллель G и генотип GG (согласно доминантной модели наследования) достоверно реже встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в группе сравнения (76,3% vs 86,6% и 55,1 vs 74,2%, соответственно) — $\chi^2=6,23$; $p=0,01$; ОШ 0,5; 95% ДИ 0,29–0,87 и $\chi^2=7,00$; $p=0,008$; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,81. Аллель C чаще был обнаружен среди детей с ЭНМТ — $\chi^2=6,23$; $p=0,01$; ОШ 2,01; 95% ДИ 1,15–3,50.

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,03$) полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и группой сравнения. Показано, что аллель G достоверно реже встречается среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (62,6% vs 73,0%) — $\chi^2=4,81$; $p=0,03$; ОШ 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95. Тогда как аллель A достоверно чаще обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (37,4% и 27,0%) — $\chi^2=4,81$; $p=0,03$; ОШ 1,61; 95% ДИ 1,05–2,48.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эта работа посвящена поиску генетических факторов риска развития метаболического синдрома, ассоциированных с недоношенностью. Нами выявлено, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля А и гомозиготного генотипа АА полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A*, ответственного за выработку белка — коактиватора 1-альфа-рецептора, участвующего в метаболизме мышечных тканей и в обмене жиров и углеводов [11].

У новорожденных с экстремально низкой массой тела дополнительно достоверно чаще выявлялось носительство аллеля С и генотипа СС полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA*. Рецептор PPAR α — это один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR), который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы [9].

В определенной мере полученные данные могут указывать на то, что недоношенные новорожденные имеют некоторую генетическую предрасположенность к развитию метаболического синдрома. Причем это является более значимым при гестационном возрасте менее 28 недель. Ряд проведенных в последние годы независимых исследований подтверждают наши данные [10–12].

Проведенное исследование не лишено методологических ограничений. Это, прежде всего, относительно небольшое количество пациентов, одноцентровый дизайн и отсутствие рандомизации. Еще одним ограничением результатов данного исследования является тот факт, что оно было одномоментным, а не лонгитудальным. И, соответственно значимость выделенных нами факторов риска развития метаболического синдрома остается пока относительно неопределенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что новорожденные с экстремально низкой массой тела, в отличие от популяции недоношенных детей, как правило, являются более частыми носителями редких аллельных вариантов генов предрасположенности к метаболическому синдрому, что может увеличивать риск развития данного заболевания во взрослой жизни.

Представленные данные позволяют полагать, что воздействие неблагоприятных факторов внешней среды в реализации метаболического синдрома может оказывать более значимый эффект у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Кроме того, именно для индивидуумов, родившихся ранее 28 недель гестационного возраста, наибо-

лее отчетливо выявляется, что для развития метаболического синдрома во взрослой жизни, помимо факторов, описываемых в рамках теории «фетального программирования» имеет значение и генетический риск заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.И. Миронов — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; Ю.С. Александрович — набор и обработка материала, написание статьи; А.Х. Нургалиева — набор и обработка материала, написание статьи; Р.Р. Валиев — выполнение генетических исследований, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; А.С. Богданова — выполнение генетических исследований; С.Г. Петрова — выполнение генетических исследований; Э.К. Хуснутдинова — рецензирование интеллектуального содержимого; Д.О. Иванов — рецензирование интеллектуального содержимого. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ № FZU-2020-0027.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. P.I. Mironov — concept and design of the study, processing of material, writing the article, literature analysis; Yu.S. Aleksandrovich — typing and processing of material, writing the article; O.H. Nurgalieva — typing and processing of material, writing the article; R.R. Valiev — performing genetic research, processing material, writing articles, analyzing literature; A.S. Bogdanova — performing genetic research; S.G. Petrova — performing genetic research; E.K. Khusnutdinova — reviewing intellectual content; D.O. Ivanov — reviewing intellectual content. All authors read and approved the final version before publication.

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

Funding source. The work supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FZU-2020-0027)

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408–417. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7.
3. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist J., Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580–1588. DOI: 10.1001/jama.2019.15040.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
5. Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В. Отдаленные последствия недоношенности — метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):21–30. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-11003.
6. Phillips K.A., Deverka P.A., Sox H.C., Khoury M.J., Sandy L.G., Ginsburg G.S. et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. *Genet Med*. 2017;19(10):1081–1091. DOI: 10.1038/gim.2017.21.
7. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch. S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. DOI: 10.1038/ng.3618.
8. Руководство по перинатологии. Под ред. Иванова Д.О. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
9. Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний; 2020.
10. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong A., Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with normal birth weight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2019;7:677–86. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30530.
11. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
12. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E., Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.

REFERENCES

1. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408–417. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7.
3. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist J., Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580–1588. DOI: 10.1001/jama.2019.15040.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
5. Rafikova Yu.S., Podporina M.A., Saprina T.V., Loshkova Ye.V., Mikhalev Ye.V. Otdalennyye posledstviya nedonoshennosti — metabolicheskii sindrom u detey i podrostkov: yes' li risk? [Long-term consequences of prematurity — metabolic syndrome in children and adolescents: is there a risk?]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;7(1):21–30. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-11003. (in Russian).
6. Phillips K.A., Deverka P.A., Sox H.C., Khoury M.J., Sandy L.G., Ginsburg G.S. et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. *Genet Med*. 2017;19(10):1081–1091. DOI: 10.1038/gim.2017.21.
7. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch. S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. DOI: 10.1038/ng.3618.
8. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Pod red. Ivanova D.O. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
9. Krebs Dzh., Goldsheyn E., Kilpatrik S. Geny po Lyuinu. Moskva: Laboratoriya Znaniy Publ.; 2020. (in Russian).
10. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong A., Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with nor-

- mal birth weight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2019;7:677–86. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30530.
11. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
 12. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E. Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2032779. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.

УДК 616.61-07-08-031.81+615.099.036.111-071+616-053.32
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.10.85.012

МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

© Анастасия Александровна Волкова¹, Елена Михайловна Козлова¹,
Екатерина Геннадьевна Новопольцева¹, Галина Леонидовна Шунькина²,
Анастасия Николаевна Колчина¹, Надежда Александровна Рахманова³,
Анастасия Олеговна Шмелева¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Городская клиническая больница № 40 Автозаводского округа, Областной перинатальный центр. 603083, г. Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, 71

³ Нижегородская областная детская клиническая больница. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контактная информация:

Анастасия Александровна Волкова — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии.
E-mail: chagan89@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-616X> SPIN: 8040-3716

Для цитирования: Волкова А.А., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г., Шунькина Г.Л., Колчина А.Н., Рахманова Н.А., Шмелева А.О. Маркеры острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в критическом состоянии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 135–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.10.85.012>

Поступила: 29.01.2024

Одобрена: 18.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) представляет собой серьезную проблему вследствие отсутствия специфических клинических проявлений, особенностей метаболизма, незрелости клубочкового и канальцевого аппарата почек, а также проводимой интенсивной терапии. Целью работы является сравнение диагностической ценности классических маркеров ОПП (диурез и сывороточный креатинин) и других биохимических показателей (сывороточный цистатин С и b2-микроглобулин мочи) у детей данной группы в критическом состоянии. В исследование были включены 100 новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, у 28 из которых развилось ОПП в течение первой недели жизни (основная группа). Олигурия не развилась ни у одного ребенка, диагностически значимое повышение сывороточного креатинина отмечалось на третьи сутки жизни. Увеличение уровня сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи у детей основной группы по сравнению с группой сравнения определялось уже в первые сутки, что позволяет считать их более чувствительными маркерами. Однако референсные значения показателей у детей с ОНМТ и ЭНМТ нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: острое повреждение почек, креатинин, цистатин С, b2-микроглобулин, недоношенный новорожденный, очень низкая масса тела при рождении, крайне низкая масса тела при рождении

MARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL PRETERM NEONATES

© Anastasia A. Volkova¹, Elena M. Kozlova¹, Ekaterina G. Novopoltseva¹,
Galina L. Shunkina², Anastasia N. Kolchina¹, Nadezhda A. Rakhmanova³,
Anastasia O. Shmeleva¹

¹ Privolzhsky Research Medical University. 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod 603005 Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 40 of Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod, Regional perinatal center. 71 Geroya Yuri Smirnova str., Nizhny Novgorod 603083 Russian Federation

³ Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital. 211Vaneeva str., Nizhny Novgorod 603136 Russian Federation

Contact information:

Anastasia A. Volkova — Assistant at the Department of Faculty and Outpatient Pediatrics. E-mail: chagan89@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-616X> SPIN: 8040-3716

For citation: Volkova AA, Kozlova EM, Novopoltseva EG, Shunkina GL, Kolchina AN, Rakhmanova NA, Shmeleva AO. Markers of acute kidney injury in critically ill preterm neonates. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):135–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.10.85.012>

Received: 29.01.2024

Revised: 18.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Early diagnosis of acute kidney injury (AKI) in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) preterm infants is a serious problem due to the lack of specific clinical manifestations, metabolic features, immaturity of the renal tubular and tubule apparatus, and the intensive therapy provided. The aim of the study is to compare the diagnostic value of classical markers of AKI (diuresis and serum creatinine) and other biochemical parameters (serum cystatin C and urine b2-microglobulin) in children of this group in critical condition. A total of 100 neonates with VLBW and ELBW were included in the study, 28 of whom developed AKI during the first week of life (main group). Oliguria did not develop in any child, and a diagnostically significant increase in serum creatinine was noted on the third day of life. An increase in serum creatinine and urine b2-microglobulin levels in children of the main group compared to the comparison group was detected already on the first day, which allows us to consider them more sensitive markers. However, the reference values of the indicators in children with VLBW and ELBW need to be clarified.

Key words: acute kidney injury, creatinine, cystatin C, urine b2-microglobulin, preterm neonate, very low birth weight, extremely low birth weight

ВВЕДЕНИЕ

Новорожденные с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении относятся к одной из наиболее проблемных групп пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующей применения современных методов респираторной и медикаментозной терапии, энтерального и парентерального питания, тщательного мониторинга и ухода [1]. При этом около 87% недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ за период госпитализации получают как минимум один нефротоксичный препарат [2]. Другим распространенным фактором развития ОПП у недоношенных является асфиксия, приводящая к острому повреждению почек (ОПП) в 30–56% случаев [3, 4]. Кроме того, развитие нефронов не завершается до 32–36 недель гестации, в связи с чем их количество у глубоко недоношенных новорожденных меньше в сравнении с доношенными [5], что также предопределяет более частые случаи ОПП. По оценкам разных авторов, до 50% детей, находящихся в ОРИТ, переносят хотя бы один эпизод ОПП [7], который, в свою очередь, является независимым фактором риска заболеваемости и смертности у недоношенных детей [8, 9].

Диагностика острого почечного повреждения в неонатальном периоде пациентов с ОНМТ и ЭНМТ затруднена в связи с неспецифичностью симптомов, быстрым развитием декомпенсации и отсутствием общепринятых параметров для глубоко недоношенных новорожденных [6]. В настоящее время для диагностики ОПП может использоваться классификация KDIGO или ее модифицированный вариант rKDIGO, основанные на оценке уровня сывороточного креатинина и темпа диуреза [10].

Вопрос о возможности применения данной классификации у недоношенных новорожденных остается дискуссионным [11]. Известно, что на концентрацию креатинина могут повлиять катаболическая направленность процессов обмена, по-

вышенная белковая нагрузка, уровень креатинина матери, наличие гипербилирубинемии, а также методика исследования [12]. Кроме того, влияние на диурез у недоношенных детей оказывает их физиологическая склонность к полиурии и проводимая инфузионная терапия [13].

В качестве альтернативных маркеров диагностики ОПП могут использоваться сывороточный цистатин С и b2-микроглобулин мочи. Цистатин С является специфичным маркером повреждения клубочков почек [14, 15]. Концентрация b2-микроглобулина мочи отражает функциональное состояние канальцев [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить диагностическую ценность уровней сывороточного креатинина и темпа диуреза с уровнем сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи для ранней диагностики острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в раннем неонатальном периоде в критическом состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Характеризуется как первичное проспективное, нерандомизированное. Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ НО ГКБ № 40 «Областной перинатальный центр». В исследование было включено 100 недоношенных новорожденных, отобранных по следующим критериям: недоношенность, вес при рождении менее 1500 г, отсутствие врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, продолжительность жизни более 168 часов, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании.

У 28 пациентов в ходе исследования было выявлено ОПП согласно критериям rKDIGO. Они составили основную группу. У 72 пациентов в раннем неонатальном периоде ОПП выявлено не было (группа сравнения).

Медиана веса обследованных новорожденных — 990 [820–1250] грамм. Срок гестации — 28 [27–30] недель. Медиана оценки по шкале APGAR на 1-й минуте составила 4 [3–5] баллов, на 5-й минуте — 6 [5–6] баллов. Все пациенты в той или иной степени нуждались в проведении респираторной поддержки. У 29 обследуемых в качестве респираторной терапии использовался nCPAP, 63 пациента потребовали проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и 8 пациентов — высокочастотной осцилляционной ИВЛ (ВЧО ИВЛ).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов основной группы (пациенты с ОПП) и группы сравнения (пациенты без диагностированного ОПП).

Всем пациентам проводились необходимые лабораторно-диагностические исследования на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни согласно внутренним протоколам отделения. Забор крови для проведения биохимического анализа производился в утренние часы из периферической вены в одноразовую стерильную вакуумную пробирку с активатором образования сгустка. Определение содержания креатинина в сыворотке крови проводилось на аппарате MINDRAY BS-240pro. Оставшиеся биоло-

гические образцы пациентов (сыворотка крови, моча) использовались для определения цистатина С и b2-микроглобулина. Исследование проводилось на аппарате Thermo Scientific Konelab PRIME 60 analyser. Дополнительный забор крови и мочи у пациентов не проводился.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.26.0 и Prism 9 (Graphpad). С целью выбора того или иного метода параметрического анализа каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения. Для этого использовался критерий Колмогорова–Смирнова, рекомендуемый при числе исследуемых более 60. Кроме того, рассчитывался F-критерий Фишера, позволяющий оценить гомоскедастичность дисперсий сравниваемых совокупностей, также являющийся одним из условий применимости методов параметрического анализа. Согласно полученным данным, все сравниваемые совокупности имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрического анализа. Дополнительно оценивались показатели асимметрии и эксцесса изучаемой совокупности, что также подтверждало принадлежность распределения к отличному от нормального.

Данные описательной статистики представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Table 1. Characteristics of patients in the main group and comparison group

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group (n=28)	Группа сравнения / Comparison group (n=72)	p
Вес при рождении, г / Birth weight, g	990,0 [810,0–1100,0]	1145,0 [945,0–1340,0]	p=0,008*
Длина тела при рождении, см / Body length at birth, cm	35,0 [31,5–38,0]	37,0 [34,5–40,0]	p=0,014*
Срок гестации / Gestation period	26,50 [25,00–28,50]	29,00 [27,50–31,00]	p=0,001*
Тяжелая асфиксия (оценка по APGAR 3 и менее на 1-й минуте) (абс., %) / Severe asphyxia (APGAR score 3 or less at 1st minute) (abs., %)	9 (32,1%)	15(20,8%)	0,234
Инвазивная ИВЛ (абс., %) / Invasive AVL (abs., %)	25 (89,3%)	46 (63,9%)	0,012* ОШ=6,32
Инотропная поддержка (абс., %) / Inotropic support (abs., %)	13 (46,4%)	17 (23,6%)	0,025* ОШ=4,99
ЭНМТ (абс., %) / ELBM (abs., %)	20 (71,4%)	26 (36,1%)	0,001* ОШ=0,226
Дотация СЗП (абс., %) / FFP subsidy (abs., %)	4 (14,3%)	6 (8,3%)	0,449
Иммунотерапия (абс., %) / Immunotherapy (abs., %)	6 (21,4%)	18 (25%)	0,401

* Значения статистически значимые.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СЗП — свежемороженая плазма; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

* Values are statistically significant.

Note: AVL — artificial lung ventilation; ELBM — extremely low body weight; FFP — fresh frozen plasma

и Q3 — первый (25%) и третий (75%) квартили соответственно. В этом случае в оценке статистической значимости различий двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для исследований типа «до-после» (при исследовании показателей маркеров ОПП в динамике на 1-е, 3-и, 7-е сутки) использовался критерий Фридмана, являющийся непараметрическим аналогом дисперсионного анализа повторных измерений. Сравнение номинальных данных проводилось при использовании критерия χ^2 Пирсона. При сравнении относительных показателей в качестве количественной меры использовался также показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR), определяемый как отношение вероятности (шансов) наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Учитывая то, что одним из предполагаемых диагностически важных маркеров в исследовании является β_2 -микроглобулин, определение объема выборки пациентов основывалось именно на данных этого маркера. Необходимое число обследуемых для проведения сравнения уровня β_2 -микроглобулина в зависимости от наличия ОПП у детей было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90%) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних.

Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности концентрации β_2 -микроглобулина в моче у пациентов с ОПП и без ОПП, определенной по данным пилотного исследования с участием 20 пациентов, равной 3,69 мг/л, значение стандартного отклонения, равного 3,4, был рассчитан минимальный объем выборки, ко-

торый составил 19 пациентов для каждой из групп (основная и группа сравнения), в связи с чем объем выборки 100 пациентов является достаточным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое повреждение почек было выявлено у 28 недоношенных новорожденных, участвующих в исследовании. В данной группе статистически значимо чаще встречались дети с ЭНМТ ($p=0,001$, ОШ=0,226), с меньшим сроком гестации (26,50 [25,00–28,50], ($p=0,001$)). Тяжесть состояния требовала более мощной интенсивной терапии: проведения АИВЛ в 89,3% ($p=0,012$, ОШ=6,32), применения инотропной поддержки в 46,4% случаев ($p=0,025$, ОШ=4,99).

Общепринятые критерии ОПП (уровень диуреза и сывороточного креатинина), а также значения сывороточного цистатина С и β_2 -микроглобулина мочи были проанализированы в динамике (табл. 2).

Диурез оставался в пределах нормы у детей обеих групп, достоверно повышаясь к концу раннего неонатального периода. Олигурии не было отмечено ни у одного ребенка. При этом все новорожденные с первых суток получали инфузионную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. При нестабильности гемодинамики назначались препараты с инотропным действием (в основном допамин в стартовой дозе 4–5 мкг/кг в минуту).

Значения лабораторных маркеров повысились в течение первой недели жизни у одних и тех же детей, составивших основную группу. Однако сроки первого повышения показателей и их динамика были разными (табл. 3).

Вопрос о нормальном значении сывороточного креатинина у глубоко недоношенных новорожденных остается нерешенным. Если для ребенка доношенного мы ориентируемся на значения менее 45 мкмоль/л, то для новорожденных со сроком ге-

Таблица 2. Динамика диуреза (мл/кг/час)

Table 2. Diuresis dynamics (ml/kg/h)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	3,10 [2,55–4,15]	5,00 [4,50–5,80]	5,70 [4,20–6,40]	<0,001* $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,419$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	3,75 [2,79–4,30]	4,95 [4,40–5,45]	5,65 [5,25–6,50]	<0,001* $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}<0,001$

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

Таблица 3. Динамика уровня сывороточного креатинина (мкмоль/л)

Table 3. Dynamics of serum creatinine level ($\mu\text{mol/l}$)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	38,00 [28,00–42,50]	91,00 [70,00–103,00]	124,50 [79,00–155,00]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	42,50 [33,50–46,50]	57,00 [52,00–70,0]	52,50 [41,00–67,50]	0,155

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

Таблица 4. Уровень сывороточного цистатина С (нг/мл)

Table 4. Serum Cystatin C level (ng/ml)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	1,85 [1,72–2,02]	2,06 [1,74–2,16]	2,27 [2,07–2,66]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	1,57 [1,34–1,94]	1,52 [1,32–1,90]	1,84 [1,40–2,12]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,014 p ₁₋₃ <0,001

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

станции менее 32 недель нормой называют значения выше 120 мкмоль/л [17, 18]. И поэтому для диагностики ОПП наиболее важна динамика — повышение уровня креатинина относительно базального. Такой подход характерен для всех классификаций острого повреждения почек.

В нашем исследовании у всех пациентов значения сывороточного креатинина в первые сутки жизни не превышали 50 мкмоль/л. В группе сравнения уровень креатинина был даже несколько выше. К третьим суткам у детей основной группы сывороточный креатинин вырос в среднем в 2,5 раза, а концу первой недели жизни — в 3 раза. У детей группы сравнения сывороточный креатинин оставался стабильным.

Динамика уровня сывороточного цистатина С показала иную закономерность (табл. 4).

Уровень цистатина С уже в первые сутки был достоверно выше в основной группе детей, и значения его достоверно нарастали в динамике. В то же время референтные интервалы сывороточного цистатина С, согласно данным литературы, составляют 1,34–2,57 мг/л для недоношенных новорожденных и 1,36–2,23 мг/л для доношенных [19].

Для диагностики канальцевых нарушений использовалось исследование b2-микроглобулина мочи (табл. 5).

Подобные же изменения были показаны при исследовании уровня b2-микроглобулина. Но здесь различия между основной группой и группой сравнения оказались еще более значимыми, а динамика внутри группы в течение первой недели жизни — менее выраженной.

В то же время данные литературы об уровне b2-микроглобулина у новорожденных также ограничены. Нормальным принято считать уровень b2-микроглобулина, равный 1,5±0,8 мг/л в возрасте 1–2 суток, 1,8±0,3 мг/л в возрасте 3–5 суток у здоровых новорожденных [20]. Требуется уточнение уровня маркера у глубоко недоношенных новорожденных.

С целью определения диагностической значимости маркеров почечного повреждения был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности моделей, а также разделяющих значений для каждого маркера на 1-е, 3-и, 7-е сутки.

Согласно проведенному ROC-анализу, уровень креатинина можно считать прогностически значимым в отношении развития ОПП только с третьих суток жизни. Площадь под кривой составила 0,313; 0,824 и 0,924 на 1-е, 3-и, 7-е сутки соответственно. Чувствительность моделей на 3-и, 7-е сутки составила 75 и 71,4%, специфичность — 72,2 и 72%. Раз-

Таблица 5. Уровень b2-микроглобулина (мг/л)

Table 5. Urine b2-microglobulin level (mg/L)

Группа пациентов / Patient group	1-е сутки / 1st day	3-и сутки / 3rd day	7-е сутки / 7th day	p
Основная группа / Main group (n=28)	6,24 [4,16–11,56]	6,66 [4,58–11,45]	6,90 [5,33–12,50]	<0,001* p ₁₋₂ =0,053 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,003
Группа сравнения / Comparison group (n=72)	2,55 [1,05–5,65]	4,27 [0,95–15,90]	2,33 [0,94–6,92]	0,026* p ₁₋₂ =0,808 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₃ =0,273

* Значения статистически значимые.

* Values are statistically significant.

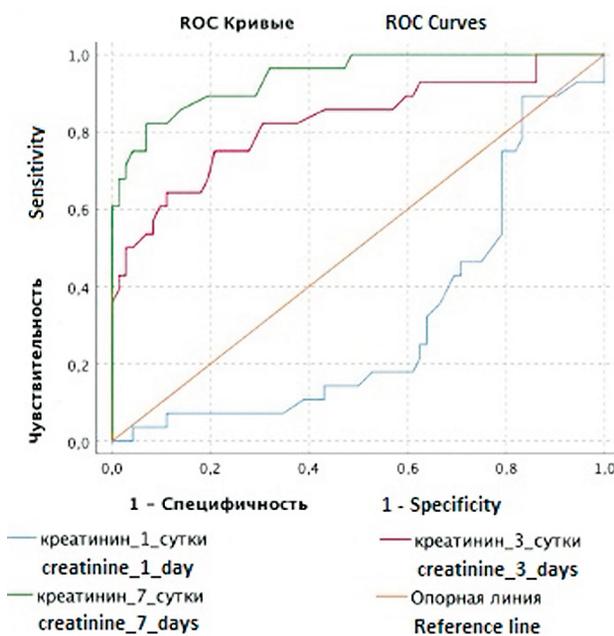


Рис. 1. ROC-кривая прогностической значимости уровня креатинина на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 1. ROC-curve of the prognostic significance of creatinine level at 1, 3 and 7 days of life in the diagnosis of AKI

деляющее значение: 70,5 мкмоль/л; 92,5 мкмоль/л. На рис. 1 представлены результаты ROC-анализа.

При исследовании диагностической значимости уровня цистатина С площадь под кривой на 1-е, 3-и, 7-е сутки составила 0,751, 0,901 и 0,943 соответственно. Чувствительность моделей составила 78,6, 82,1 и 92,9%. Специфичность 70,8, 79,2 и 86,1%. Разделяющее значение: 1,663 нг/мл; 1,733 нг/мл; 2,006 нг/мл. Результат отображен на рис. 2.

При исследовании диагностической значимости уровня b2-микроглобулина площадь под кривой на 1-е, 3-и, 7-е сутки составила 0,725, 0,720 и 0,817 соответственно. Чувствительность моделей составила 60,7, 71,4, 82,1%. Специфичность 63,9, 62,5, 70,8%. Раз-

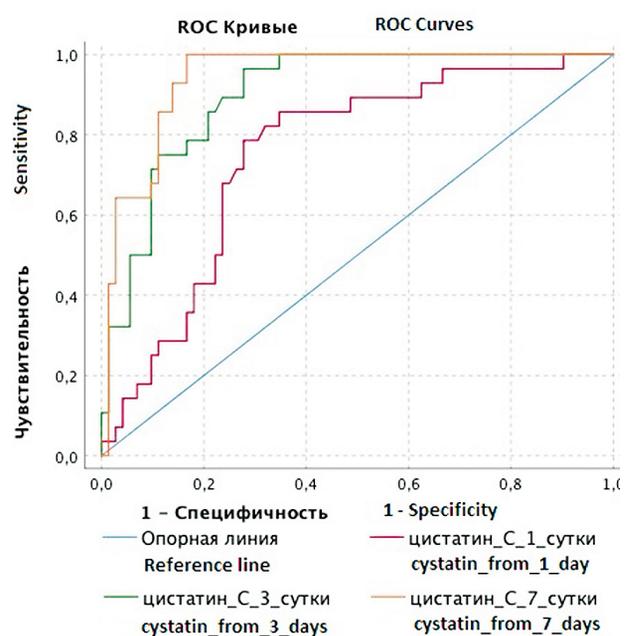


Рис. 2. ROC-кривая прогностической значимости уровня цистатина С на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 2. ROC curve of the prognostic significance of cystatin C levels at 1, 3 and 7 days of life in the diagnosis of AKI

деляющее значение: 4,638 мг/л; 5,245 мг/л; 5,280 мг/л. Полученная ROC-кривая изображена на рис. 3.

По результатам ROC-анализа можно сделать вывод, что наиболее значимыми маркерами для диагностики ОПП уже с первых суток жизни являются цистатин С и b2-микроглобулин. Причем их диагностическая значимость повышается к 7-м суткам жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество выявленных пациентов с острым повреждением почек в нашем исследовании составило 28%, что не превышает среднее процентное содержание больных с ОПП в других исследованиях.

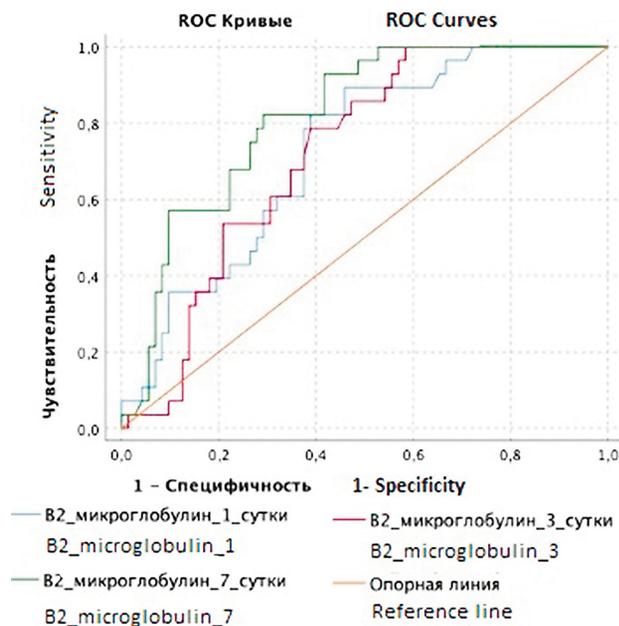


Рис. 3. ROC-кривая прогностической значимости уровня b2-микроглобулина на 1-е, 3-и, 7-е сутки жизни в диагностике ОПП

Fig. 3. ROC curve of the prognostic significance of b2-microglobulin levels on days 1, 3 and 7 of life in the diagnosis of AKI

Данная патология чаще выявлялась у новорожденных с глубокой степенью недоношенности с весом при рождении менее 1000 г. Это подтверждает более высокую уязвимость и низкую компенсаторную способность почек из-за их морфофункциональной незрелости, а также наличия меньшего количества функционирующих клубочков. Этой группе пациентов потребовалась также более интенсивная терапия: проведение инвазивной респираторной поддержки, в том числе и ВЧО ИВЛ, подключение инотропных препаратов для поддержания стабильной гемодинамики. Полученные данные соответствуют результатам других работ [21], где выявлена тесная связь между прогрессированием дыхательной недостаточности и развитием ОПП у недоношенных новорожденных. Острое повреждение вносит существенный вклад в развитие синдрома полиорганной дисфункции.

У всех исследуемых недоношенных новорожденных не было выявлено олигурии в раннем неонатальном периоде. Учитывая, что при нестабильности гемодинамики в лечение добавлялся инотропный препарат, сохранялся адекватный почечный кровоток и, соответственно, клубочковая фильтрация. Нельзя также исключить, что сохраняющийся высокий темп диуреза в раннем неонатальном периоде может быть связан со сниженной реабсорбцией воды на уровне канальцевого аппарата. Полученные результаты говорят о низкой значимости диуреза в диагностике ОПП у недоношенных новорожденных в первые 7 суток жизни.

Значения сывороточного креатинина, сывороточного цистатина С, b2-микроглобулина в моче повышались у одних и тех же пациентов, но в разное время. Таким образом, для диагностики ОПП у недоношенных новорожденных можно использовать каждый из перечисленных лабораторных показателей, отражающих поражение как клубочкового, так и канальцевого аппарата почек. Отсутствие общепринятых референсных интервалов для креатинина, цистатина С, b2-микроглобулина у недоношенных новорожденных не позволяет говорить об ОПП. При однократном исследовании необходима оценка нарастания маркеров в динамике. Из исследуемых нами маркеров самой низкой чувствительностью обладал креатинин: его повышение было выявлено у всех недоношенных с ОПП только к 7-м суткам жизни. Цистатин С и b2-микроглобулин показали более высокую чувствительность. Хотелось бы обратить также внимание на определение b2-микроглобулина в моче. Уже с первых суток жизни в основной группе концентрация данного маркера была значительно выше, и в динамике отмечалось интенсивное нарастание его уровня к 7-м суткам. Для определения данного показателя не требуется забор крови, что особенно важно для пациентов с ЭНМТ и ОНМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Острое повреждение почек. Согласно критериям KDIGO было диагностировано у 28% новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в критическом состоянии на первой неделе жизни.

2. У всех пациентов в нашем исследовании отмечался неолигурический вариант ОПП.

3. Цистатин С, креатинин и b2-микроглобулин повышались у одних и тех же новорожденных с ОПП, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс и клубочкового и канальцевого аппарата почек.

4. Повышение сывороточного креатинина по отношению к базальному. У детей с ОПП начиналось на 3-и сутки жизни.

5. Увеличение уровня сывороточного цистатина С и b2-микроглобулина мочи у детей основной группы в первые сутки жизни с последующим нарастанием позволяет считать их чувствительными маркерами ОПП.

6. Для более эффективного использования сывороточного креатинина, цистатина С, b2-микроглобулина в диагностике ОПП необходимо определение нормальных значений у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Callister L.C. The World Health Organization's Updated Recommendations for Care of Preterm or Low Birthweight Infants. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2024;49(1):55. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000965.
2. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1485–90. DOI: 10.3109/14767058.2013.860522.
3. Libório A.B., Branco K.M., Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Res Int.* 2014;2014:2–3. DOI: 10.1155/2014/601568.
4. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanna M.J., Askenazi D.J. Neonatal acute kidney injury. *Paediatrics.* 2015;136(2):463–73. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
5. Hinchliffe S.A., Sargent P.H., Howard C.V., Chan Y.F., van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64(6):777–84.
6. Evans R.E., Peterson J., Kim J.J., Mahaveer A. How to know when little kidneys are in trouble: a review of current tools for diagnosing AKI in neonates. *Front Pediatr.* 2023;11:1270200. DOI: 10.3389/fped.2023.1270200.
7. Kandasamy Y., Baker S. An Exploratory Review on the Potential of Artificial Intelligence for Early Detection of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2865. DOI: 10.3390/diagnostics13182865.
8. Chen C.C., Chu C.H., Lin Y.C., Wang S.T., Huang C.C. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1530–1537. DOI: 10.1038/s41390-023-02650-x.
9. Lazarovits G., Ofek Shlomai N., Kheir R., Bdolah Abram T., Eventov Friedman S., Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Children (Basel).* 2023;10(2):242. DOI: 10.3390/children10020242.
10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789.
11. Guignard J.P., Santos F. Section IV: clinical methods. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., editors. *Paediatric nephrology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2009:399–425.
12. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Paediatr.* 2016;161:270–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.007.
13. Holford N., O'Hanlon C.J., Allegaert K., Anderson B., Falcão A., Simon N., Lo Y.L., Thomson A.H., Sherwin C.M., Jacqz-Aigrain E., Llanos-Paez C., Hennig S., Mockus L., Kirkpatrick C. A physiological approach to renal clearance: From premature neonates to adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2023. DOI: 10.1111/bcp.15978.
14. Askenazi D.J., Halloran B.A., Heagerty P.J., Schmirer R.H., Juul S.E., Hingorani S., Goldstein S.L. PENUT Trial Consortium. Urine acute kidney injury biomarkers in extremely low gestational age neonates: a nested case control study of 21 candidate urine biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1329–1342. DOI: 10.1007/s00467-022-05688-x.
15. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(4):18–27. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27.
16. Abdullah Kadam P., Yachha M., Srivastava G., Pillai A., Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):281–286. DOI: 10.1007/s00431-021-04205-w.

17. Polin R.A., Spitzer A.R. Hayley and Belfus. Fetal and neonatal secrets. Philadelphia; 2001.
 18. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Torrolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;5(1-2):119–124.
 19. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):105–8.
 20. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
 21. Паршин Е.В., Александрович Ю. С, Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2010; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-kislородного-statusa-kak-markery-disfunktsii-pochek-u-novorozhdennyh-v-kriticheskom-sostoyanii> (дата обращения: 19.04.2024)
- REFERENCES**
1. Callister L.C. The World Health Organization's Updated Recommendations for Care of Preterm or Low Birthweight Infants. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2024;49(1):55. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000965.
 2. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Foetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1485–90. DOI: 10.3109/14767058.2013.860522.
 3. Libório A.B., Branco K.M., Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed Res Int.* 2014;2014:2–3. DOI: 10.1155/2014/601568.
 4. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanna M.J., Askenazi D.J. Neonatal acute kidney injury. *Paediatrics.* 2015;136(2):463–73. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
 5. Hinchliffe S.A., Sargent P.H., Howard C.V., Chan Y.F., van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64(6):777–84.
 6. Evans R.E., Peterson J., Kim J.J., Mahaveer A. How to know when little kidneys are in trouble: a review of current tools for diagnosing AKI in neonates. *Front Pediatr.* 2023;11:1270200. DOI: 10.3389/fped.2023.1270200.
 7. Kandasamy Y., Baker S. An Exploratory Review on the Potential of Artificial Intelligence for Early Detection of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2865. DOI: 10.3390/diagnostics13182865.
 8. Chen C.C., Chu C.H., Lin Y.C., Wang S.T., Huang C.C. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1530–1537. DOI: 10.1038/s41390-023-02650-x.
 9. Lazarovits G., Ofek Shlomai N., Kheir R., Bdolah Abram T., Eventov Friedman S., Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Children (Basel).* 2023;10(2):242. DOI: 10.3390/children10020242.
 10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789.
 11. Guignard J.P., Santos F. Section IV: clinical methods. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., editors. *Paediatric nephrology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2009:399–425.
 12. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Paediatr.* 2016;161:270–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.007.
 13. Holford N., O'Hanlon C.J., Allegaert K., Anderson B., Falcão A., Simon N., Lo Y.L., Thomson A.H., Sherwin C.M., Jacqz-Aigrain E., Llanos-Paez C., Hennig S., Mockus L., Kirkpatrick C. A physiological approach to renal clearance: From premature neonates to adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2023. DOI: 10.1111/bcp.15978.
 14. Askenazi D.J., Halloran B.A., Heagerty P.J., Schmircker R.H., Juul S.E., Hingorani S., Goldstein S.L. PENUT Trial Consortium. Urine acute kidney injury biomarkers in extremely low gestational age neonates: a nested case control study of 21 candidate urine biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1329–1342. DOI: 10.1007/s00467-022-05688-x.
 15. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Endogennye markery ocenki skorosti klubochkovej fil'tracii u novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020;8(4):18–27. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27. (in Russian).
 16. Abdullah Kadam P., Yachha M., Srivastava G., Pillai A., Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):281–286. DOI: 10.1007/s00431-021-04205-w.
 17. Polin R.A., Spitzer A.R. Hayley and Belfus. Fetal and neonatal secrets. Philadelphia; 2001.
 18. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Torrolo G. Progression of renal function in preterm

- neonates with gestational age < or 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;5(1-2):119–124.
19. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):105–8.
 20. Chugunova O.L. Porazhenie organov mochevoj sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tekhnologii v diagnostike, otsenke ehffektivnosti lecheniya i prognoze). [Urinary system organ damage in the perinatal and neonatal period (new technologies in diagnosis, assessment of treatment efficacy and prognosis)]. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2001. (in Russian).
 21. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu. S, Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov Kon-stantin Viktorovich, Nurmagambetova B.K. Pokazateli kislorodnogo statusa kak markery disfunkcii pochek u novorozhdennyh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya re-animatologiya.* 2010;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-kislorodnogo-statusa-kak-markery-disfunktsii-pochek-u-novorozhdennyh-v-kriticheskom-sostoyanii> (accessed: 19.04.2024).

УДК 616-007-053.2-071.3-056.52+618.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.91.53.013

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ

© Наталья Эдуардовна Прокопьева, Вера Людвиговна Грицинская,
Дмитрий Олегович Иванов, Юрий Валентинович Петренко,
Валерия Павловна Новикова

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

Контактная информация:

Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии.
E-mail: shkunat93@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5412-1412> SPIN: 3657-1519

Для цитирования: Прокопьева Н.Э., Грицинская В.Л., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Влияние материнского ожирения на физическое развитие потомства в первый год жизни // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 145–158. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.91.53.013>

Поступила: 28.02.2024

Одобрена: 16.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения и достигает в мире масштабов эпидемии. Проблема материнского ожирения связана как с акушерско-гинекологическими и перинатальными рисками, так и с долгосрочным влиянием материнского ожирения на состояние здоровья потомства. Доказано, что избыточная масса тела до беременности является существенным фактором риска развития ожирения и метаболического синдрома у детей. В статье представлены данные анализа физического развития у детей, в первый год жизни, рожденных от матерей с ожирением.

Ключевые слова: физическое развитие, дети, материнское ожирение, избыточная масса тела

THE INFLUENCE OF MATERNAL OBESITY ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OFFSPRING IN THE FIRST YEAR OF LIFE

© Natalya E. Prokopeva, Vera L. Gritsinskaya, Dmitry O. Ivanov,
Yury V. Petrenko, Valeria P. Novikova

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

Contact information:

Natalya E. Prokopeva — Laboratory assistant-researcher of the laboratory Medical and Social problems in pediatrics, Research Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: shkunat93@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5412-1412> SPIN: 3657-1519

For citation: Prokopeva NE, Gritsinskaya VL, Ivanov DO, Petrenko YuV, Novikova VP. The influence of maternal obesity on the physical development offspring in the first year of life. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):145–158. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.91.53.013>

Received: 28.02.2024

Revised: 16.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Obesity is a serious medical and social problem of modern health care system. The problem of maternal obesity associated with gynaecological, perinatal risks and risk of developing diseases in offspring. It has been proven that excess body weight before pregnancy is a significant risk factor for the development of obesity and metabolic syndrome in children. The article presents data from an analysis of physical development in children in the first year of life born to obese mothers.

Keywords: physical development, children, maternal obesity, excess body weight

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения и достигает в мире масштабов эпидемии. Согласно

докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о проблеме ожирения в Европе на 2022 год, около 55,5% взрослого населения страдает избыточной массой тела и ожирением [1]. Неуклонно растет

также распространённость ожирения среди женщин детородного возраста [1]. Данная тенденция в настоящее время является наиболее тревожной, так как многочисленные исследования доказали роль материнского ожирения в развитии осложнений беременности и родов, таких как привычное невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, слабость родовой деятельности, увеличение частоты оперативного родоразрешения, кровотечение в родах и раннем послеродовом периоде, травматические повреждения у матери и плода, инфекции в области хирургических вмешательств, задержка внутриутробного развития плода [2–4]. Помимо осложнений беременности и родов, перинатальных рисков, активно изучаются механизмы долгосрочного влияния материнского ожирения на потомство. Доказано, что избыточная масса тела до беременности является существенным фактором риска развития ожирения и метаболического синдрома у потомства [5, 6]. Анализ 2416 популяционных исследований показал, что с 1975 по 2016 год наблюдалась тенденция к росту ИМТ у детей и подростков [7]. Детское ожирение, в свою очередь, связано с риском развития заболеваний во взрослом возрасте, таких как метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, атопического дерматита, сахарного диабета 2-го типа, а также развития психологических проблем [8–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику физического развития у детей в первый год жизни, родившихся от матерей с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 90 детей: 1-я группа — 54 ребенка от матерей с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) матери до беременности ≥ 30 кг/м²; 2-я группа — 36 детей от матерей с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²). Средний ИМТ матерей на момент родов в первой группе — 38,1 кг/м², во второй группе — 22,7 кг/м². Детей, рожденных через естественные родовые пути было 66,1%, путем кесарева сечения — 33,9%. Количество доношенных детей в группах — 4,6%, доношенных — 95,4%, однако средние значения гестационного возраста новорожденных составляли 39 недель в обеих группах. Девочек в исследуемых группах было 46,8%, мальчиков — 53,2%.

При рождении проводилась оценка антропометрических показателей в соответствии с полом и сроком гестации с использованием стандартов INTERGROWTH-21st [12]. Шкала INTERGROWTH-21 (size at birth charts) разработана на основе данных,

полученных при измерении массы, длины тела и окружности головы у здоровых новорожденных детей разного срока гестации (33–42 недель). Параметры в пределах ± 1 SD оценивались как вариант средних значений. Отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно.

Всем детям проводилась ежемесячная оценка антропометрических показателей с дальнейшим анализом с учетом пола и возраста по стандартам ВОЗ для детей с использованием программы WHO Anthro. Антропометрические показатели оценивались в стандартных отклонениях от среднего (SDS — standard deviation score). Параметры в пределах ± 1 SD рассматривались как вариант средних значений. Отклонения более и менее 1 SD от медианы трактовались как «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно. Вследствие сложности прямого определения количества жировой ткани в организме наиболее информативным является определение индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах (кг) к квадрату длины тела, выраженному в метрах (м²). Доказано, что ИМТ коррелирует с количеством жировой ткани в организме как у взрослых, так и у детей. ИМТ рассчитывался по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартных методов математической статистики и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных данных представлено в виде средневыборочного значения стандартного отклонения и 95% доверительного интервала в виде $M \pm \sigma$ (95% ДИ) в случае принятия гипотезы о нормальности распределения или в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3) в случае, когда эта гипотеза отвергалась. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялись критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Стьюдента (с поправкой Уэлча, если были различные дисперсии). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия χ^2 Пирсона. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования был проведен анализ динамики соматометрических показателей уровня и гармоничности физического развития в группе

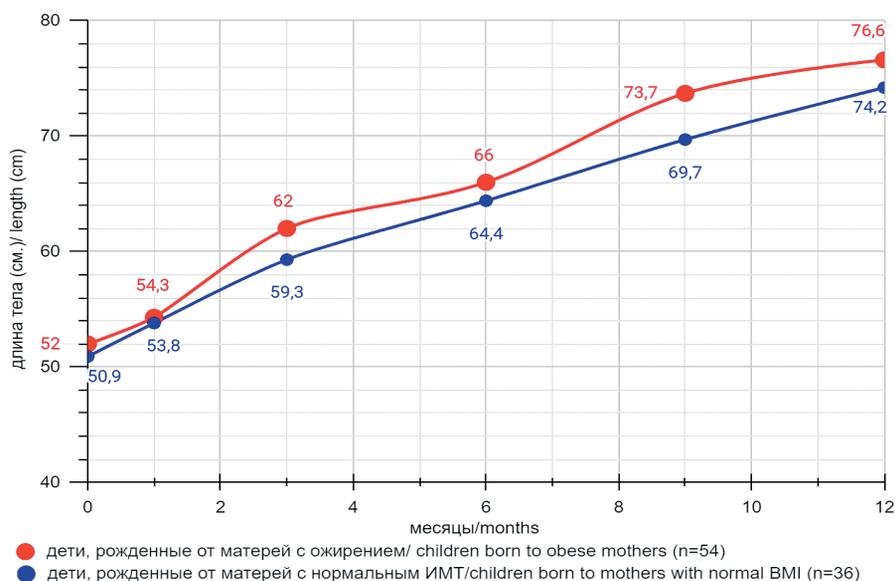


Рис. 1. Динамика длины тела в группах детей, рожденных женщинами с ожирением и женщинами с нормальным индексом массы тела (ИМТ) (здесь и далее в подрисуночных подписях)

Fig. 1. Dynamics of body length in groups of children born to obese women and women with normal body mass index (BMI) (hereinafter in figure captions)

Таблица 1. Прибавки длины тела (см) у обследованных детей в 2 группах за период наблюдения

Table 1. Increases in body length (cm) in examined children in 2 groups during the observation period

Прибавки длины тела в группах (см) / Increases in body length in groups (cm)	Период, месяцы / Period, months				
	0–1	1–3	3–6	6–9	9–12
Дети от матерей с ожирением / Children of obese mothers	2,3±0,2	7,7±0,4	4,0±0,2	7,5±0,2	2,9±0,1
Дети от матерей с нормальным ИМТ / Children from mothers with normal BMI	2,9±0,4	5,2±0,4	5,1±0,1	5,2±0,3	4,9±0,2
Примечание / Note	p=0,42	p=0,001	p=0,04	p=0,002	p=0,001

детей, рожденных от матерей с ожирением, в сравнении с группой детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ. Динамика среднегрупповых показателей длины тела представлена на рис. 1.

Показатели длины тела у новорожденных от матерей с ожирением были статистически значимо выше, чем у новорожденных от матерей с нормальным ИМТ ($p=0,009$). В возрасте одного месяца среднегрупповые показатели длины тела в обеих группах были практически одинаковыми ($p=0,184$). Однако при последующих декретированных осмотрах показатели длины тела у детей в 1-й группе были выше, чем у детей во 2-й группе, и имели статистически значимые различия в 3 месяца ($p < 0,001$), 6 месяцев ($p=0,001$), 9 месяцев ($p < 0,001$) и 12 месяцев ($p < 0,001$). Это достигалось за счет более высоких прибавок длины тела в периоды 1–3 и 6–9 месяцев. Данные приведены в табл. 1.

Оценка уровня физического развития у детей в течение первого года жизни проведена посредством сравнения показателей длины тела с возраст-

ными нормативами ВОЗ (Child Growth Standards, 2006). Для каждого ребенка был рассчитан показатель Z-score для длины тела. В зависимости от индивидуального значения Z-score дети распределены на следующие группы:

- среднее физическое развитие (СФР) — Z-score в интервале от +1 до -1;
- ниже среднего физическое развитие (НСФР) — Z-score в интервале от -1,1 до 2,0;
- низкое физическое развитие (НФР) — Z-score $\leq -2,1$;
- выше среднего физическое развитие (ВСФР) — Z-score в интервале от +1,1 до +2;
- высокое физическое развитие (ВФР) — Z-score $\geq +2$.

Распределения детей обеих групп по уровню физического развития представлен на рис. 2.

Среднее физическое развитие у новорожденных в обеих группах регистрировалось с одинаковой частотой (29,6 и 19,4%, $p=0,1$). Статистически значимой разницы частоты других вариантов физи-

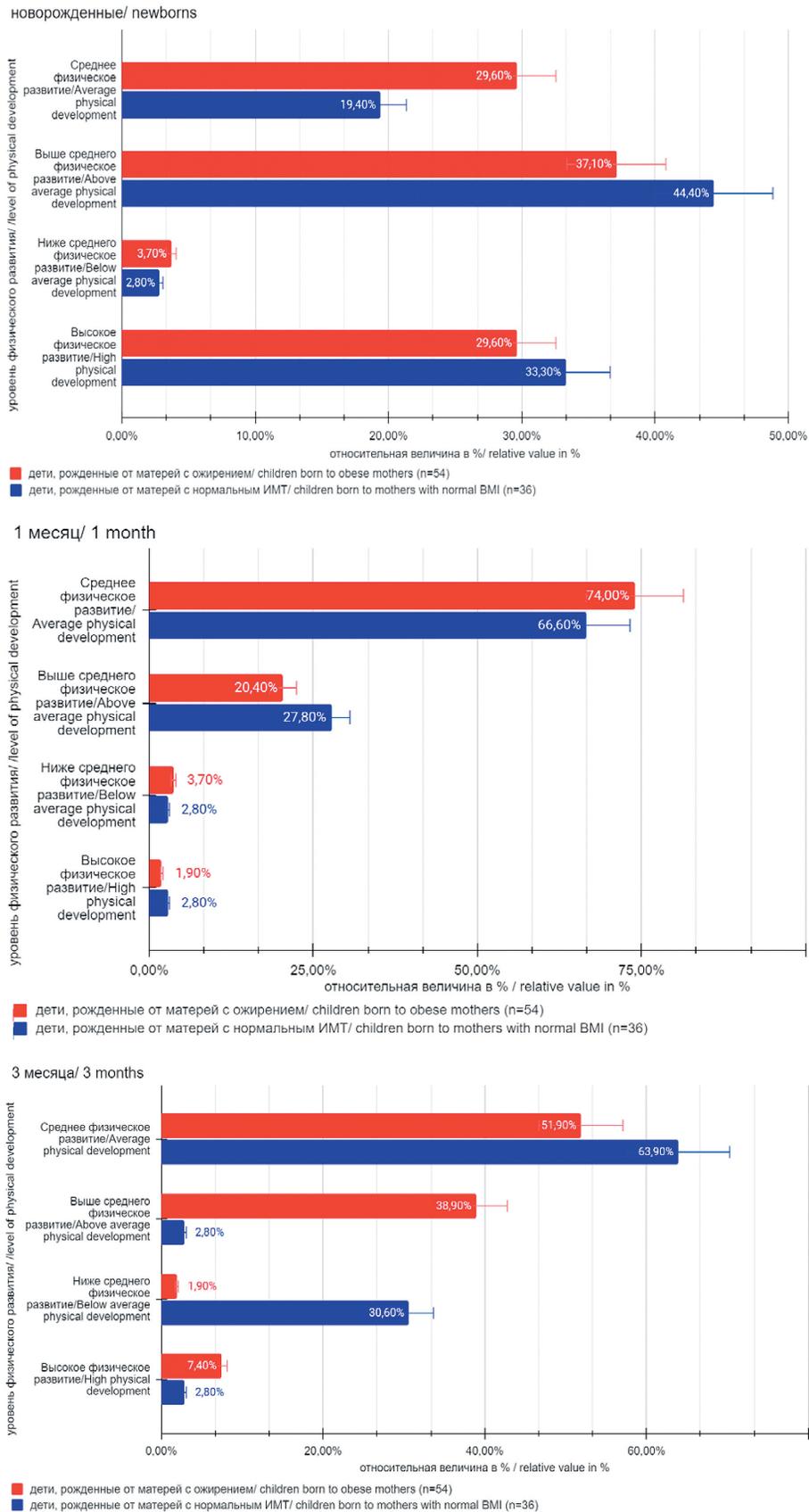


Рис. 2. Распределение детей по уровню физического развития в группах детей, рожденных от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ

Fig. 2. Distribution of children by level of physical development, in groups of children born to obese mothers and mothers with normal BMI

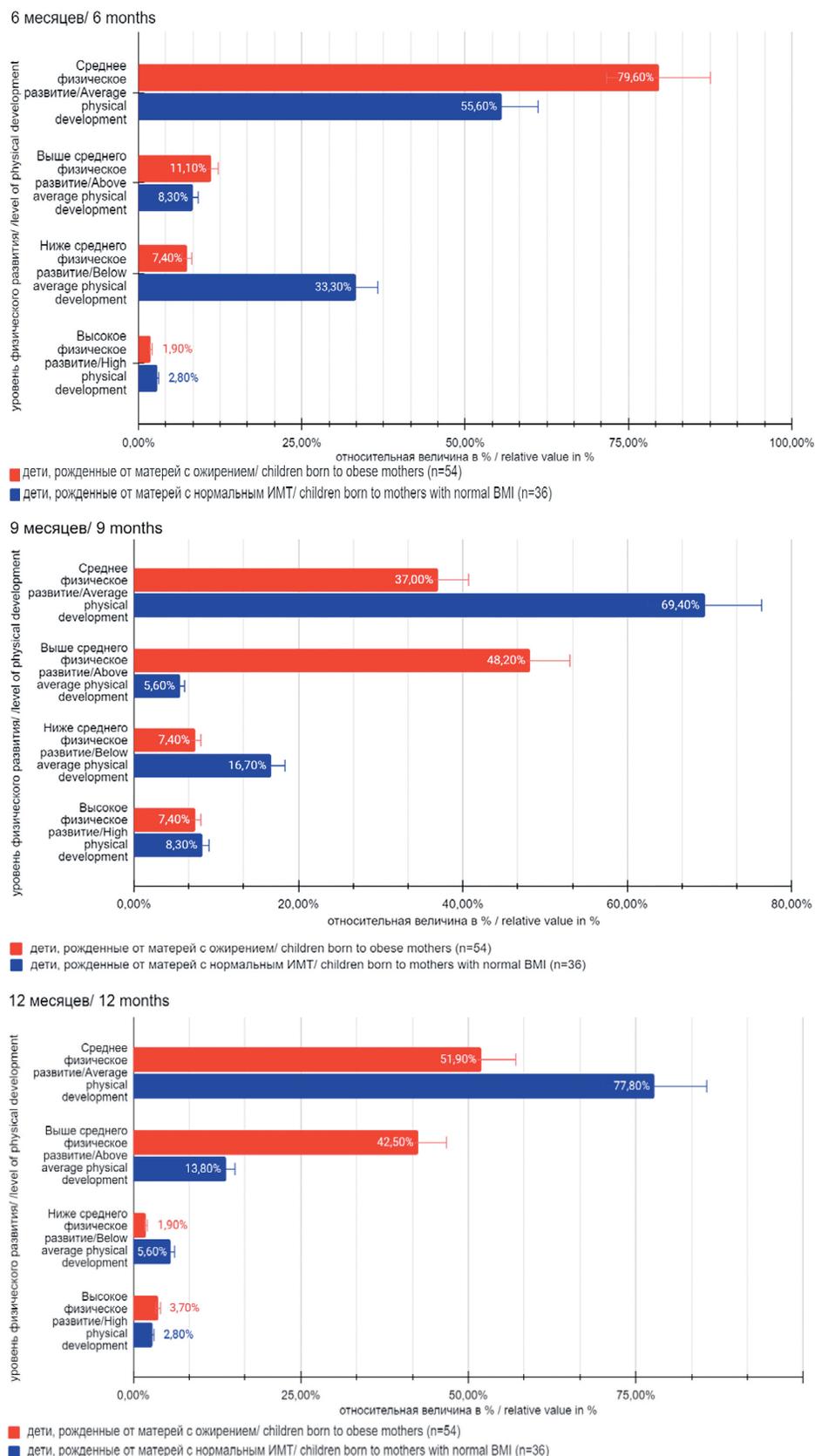


Рис. 2. Продолжение. Распределение детей по уровню физического развития в группах детей, рожденных от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ

Fig. 2. Continuation. Distribution of children by level of physical development, in groups of children born to obese mothers and mothers with normal BMI

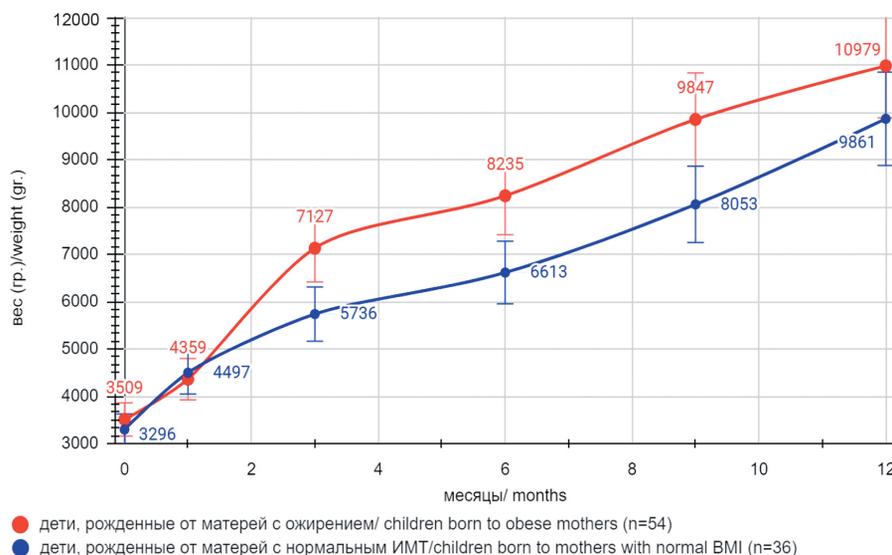


Рис. 3. Динамика массы тела у детей, рожденных от матерей с ожирением, и детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ
Fig. 3. Dynamics of body weight in children born to obese mothers and children born to mothers with normal BMI

ческого развития в группах выявлено не было, однако среди новорожденных в 1-й группе чаще регистрировалось физическое развитие ниже среднего (3,7 и 2,8%) в сравнении с новорожденными из 2-й группы.

В возрасте одного месяца все варианты физического развития в исследуемых группах регистрировались с одинаковой частотой: СФР (74,0 и 66,6%, $p=0,4$), НСФР (3,7 и 2,8%, $p=0,3$), ВСФР (20,4 и 27,8%, $p=0,4$) и ВФР (1,9 и 2,8%, $p=0,3$).

В возрасте 3 месяцев у детей, рожденных от матерей с ожирением, статистически чаще регистрировалось ВСФР (38,9 и 2,8%, $p=0,002$) в сравнении с группой сравнения. В группе детей, рожденных от женщин с нормальным ИМТ, чаще диагностировалось среднее физическое развитие (51,9 и 63,9%, $p=0,08$), а также физическое развитие ниже среднего (1,9 и 30,6%, $p=0,004$). Высокое физическое развитие встречалось с одинаковой частотой в двух группах (7,4 и 2,8%, $p=0,3$).

В возрасте 6 месяцев у детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще, чем в группе сравнения, регистрировалось среднее физическое развитие (79,6 и 55,6%, $p=0,04$). ВСФР (11,1 и 8,3%, $p=0,08$) и ВФР (1,9 и 2,8%, $p=0,2$) статистически значимых различий в обеих группах не имели. Физическое развитие ниже среднего статистически значимо чаще встречалось у детей, рожденных от женщин с нормальным ИМТ (7,4 и 33,3%, $p=0,03$).

В 9 месяцев среднее физическое развитие чаще регистрировалось у детей, рожденных от женщин с нормальным ИМТ (37,0 и 69,4%, $p=0,03$), в то время как у детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще диагностировалось ВСФР (48,2 и 5,6%, $p=0,002$). Высокое физическое развитие (7,4 и 8,3%,

$p=0,1$) и ниже среднего физическое развитие (7,4 и 16,7%, $p=0,4$) в обеих группах диагностировались с одинаковой частотой.

В возрасте 12 месяцев в 1-й группе детей чаще регистрировалось физическое развитие выше среднего (42,5 и 13,8%, $p=0,004$). Среднее физическое развитие (51,9 и 77,8%, $p=0,04$) статистически значимо чаще регистрировалось во 2-й группе детей. Физическое развитие ниже среднего (1,9 и 5,6%, $p=0,3$) и высокое физическое развитие (3,7 и 2,8%, $p=0,4$) статистически значимых различий в исследуемых группах не имели.

Средние значения показателей массы тела в группе новорожденных от матерей с ожирением также были выше, чем у новорожденных от матерей с нормальным ИМТ ($p=0,004$). В возрасте одного месяца показатели массы тела в обеих группах различий не имели ($p=0,150$). Но начиная с 3 месяцев жизни показатели массы тела у детей в первой группе были выше, чем у детей во второй группе ($p < 0,001$). Данные представлены на рис. 3.

У детей от женщин с ожирением более значимые прибавки массы тела регистрировались в период с 1-го до 9-го месяцев. Однако в период с 9 до 12 месяцев статистически значимо прибавки массы тела были выше у детей от женщин с нормальным индексом массы тела. Данные приведены в табл. 2.

Оценка абсолютных значений массы тела проводилась по индивидуальному показателю Z-score. За средние показатели массы тела принимали индивидуальные значения Z-score веса в интервале от +1 до -1. Пониженное питание (ПП) диагностировали при Z-score массы тела в интервале от -1,1 до -2. Недостаточное питание (НП) — при Z-score массы тела $\leq -2,1$. При значениях Z-score массы тела

Таблица 2. Темпы прибавки массы тела (г) у детей, рожденных от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ, за период наблюдения

Table 2. Rates of weight gain (g) in children born to obese mothers and mothers with normal BMI during the observation period

Прибавки массы тела в группах (г) / Body weight gain in groups (g)	Период, месяцы / Period, months				
	0–1	1–3	3–6	6–9	9–12
Дети от матерей с ожирением / Children of obese mothers	850±55	2768±16	1108±12	1612±40	1132±135
Дети от матерей с нормальным ИМТ / Children from mothers with normal BMI	1097±102	1239±86	877±43	1440±151	1808±34
Примечание / Note	p=0,2	p=0,001	p=0,04	p=0,06	p=0,02

$\geq +1,1$ считали, что у ребенка избыточная масса тела (ИзМТ). Отдельно выделяли детей, у которых масса тела превышала значения $Me \geq +2SD$. Распределение значений массы тела у детей в обеих группах представлено на рис. 4.

При рождении у преобладающего числа новорожденных абсолютные значения массы тела находились в пределах средних значений (55,6% в группе детей от матерей с ожирением и 55,6% в группе детей от матерей с нормальным ИМТ, $p=0,5$). Недостаток массы тела (5,6 и 8,3%, $p=0,2$) и избыток массы тела (3,7 и 8,3%, $p=0,1$) при рождении в обеих группах статистически значимых различий не имели. Данная тенденция сохранялась до 3 месяцев.

В возрасте 3 месяцев показатели массы тела в пределах средних значений чаще регистрировались в группе детей от женщин со стабильно нормальным ИМТ (44,4 и 77,8%, $p=0,02$), в то время как у детей от матерей с ожирением статистически значимо чаще диагностировалась избыточная масса тела (40,8 и 5,6%, $p=0,02$). В том числе у детей в этой группе значения массы тела чаще превышали значения $\geq +2SD$ (7,4 и 2,8%, $p=0,04$). Пониженное питание (3,7 и 11,1%, $p=0,04$) чаще регистрировалось у детей от женщин с нормальным ИМТ. Недостаточное питание регистрировалось с одинаковой частотой в исследуемых группах ($p=0,1$).

В 6 месяцев средние показатели массы тела чаще регистрировались у детей 1-й группы (70,4 и 44,4%, $p=0,02$). Избыточная масса тела также чаще диагностировалась в 1-й группе детей (25,9 и 11,2%, $p=0,04$), в то время как во 2-й группе статистически чаще регистрировалось пониженное (0,0 и 22,2%, $p=0,02$) и недостаточное питание (0,0 и 16,7%, $p=0,02$).

В возрасте 9 месяцев средние показатели массы тела статистически значимых различий в обеих группах не имели (37,0 и 50,0%, $p=0,1$). Пониженное питание (1,9 и 22,2%, $p=0,03$) чаще регистрировалось в группе детей от женщин с нормальным ИМТ, а избыточная масса тела чаще диагностировалась в группе детей от женщин с ожирением (48,1 и 11,2%, $p=0,02$).

В возрасте 12 месяцев у детей из 1-й группы чаще диагностировалась избыточная масса тела (50,0 и 25,0%, $p=0,01$) и статистически чаще показатели массы тела превышали значение $\geq +2SD$ (14,8 и 8,3%, $p=0,04$). Недостаточное питание чаще регистрировалось у детей из 2-й группы (1,9 и 11,2%, $p=0,03$). Средние показатели массы тела (29,6 и 47,2%, $p=0,1$) и пониженное питание (3,7 и 8,3%, $p=0,4$) в обеих группах диагностировались с одинаковой частотой.

Гармоничность физического развития оценивали по массо-ростовому индексу Кетле 2, значение которого определялось путем деления массы тела (кг) на квадрат длины тела (m^2). В зависимости от показателей ИМТ выделяли следующие варианты физического развития: гармоничное физическое развитие (ГФР) Z-score в интервале от +1 до -1; дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (ДМТ) при Z-score в интервале от -1,1 до -2; недостаточность питания (НП) при Z-score ИМТ $\leq -2,1$; избыточная масса тела (ИзМТ) Z-score в интервале от +1,1 до +2. И отдельно выделяли детей с избыточной массой тела, превышающей значения $Me \geq +2SD$. Сравнительный анализ распределения детей обеих групп по гармоничности соотношения длины и массы тела представлен на рис. 5.

При рождении гармоничное физическое развитие регистрировалось у преобладающего большинства новорожденных в обеих группах и статистически значимых различий не имело (74,1 и 61,1%, $p=0,2$). Дисгармоничное физическое развитие за счет избытка массы тела (3,7 и 8,3%, $p=0,3$), дефицита массы тела (14,8 и 19,5%, $p=0,09$) и недостаточности питания (3,7 и 8,3%, $p=0,3$) диагностировалось с одинаковой частотой в обеих группах.

В первый месяц гармоничное физическое развитие также наблюдалось у большинства детей в группах (46,3 и 55,5%, $p=0,3$). Однако у детей, рожденных от матерей с ожирением, статистически чаще диагностировалась избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$ (14,8 и 2,8%, $p=0,04$). Частота дисгармоничного физического

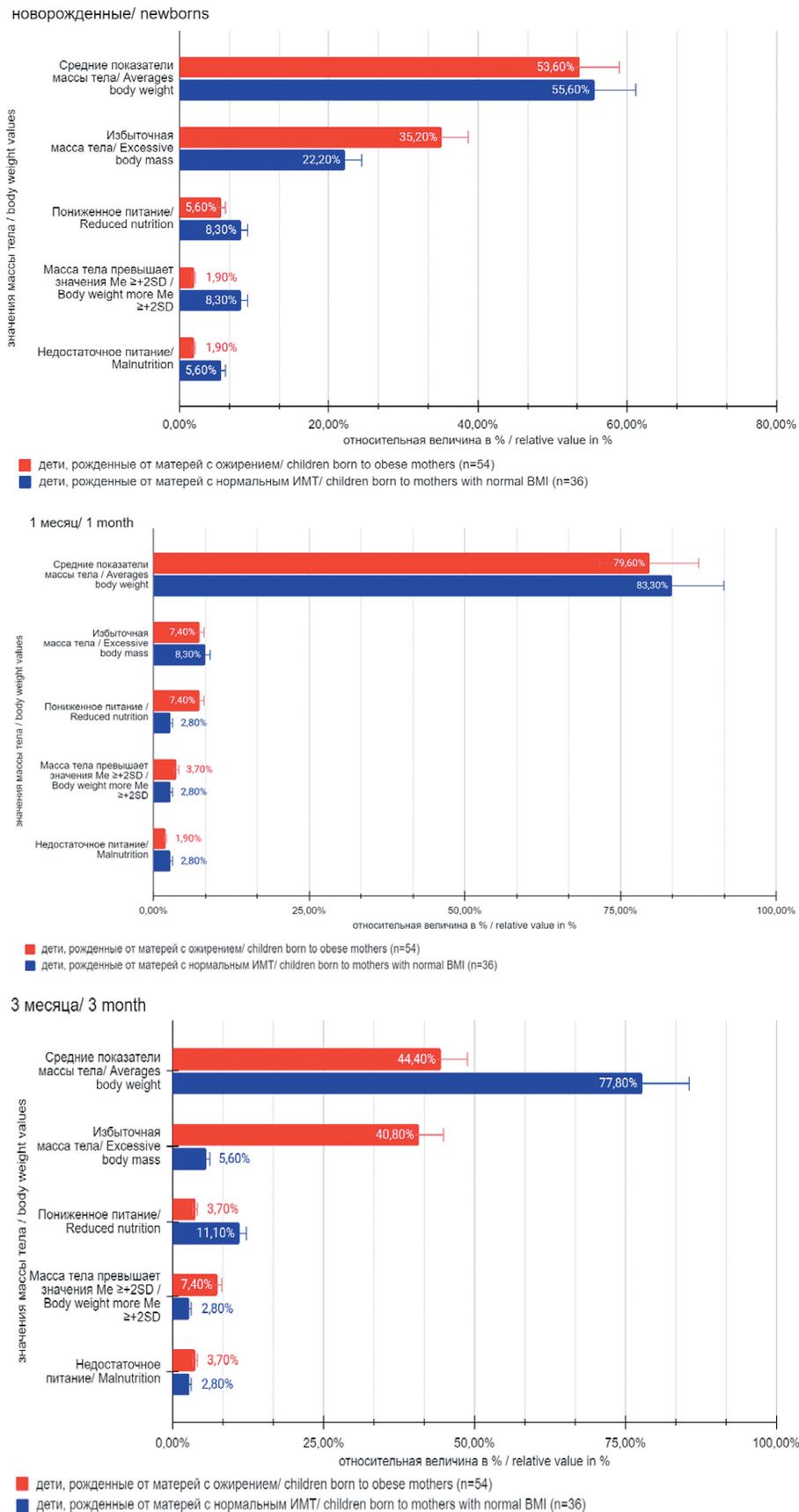


Рис. 4. Распределение детей по массе тела в группах детей от женщин с ожирением и женщин с нормальным ИМТ
Fig. 4. Distribution of children by body weight, in groups of children from obese women and women with normal BMI

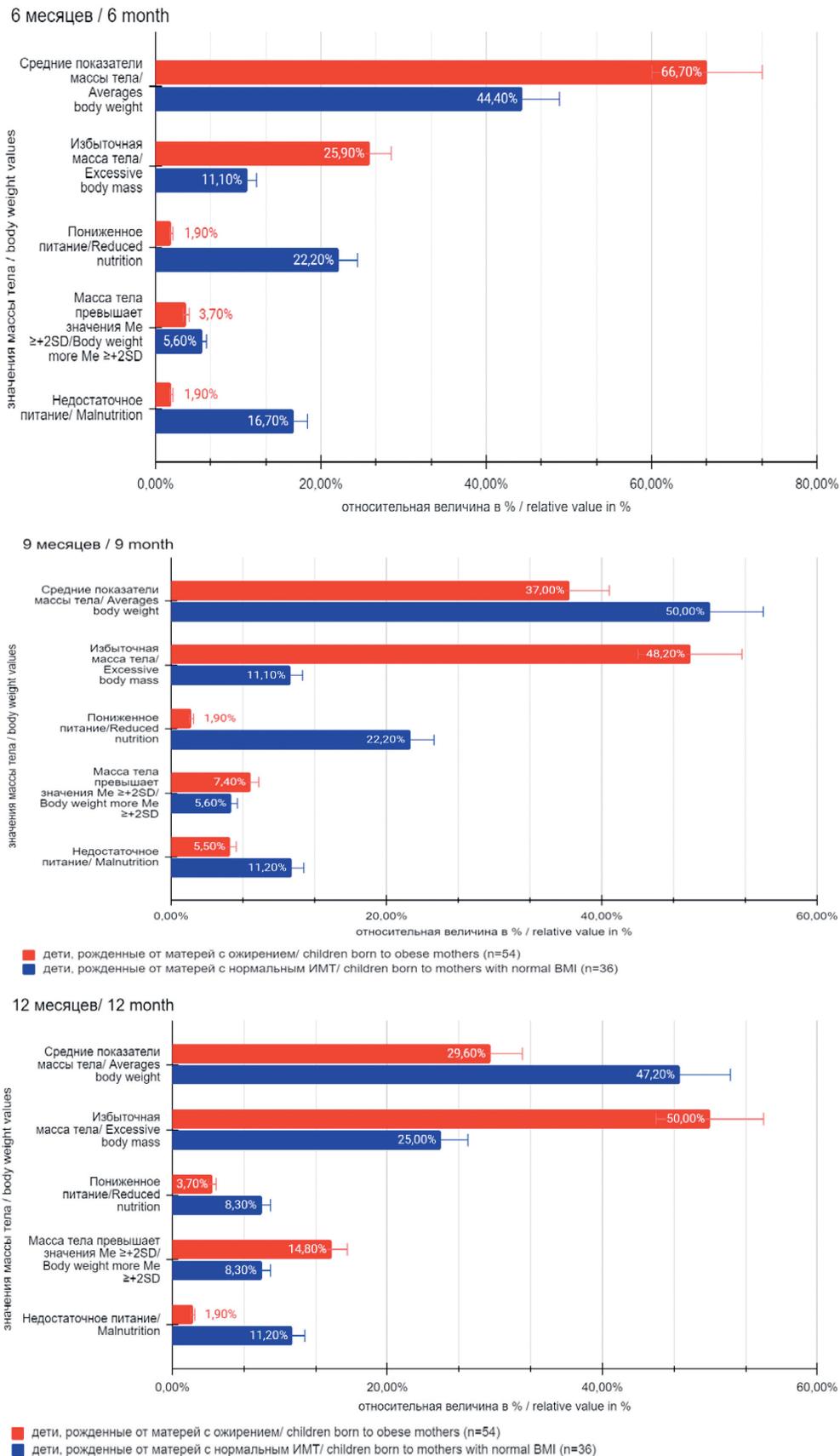


Рис. 4. Продолжение. Распределение детей по массе тела в группах детей от женщин с ожирением и женщин с нормальным ИМТ
 Fig. 4. Continuation. Distribution of children by body weight, in groups of children from obese women and women with normal BMI

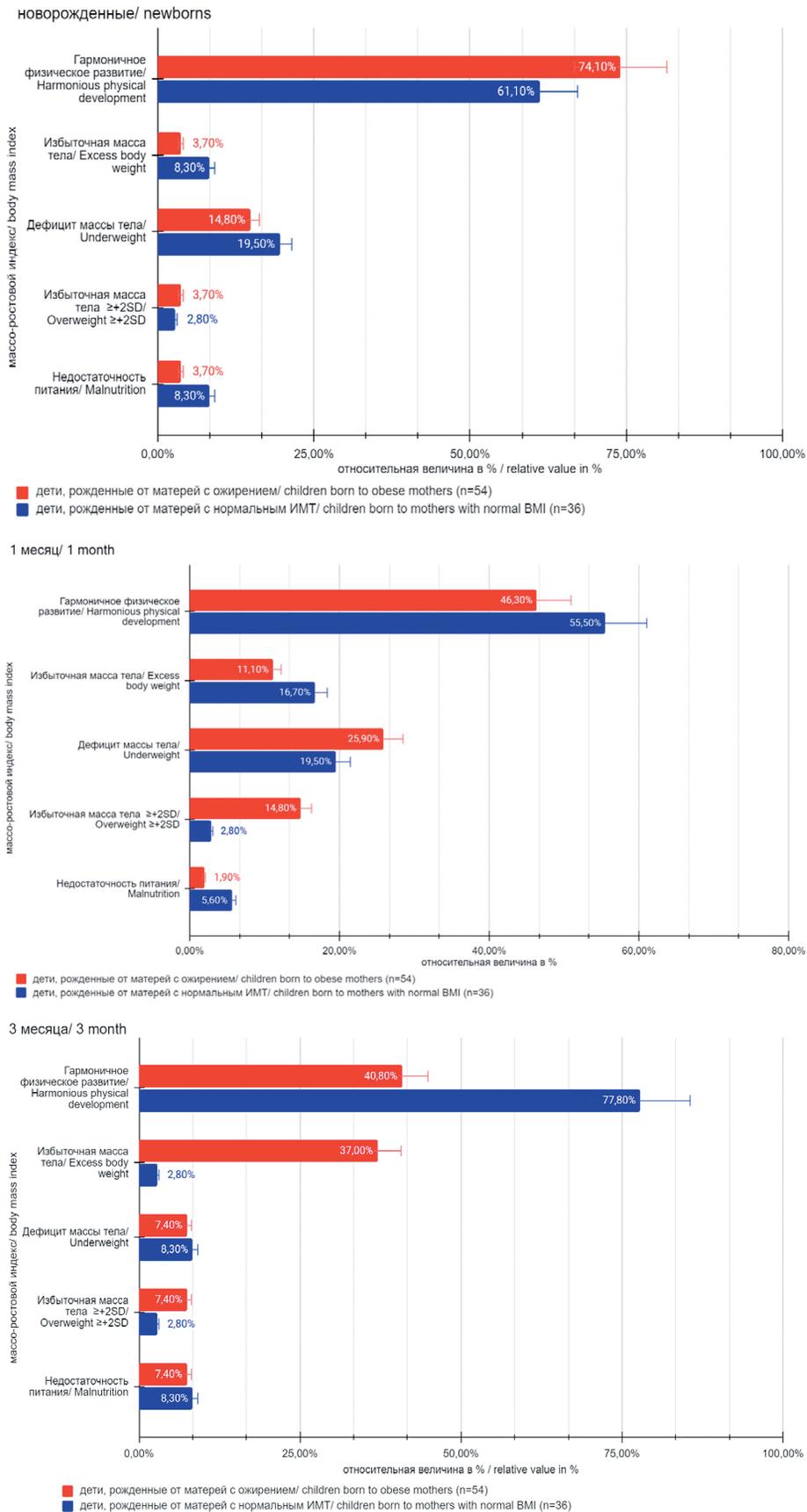


Рис. 5. Распределение детей по массо-ростовому индексу (ИМТ) в группах детей от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ
Fig. 5. Distribution of children by body mass index (BMI) in groups of children from obese mothers and mothers with normal BMI

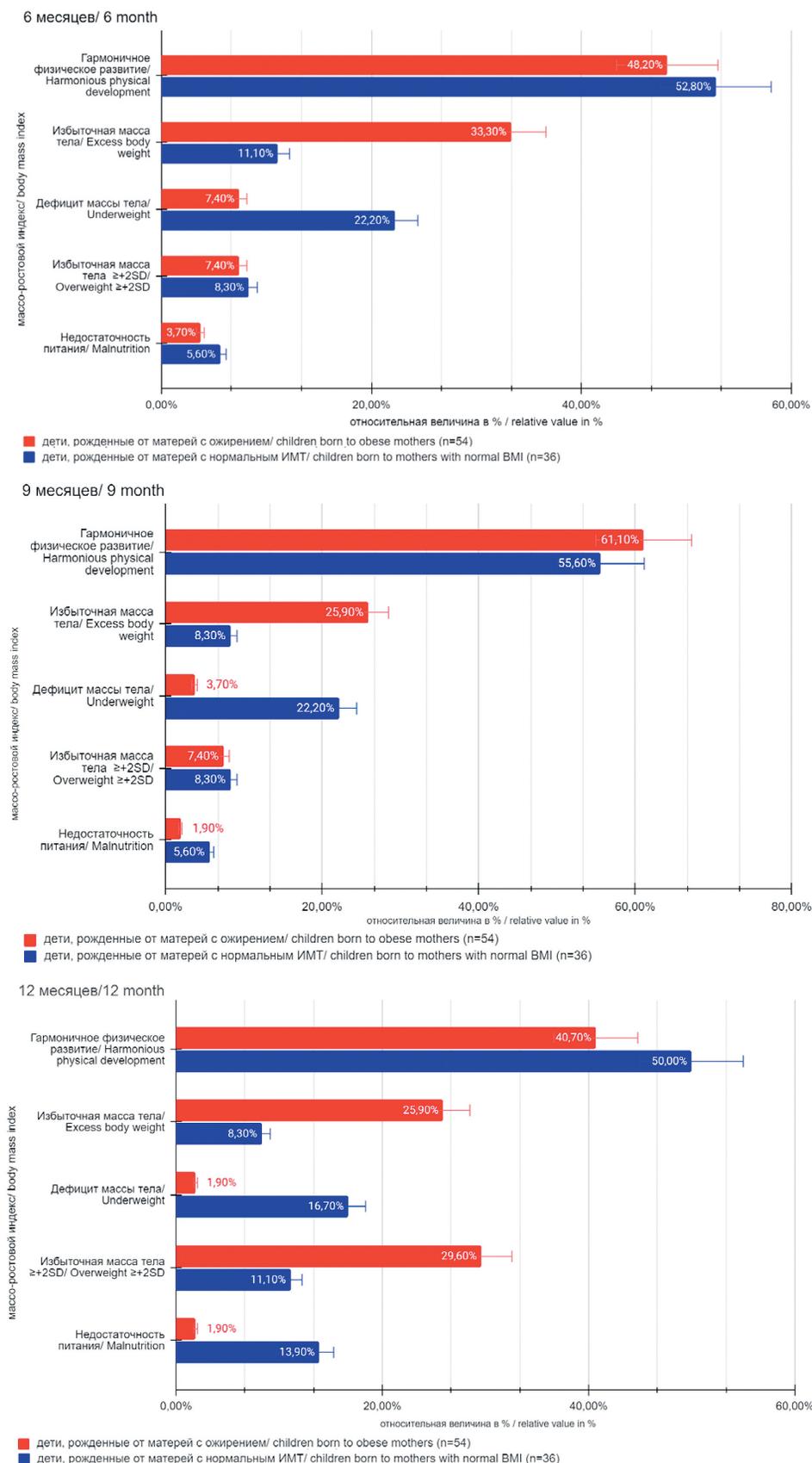


Рис. 5. Продолжение. Распределение детей по массо-ростовому индексу (ИМТ) в группах детей от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ

Fig. 5. Continuation. Distribution of children by body mass index (BMI) in groups of children from obese mothers and mothers with normal BMI

развития за счет дефицита массы тела (25,9 и 19,5%, $p=0,1$) и недостаточности питания (0,0 и 5,6%, $p=0,3$) статистически значимых различий в исследуемых группах не имело.

В возрасте 3 месяцев статистически значимо чаще гармоничное физическое развитие регистрировалось у детей во 2-й группе (40,8 и 77,8%, $p=0,03$), в то время как в 1-й группе детей статистически чаще диагностировалось дисгармоничное физическое развитие за счет избытка массы тела (37,0 и 2,8%, $p=0,02$). Но избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$, встречалась с одинаковой частотой в группах (7,4 и 2,8%, $p=0,3$). Дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (7,4 и 22,2%, $p=0,04$) и недостаточности питания (7,4 и 8,3%, $p=0,1$) регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах.

В возрасте 6 месяцев в исследуемых группах преобладало гармоничное физическое развитие (48,2 и 52,8%, $p=0,4$). Дисгармоничное физическое развитие за счет избыточной массы тела (33,3 и 11,1%, $p=0,03$) чаще регистрировалось в группе детей, рожденных женщинами с ожирением, но без статистически значимых различий дисгармоничности физического развития за счет ИзМТ, превышающей значения $Me \geq +2SD$ (7,4 и 8,3%, $p=0,1$). В группе детей, рожденных женщинами с нормальным ИМТ, статистически чаще диагностировалось дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (7,4 и 22,2%, $p=0,04$). Недостаточность питания (3,7 и 5,6%, $p=0,1$) диагностировалась с одинаковой частотой в группах.

В 9 месяцев у большинства детей в обеих группах было выявлено соответствие массы тела к длине тела (ГФР) — 61,1 и 55,6% ($p=0,2$). В 1-й группе детей среди дисгармоничных вариантов физического развития преобладало дисгармоничное за счет избыточной массы тела (25,9 и 8,3%, $p=0,04$), а в группе сравнения статистически чаще регистрировался

дисгармоничный вариант физического развития за счет дефицита массы тела (3,7 и 22,2%, $p=0,02$). Избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$ (7,4 и 9,3%, $p=0,1$) и недостаточность питания (1,9 и 8,3%, $p=0,07$) встречались с одинаковой частотой в исследуемых группах.

В 12 месяцев в обеих группах детей также преобладало гармоничное физическое развитие (40,7 и 50,0%, $p=0,2$). В группе детей, рожденных женщинами с ожирением, чаще регистрировалось дисгармоничное физическое развитие за счет избыточной массы тела (25,9 и 8,3%, $p=0,04$), в том числе превышающей значения $Me \geq +2SD$ (29,6 и 11,1%, $p=0,03$). В то время как в группе детей, рожденных женщинами с нормальным ИМТ, статистически чаще диагностировалось дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (29,6 и 11,1%, $p=0,03$). Недостаточность питания диагностировалась с одинаковой частотой в группах (1,9 и 13,9, $p=0,06$).

Был проведен также корреляционный анализ динамики длины тела, массы тела и массо-ростового индекса детей в зависимости от ИМТ матери. Корреляционный анализ выявил положительную зависимость материнского ИМТ с массой тела потомства при рождении, длиной и массой тела детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев, а также положительную корреляционную зависимость материнского ИМТ с массо-ростовым индексом детей в возрасте 6 и 12 месяцев. Данные представлены в табл. 3.

Полученные результаты демонстрируют, что в группе детей, рожденных от матерей с ожирением, интегральные показатели физического развития выше при рождении. Также обращает на себя внимание, что в данной группе отмечается тенденция к ускорению темпов прироста массы тела и длины тела начиная с 3 месяцев жизни, тем самым демонстрируя статистически значимые различия в дисгармоничности физического развития в возрасте 12 месяцев, преимущественно за счет избыточной массы тела.

Таблица 3. Корреляция материнского ИМТ с показателями физического развития у детей в обеих группах

Table 3. Correlation of maternal BMI with indicators of physical development in children in both groups

Показатель / Index	Новорожденные / Newborns	1 месяц / 1 month	3 месяца / 3 month	6 месяцев / 6 month	9 месяцев / 9 month	12 месяцев / 12 month
Длина тела / length	$r=0,043$ $p=0,799$	$r=-0,171$ $p=0,305$	$r=0,650^{**}$ $p<0,01$	$r=0,453^*$ $p=0,004$	$r=0,751^{**}$ $p<0,01$	$r=0,375^*$ $p=0,02$
Масса тела / Body mass	$r=0,772^{**}$ $p<0,01$	$r=-0,088$ $p=0,6$	$r=0,562^{**}$ $p<0,01$	$r=0,592^{**}$ $p<0,01$	$r=0,505^{**}$ $p=0,001$	$r=0,350^*$ $p=0,03$
Массо-ростовой индекс / Body mass index	$r=0,170$ $p=0,308$	$r=-0,153$ $p=0,361$	$r=0,285$ $p=0,083$	$r=0,537^{**}$ $p=0,001$	$r=0,039$ $p=0,817$	$r=0,456^*$ $p=0,02$

**Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя) / Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя) / Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты анализа физического развития доказывают влияние материнского ожирения на антропометрические показатели у потомства и указывают на риски формирования ожирения и метаболического синдрома уже в раннем возрасте. Известно, что дети, имеющие избыток массы тела в 12 месяцев, являются группой риска развития ожирения в школьном возрасте. Детское ожирение ассоциировано с метаболическими нарушениями — заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата во взрослом возрасте. Данная тема требует дальнейшего изучения с целью выявления возможных механизмов влияния материнского ожирения на физическое развитие и здоровье потомства и выявления простых, но в то же время точных маркеров метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением у детей раннего возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

2. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-De Vane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC public health*. 2019;19:1062.
3. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A., Corona-Figueroa M-A., Gonzalez-Dominguez M-I., Gomez-Zapata H-M. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction*. 2020;160:455–68.
4. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 2012;125:1381–9.
5. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C., Gabbianelli R., Mazur A., Herceg-Čavrak V., Lopez-Valcarcel B.G., Brzeziński M., Lurbe E., Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/nu13114176.
6. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147–152. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.001. Epub 2018.
7. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., Abu-Rmeileh N.M., Acosta-Cazares B., Acuin C. et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390((10113)):2627–42.
8. Park M.H., Falconer C., Viner R.M., Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. 2012;13((11)):985–1000.
9. World Health Organization Childhood overweight and obesity. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/> (last accessed 14/12/2018).
10. Rankin J., Matthews L., Cogley S., Han A., Sanders R., Wiltshire H.D. et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:125–46.
11. Pulgarón E.R. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther*. 2013;35(1): A18–32.
12. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH21st Project. J. Villar et al. *Lancet*. 2014;384(9946):857–868.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-De Vane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC public health*. 2019;19:1062.
3. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A., Corona-Figueroa M-A., Gonzalez-Dominguez M-I, Gomez-Zapata H-M. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction*. 2020;160:455–68.
4. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 2012;125:1381–9.
5. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C., Gabbianelli R., Mazur A., Herceg-Čavrak V., Lopez-Valcarcel B.G., Brzeziński M., Lurbe E., Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/nu13114176.
6. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147–152. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.001. Epub 2018.
7. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., Abu-Rmeileh N.M., Acosta-Cazares B., Acuin C. et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390((10113)):2627–42.
8. Park M.H., Falconer C., Viner R.M., Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. 2012;13((11)):985–1000.
9. World Health Organization Childhood overweight and obesity. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/> (last accessed 14/12/2018).
10. Rankin J., Matthews L., Cobley S., Han A., Sanders R., Wiltshire H.D. et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:125–46.
11. Pulgarón E.R. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther*. 2013;35(1): A18–32.
12. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH21st Project. J. Villar et al. *Lancet*. 2014;384(9946):857–868.

УДК 616-053.3+612.65+612.39-036.8-085
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.38.17.014

ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

© Кристина Владимировна Бударова^{1,2}, Алексей Николаевич Шмаков^{1,3}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² РЖД-Медицина. 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница. 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Контактная информация:

Кристина Владимировна Бударова — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации «РЖД-Медицина», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета НГМУ. E-mail: bcv@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9265-978X> SPIN: 3386-9873

Для цитирования: Бударова К.В., Шмаков А.Н. Значимость клинико-лабораторных признаков в оценке эффективности нутритивной поддержки у новорожденных в критическом состоянии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 159–167.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.38.17.014>

Поступила: 19.02.2024

Одобрена: 27.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. Выбор нутритивной поддержки и ее начало у новорожденных зависит от тяжести полиорганной недостаточности, характера патологии, исходного метаболического статуса. **Цель исследования** — изучение прогностической ценности клинико-лабораторных показателей в оценке метаболического статуса у новорожденных, нуждающихся в нутритивной поддержке. **Материалы и методы.** Исследование проведено у 125 новорожденных, распределенных на 2 группы: соматическая — 69 детей, хирургическая — 56 детей. Прогностическая оценка биохимических маркеров и их взаимосвязь с патологией и видами нутритивной коррекции выполнена статистическими методами обработки данных. **Результаты и выводы.** У соматических пациентов гипоксия вследствие кардиореспираторной депрессии влияет на нутритивный статус краткосрочно с восстановлением толерантности к полному энтеральному питанию в течение недели. Операционная травма сопряжена с развитием гиперкатаболического синдрома, проявляющегося тяжелой диспротеинемией колебаниями массы тела. Прогностическую ценность неблагоприятного исхода определили: в хирургической группе рост С-реактивного белка AUC >0,9, $p=0,000$, уровень азотемии после операции AUC >0,8, $p=0,000$, лактата на 7-е сутки AUC=0,989, $p=0,000$; в соматической группе — С-реактивный белок при поступлении и концентрации глюкозы на 7-е сутки (соответственно, AUC=0,88 и AUC=0,94, $p=0,000$). Для проведения нутритивной поддержки актуальны значения С-реактивного белка в соматической группе, в хирургической — уровни глюкозы, мочевины, альбумина в 1-е сутки послеоперационного периода. На длительность парентерального питания значимо влияют проведенное хирургическое лечение и трансфузия альбумина ($p=0,000$), $\eta^2=26,4\%$ (метод ANOVA). Персонализированный подход определения метаболического статуса остается актуальным в выборе нутритивной поддержки.

Ключевые слова: новорожденные, метаболический статус, парентеральное питание, интенсивная терапия

THE SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND LABORATORY SIGNS IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF NUTRITIONAL SUPPORT FOR CRITICALLY ILL NEWBORNS

© Kristina V. Budarova^{1,2}, Alexey N. Shmakov^{1,3}

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

² RZD-Medicine. 2a Vladimirovsky Spusk str., Novosibirsk 630003 Russian Federation

³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. 130 Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk 630087 Russian Federation

Contact information:

Kristina V. Budarova — Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist-resuscitator of Intensive Care Unit of the hospital «RZD-Medicine», Docent of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine NSMU. E-mail: bcv@yandex.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9265-978X> SPIN: 3386-9873

For citation: Budarova KV, Shmakov AN. The significance of clinical and laboratory signs in assessing the effectiveness of nutritional support for critically ill newborns. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):159–167. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.38.17.014>

Received: 19.02.2024

Revised: 27.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. The choice of starting nutritional support in newborns depends on the severity of multiple organ failure and the initial metabolic process in the early neonatal period. **The purpose** is to study the prognostic value of clinical and laboratory parameters in assessing the metabolic status of newborns in need of nutritional support. **Materials and methods.** 125 newborns are included in the study. They are divided into 2 groups: 69 children with the somatic disorder symptoms, 55 with surgical pathology. Prognostic assessment of biochemical markers and their relationship with nosological profile and nutritional corrected types is performed using statistical methods of data processing. **Results and conclusion.** In patients with somatic disorders cardiorespiratory hypoxia affects the nutritional status in the short term. The tolerance to full enteral nutrition is restored within a week. Surgical trauma is associated with the hypercatabolic syndrome, dysproteinemia and fluctuations in body weight. The prognostic value of death is determined in groups: in the surgical one with C-reactive protein growth (AUC >0,9, p=0,000), the elevated of blood urea nitrogen after surgery (AUC >0,8, p=0,000) and lactate on the 7th day (AUC=0,989, p=0,000); in newborns with the somatic disorder C-reactive protein growth is valuable in ICU admission and glucose concentration is on the 7th day (AUC=0,88 and AUC=0,94, p=0,000 respectively). For nutritional support, the values of C-reactive protein are relevant in the somatic group. There are actual levels of glucose, blood urea nitrogen, albumin on the first postoperative day. The duration of parenteral nutrition is significantly affected by surgical treatment and albumin transfusion (p=0.000), $\eta^2=26.4\%$ (ANOVA method). In the choice of nutritional support the personalized approach is important to determine metabolic status.

Keywords: newborns, metabolic status, parenteral nutrition, intensive care

ВВЕДЕНИЕ

Противодействие развитию критических состояний требует от пациентов значимых метаболических затрат, особенно в периоде новорожденности [1, 2]. Нутритивная недостаточность как основное препятствие реализации метаболических эффектов нутриентов, является универсальной составляющей синдрома полиорганной недостаточности и требует комплексного клинико-лабораторного мониторинга [2, 3]. Разработанные клинические протоколы по парентеральному и энтеральному питанию у новорожденных не учитывают особенностей дисметаболизма у новорожденных в критическом состоянии, связанных с гастроинтестинальной недостаточностью в послеоперационном периоде, наличием врожденных пороков развития органов желудочно-кишечного тракта и задержкой внутриутробного развития [3–5]. По данным исследований [6, 7], более 70% новорожденных, оперированных в неонатальном периоде, имели дефицит массы тела ниже 50-го центиля и требовали коррекции питания. Потребность в более глубоком понимании изменений метаболического статуса новорожденных в критическом состоянии определила актуальность исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение прогностической ценности клинико-лабораторных показателей в оценке метаболического статуса у новорожденных, нуждающихся в нутритивной поддержке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обсервационное исследование проведено на базах детского отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» одобрено Локальным комитетом по этике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (протокол № 1 от 09.03.2021 г.). Совокупность исследовательской выборки составила 125 новорожденных, госпитализированных с 2020 по 2022 г. Гендерное распределение: мальчиков — 72 (58%), девочек — 53 (42%). Новорожденные, в зависимости от наличия или отсутствия хирургической патологии, требующей хирургического лечения по срочным и экстренным показаниям были распределены в две группы: соматическая — 69 человек (группа 1), хирургическая — 56 (группа 2). Из общего числа пациентов имели гестационный возраст менее 37 недель 50 человек (40%), задержку внутриутробного развития (ЗВУР) — 18 человек (14%). Умерли — 7 (5,6%) человек: 4 — в соматической группе, 3 — в хирургической.

Критерии включения в исследование: для группы 2 необходимость хирургического лечения патологии кишечника; для всех участников — неонатальный период (до 28 суток жизни при поступлении), отсутствие сердечно-сосудистой недостаточности с развитием шока, наличие показаний к длительному парентеральному питанию. Нозологическая характеристика групп: соматическая — реализация внутриутробной инфекции (пневмония, энтеро-

колит I–II стадии) — 15 (22%), врожденный порок сердца — 13 (19%), ранний неонатальный сепсис — 8 (12%), респираторный дистресс-синдром недоношенных — 23 (33%), другое — 8 (12%); хирургическая — атрезия пищевода — 14 (36%), кишечная непроходимость высокая — 5 (9%), низкая — 15 (27%), гастрошизис — 2 (3,6%), диафрагмальная грыжа — 4 (7%), некротический энтероколит (НЭК) III степени — 5 (9%), другое — 9 (16%). Осложнения в соматической группе: инфекционные — 26 (38%), геморрагические — 3 (4%), в хирургической: инфекционные — 21 (37,5%), геморрагические — 4 (7,1%).

Значимые межгрупповые отличия по летальности и количеству осложнений отсутствовали. Интенсивная терапия проводилась по общепринятому алгоритму: респираторная для достижения целевых параметров вентиляции/оксигенации; гемодинамическая: объем суточной гидратации по физиологической потребности с перерасчетом на сутки жизни (для доношенных новорожденных — от 40 мл/кг до достижения 130 мл/кг, менее 37 недель гестации — от 60 до 140 мл/кг). По составу: в расчет включались изотонические солевые растворы, компоненты парентерального питания, разведения препаратов. По мере переносимости энтерального питания (ЭП) объем внутривенной инфузии редуцировался. Алгоритм и состав парентерального питания (ПЭП) проводили по современным протоколам [1, 5]. ПЭП проводилось 101 новорожденному (81%), трансфузия альбумина — 60 пациентам (48%). Субстратно-энергетический состав нутритивной поддержки представлен в табл. 1. Потребность в парентеральном питании в хирургической группе — 211 часов (138; 301), в соматической — 118 часов (89; 160), $p=0,000$. Достижение адекватного объема энтерального питания в соматической группе на всех этапах наступало раньше ($p < 0,05$).

Исследуемые показатели регистрировали на 3 этапах: для пациентов хирургического профиля: 1 — первые сутки после оперативного лечения (при

поступлении в ОРИТ), 2 — третьи сутки, 3 — шестые-седьмые сутки. Для соматических пациентов те же временные этапы по времени пребывания в ОРИТ. В исследование были включены показатели общеклинического (уровень лейкоцитов (Le), гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht)), биохимического мониторинга (кальций ионизированный (Ca^{2+}), калий (K), С-реактивный белок (С-РР), общий белок (Prot), лактат (Lac), глюкоза (Glu), альбумин (Alb.), мочевины (Ur), креатинин (Cr), антропометрические данные).

Статистическая обработка материала выполнена с применением программы IBM SPSS Statistics 20, США. Учитывая ненормальный характер распределения данных (критерий Колмогорова–Смирнова), математическая обработка проведена методами непараметрической статистики. В таблицах и графиках результаты представлены в виде медианы со значениями нижнего и верхнего квартиля (Q25; Q75). Сравнение двух независимых признаков проводили по критерию Манна–Уитни, зависимых пар признаков — по критерию Уилкоксона, зависимых 3 признаков и более — по критерию Фридмана, корреляционный анализ — по ранговому критерию Спирмена. Предсказательная аналитика выполнена методами ROC-анализа (расчет площади под ROC-кривой (AUC) и общей характеристикой модели (SE стандартная ошибка, DI 95%: доверительный интервал) и построением дерева решений (метод CHAID). Влияние факторов оценено многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA), η^2 %. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Новорожденные в исследуемых группах сопоставимы по встречаемости ЗВУР (табл. 2). Отношение шансов (Odds Ratio, OR) = 1 (95% ДИ 0,4–2,7), недоношенные дети в 3,5 раза чаще встречались в соматической группе: $p=0,001$, OR 3,5 (95% ДИ 1,5–4,7).

Таблица 1. Субстратное обеспечение и начало энтерального питания в группах на этапах

Table 1. Substrate provision and enteral nutritive initiation in groups at stages

Этап / Stage	Показатель / Indicator				
	№ гр. / gr. №	белок, г/кг/сутки / protein, g/kg/day	углеводы, г/кг/сутки / carbohydrates, g/kg/day	энергия, ккал/кг/сутки / energy, kcal/kg/day	ЭП, % / EN, %
1	1	1,5 (1; 2)	6,3 (4,7; 8,6)	38 (36; 48)	0
	2	1,25 (0,5; 2)	6,2 (4; 8,4)	40 (22; 50)	0 (0; 20)
2	1	2,8 (2; 3)	11,3 (8; 13)	68 (49; 74)	0 (0; 20)
	2	2 (1,6; 3)	9,2 (7; 12,4)	60 (40; 72)	20 (0; 50)
3	1	2,5 (1,3; 3)	10 (5,5; 13,3)	65 (30; 75)	30 (10; 70)
	2	2 (1; 2,5)	9,3 (6,3; 11,6)	60 (41; 71)	60 (30; 80)

Таблица 2. Антропометрические характеристика групп

Table 2. Anthropometric characteristics of groups

Показатель / Indicator	Группа 1 / Group 1 (n=69)	Группа 2 / Group 2 (n=56)	Критерий Манна–Уитни / Mann–Whitney test
Масса тела, г / Body weight, g	2690 (2440; 3180)	3120 (2455; 3470)	p=0,105
Возраст, дни / Age, days	1 (1; 8)	2 (1; 6)	p=0,664
Апгар, балл / Apgar, score	7/7 (6/7; 7/8)	7/8 (7/8; 8/9)	p=0,002
Срок гестации, недели / Gestation period, weeks	35 (33; 38)	38 (37; 39)	p=0,021

Таблица 3. Общеклинический и углеводный статус в двух группах на этапах

Table 3. General clinical and carbohydrate status in two groups at stages

Этап / Stage	Показатель / Indicator					
	№ гр. / gr. №	Le, 10 ⁹ /л / Le, 10 ⁹ /l	Hb, г/л / Hb, g/l	Ht, % / Ht, %	Лас, ммоль/л / Lac, mmol/l	Glu, ммоль/л / Glu, mmol/l
1	1	13 (11; 18)	147 (128; 170)	44 (40; 52)	2,2(1,6; 4,4)	3,8 (3; 4,6)
	2	15 (12; 17)	155 (142; 175)	47 (41; 51)	1,6(1,3; 2,3)*	4 (3,5; 4,7)
2	1	12 (9; 15)	150 (135; 187)	43 (39; 55)	1,5 (1,2; 2)	4,7 (3,9; 5,4)
	2	13 (10; 19)	148 (130; 171)	45 (38; 49)	1,5 (1,2; 1,9)	4,3 (3,7; 5,1)
3	1	10 (9; 14)	142 (125; 167)	45 (38; 52)	1,8 (1,5; 2,1)	4,7 (4,4; 5)
	2	13 (9; 19)	147 (127; 154)	42 (37; 46)	1,5 (1,2; 1,8)	4,5 (4; 4,9)

* Значимость критерия Манна–Уитни p=0,021.

* Significance of the Mann–Whitney test p=0.021.

Исследование динамики массы тела представлено на рис. 1. В течение недели выявлена значимая убыль показателя у новорожденных в послеоперационном периоде (критерий Фридмана $\chi^2=8,11$, p=0,04) и стабильность параметра в соматической группе (выявлена тенденция между 2-м и 3-м этапами, не достигающая принятого уровня значимости; критерий Уилкоксона, p=0,065).

При сравнении результатов общеклинических и биохимических анализов в группах на этапах картина в целом сопоставима (табл. 3, 4). Отмечены отличия концентрации лактата и креатинина при поступлении, к концу недели разнонаправленная динамика по показателям азотемии сохранилась.

Корреляционный анализ отличающихся маркеров в группах с оценкой по шкале Апгар при рождении выявил в соматической группе: прямую значимую связь между показателями креатинина на всех этапах с оценкой по шкале Апгар ($\rho=0,7$, p=0,000; $\rho=0,67$, p=0,000; $\rho=0,54$, p=0,000, соответственно) и уровнем лактата при поступлении ($\rho=0,72$, p=0,000). В хирургической группе выявлена прямая связь только между мочевиной и креатинином на этапе 3 ($\rho=0,537$, p=0,000).

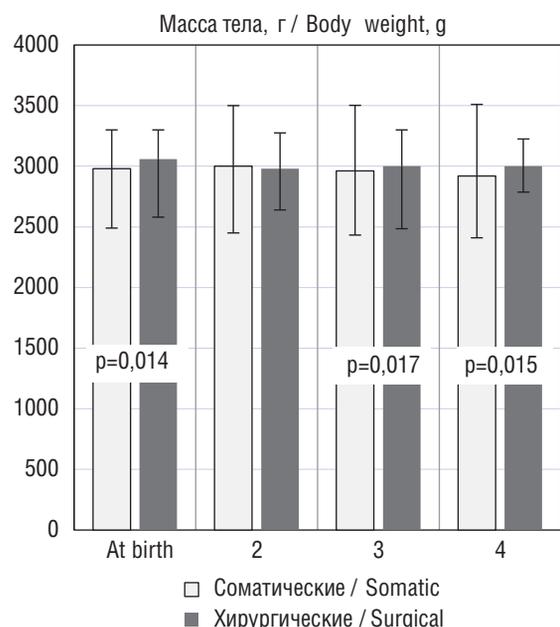


Рис. 1. Динамика массы тела в группах на этапах исследования. Указана значимость критерия Манна–Уитни

Fig. 1. Dynamics of body weight in groups at the study stages. The Mann–Whitney's test significance

Таблица 4. Биохимические параметры в группах на этапах

Table 4. Biochemical parameters in groups at stages

Этап / Stage	Показатель / Indicator							
	№ гр. / gr. №	Ca ²⁺ , ммоль/л / Ca ²⁺ , mmol/l	K ⁺ , ммоль/л / K ⁺ , mmol/l	C-RP, мг/л / C-RP, mg/l	Prot., г/л / Prot., g/l	Alb., г/л / Alb., g/l	Ur, ммоль/л / Ur, mmol/l	Cr, мкмоль/л / Cr, μmol/l
1	1	1 (0,9; 1,3)	4 (3,8; 4,6)	2 (0,5; 13)	44 (41; 48)	31 (28; 32)	5 (3,4; 8,3)	77 (67; 97)
	2	1 (0,9; 1,2)	4,1 (3,8; 4,8)	6 (1,5; 20)	44 (40; 48)	30 (28; 32)	5,3(3,7; 6,2)	73 (58; 82)*
2	1	1,1 (0,9; 1,3)	4,2 (3,9; 4,5)	2 (1; 7)	45 (42; 47)	31 (29; 32)	6,1 (4,6; 9)	68 (64; 84)
	2	1,2 (1,1; 1,4)	4,4 (3,9; 4,7)	10 (4; 21)	47 (43; 50)	31 (28; 35)	6 (4,8; 9)	59 (52; 78)*
3	1	1,3 (1,1; 1,4)	4,5 (4,1; 4,6)	2 (1,5; 4)	46 (44; 49)	31 (30; 33)	5,2 (4,1; 7,5)	57 (51; 66)
	2	1,3 (1,2; 1,4)	4,5 (4,2; 4,7)	5 (3; 9)	48 (44; 51)	33 (30; 36)	6,9 (5,3; 8,1)*	54 (48; 67)*

* Значимость критерия Манна–Уитни Ur₃ p=0,016, Cr₁ p=0,008; Cr₂ p=0,005, Cr₃ p=0,03.* Significance of the Mann–Whitney test Ur₃ p=0.016, Cr₁ p=0.008; Cr₂ p=0.005, Cr₃ p=0.03.

Таблица 5. ROC-анализ показателей в группах на этапах (прогнозирование летального исхода)

Table 5. ROC analysis of indicators in groups at stages (prediction of death)

Этап / Stage	Показатель / Indicator	№ гр. / gr. №	AUC	SE	p	95% ДИ	
	Возраст, дни / Age, days	1	0,814	0,083	0,000	0,651	0,978
		2	0,675	0,075	0,020	0,528	0,822
1	C-RP, мг/л / C-RP, mg/l	1	0,879	0,076	0,000	0,730	0,99
		2	0,917	0,044	0,000	0,831	0,99
3	C-RP, мг/л / C-RP, mg/l	1	0,686	0,098	0,058	0,494	0,878
		2	0,983	0,013	0,000	0,97	0,992
1	Ur, ммоль/л / Ur, mmol/l	1	0,979	0,022	0,000	0,936	0,993
		2	0,883	0,064	0,000	0,757	0,99
1	Cr, мкмоль/л / Cr, μmol/l	1	0,686	0,090	0,039	0,509	0,862
		2	0,803	0,092	0,002	0,610	0,973
3	Glu, ммоль/л / Glu, mmol/l	1	0,943	0,039	0,000	0,866	0,99
		1	0,663	0,088	0,059	0,499	0,838
3	Лас, ммоль/л / Lac, mmol/l	1	0,393	0,095	0,261	0,206	0,580
		2	0,989	0,012	0,000	0,966	0,992

Таблица 6. ROC-анализ показателей в группах (прогнозирование начала парентерального питания)

Table 6. ROC analysis of indicators in groups (prediction of the parenteral nutrition initiate)

Этап / Stage	Показатель / Indicator	№ гр. / gr. №	AUC	SE	p	95% ДИ	
1	C-RP, мг/л / C-RP, mg/l	1	0,413	0,096	0,362	0,225	0,600
		2	0,898	0,076	0,000	0,749	0,986
2	Alb., г/л / Alb., g/l	1	0,487	0,086	0,878	0,319	0,655
		2	0,819	0,074	0,000	0,673	0,964
1	Ur, ммоль/л / Ur, mmol/l	1	0,499	0,083	0,993	0,337	0,661
		2	0,902	0,070	0,000	0,796	0,993

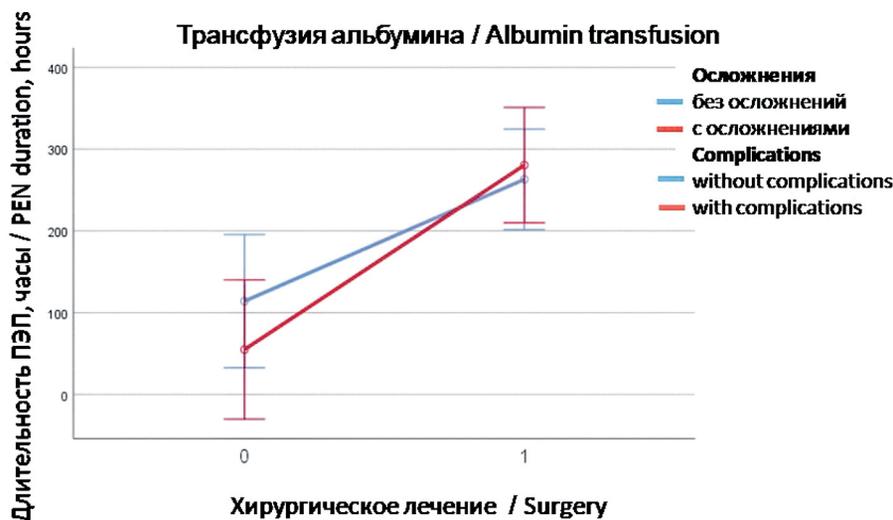


Рис. 2. Взаимодействие факторов (трансфузия альбумина и осложнений) и их влияние на длительность парентерального питания в группах

Fig. 2. Interaction of factors (albumin transfusion and complications) and their influence on the duration of parenteral nutrition in groups

Прогнозирование исхода (летальный исход), потребности в проведении парентерального питания выполнено методом ROC-анализа, значимая AUC $\geq 0,8$. Представлены прогностические маркеры целевых переменных (табл. 5).

В хирургической группе прогностическими показателями летального исхода определены у концентрации С-реактивного белка более 93 мг/л (Se 89%, Sp 85%) в первые трое суток и лактата на 7-е сутки более 5 ммоль/л (Se 91%, Sp 83%). У новорожденных с соматической патологией выявлена валидность показателей концентрации мочевины при поступлении более 9,4 ммоль/л (Se 87%, Sp 82%) и уровня гликемии менее 3,1 ммоль/л (Se 84%, Sp 89%) на 7-е сутки.

Критериями начала парентеральной нутритивной поддержки у новорожденных после хирургического лечения были концентрации С-реактивного белка менее 33 мг/л (Se 83%, Sp 87%) и уровень мочевины менее 4,7 ммоль/л (Se 84%, Sp 90%). На 3-и сутки в соматической группе альбуминемия более 24 г/л (Se 86%, Sp 81%) определила толерантность к субстратной нагрузке (табл. 6). Для прогнозирования осложнений (факторный признак 0/1) ROC-анализ не был информативен. Методом многофакторного дисперсионного анализа ANOVA выявлено изолированное и бифакторное влияние трансфузии альбумина факта хирургического лечения осложнений на сроки парентерального питания (рис. 2). Установлено статистически значимое влияние как хирургического лечения, так и необходимости трансфузии альбумина на длительность ПЭП ($p=0,006$ и $p=0,047$ соответственно). Взаимосвязь этих факторов между собой статистически значима

($p=0,000$) и обладает максимальным вкладом в дисперсию $\eta^2=26,4\%$.

Учитывая сопоставимость групп по категории исхода ($\chi^2=0,011$, $p=0,09$) и большинству метаболических показателей на этапах, для создания прогностической модели неблагоприятного исхода (летальный исход) и выделения значимых маркеров интенсивной терапии для всей выборки применен метод построения дерева решений. Неблагоприятными признаками явились анемия при поступлении (гемоглобин менее 149 г/л) и калиемия менее 3,8 ммоль/л на 7-е сутки (рис. 3).

Проведенное исследование выявило характер патологии на метаболический статус у новорожденных. У новорожденных с соматической патологией подтверждено влияние исходной гипоксии на кардиореспираторную дезадаптацию и метаболизм [8]. Но регресс отмечается в течение недели без критических катаболических сдвигов и отсутствия убыли массы тела, несмотря на приоритетную рестриktion объемов гидратации. В литературе подтверждено [9, 10], что операционная травма сопряжена с глубокими нарушениями метаболизма, развитием гиперкатаболического синдрома, проявляющегося тяжелой диспротеинемией. Количество трансфузий альбумина значительно выше в хирургической группе $\chi^2=13$, $p=0,000$, OR=3,8 (95% ДИ 1,8–8,2). Гипоальбуминемия у соматических новорожденных была сопряжена с пре- и постнатальным дефицитом нутриентов (выявлена взаимосвязь с гипогликемией при поступлении), у хирургических — связана с концентрацией С-реактивного белка, то есть с интенсивностью воспалительного ответа на хирургическую агрес-

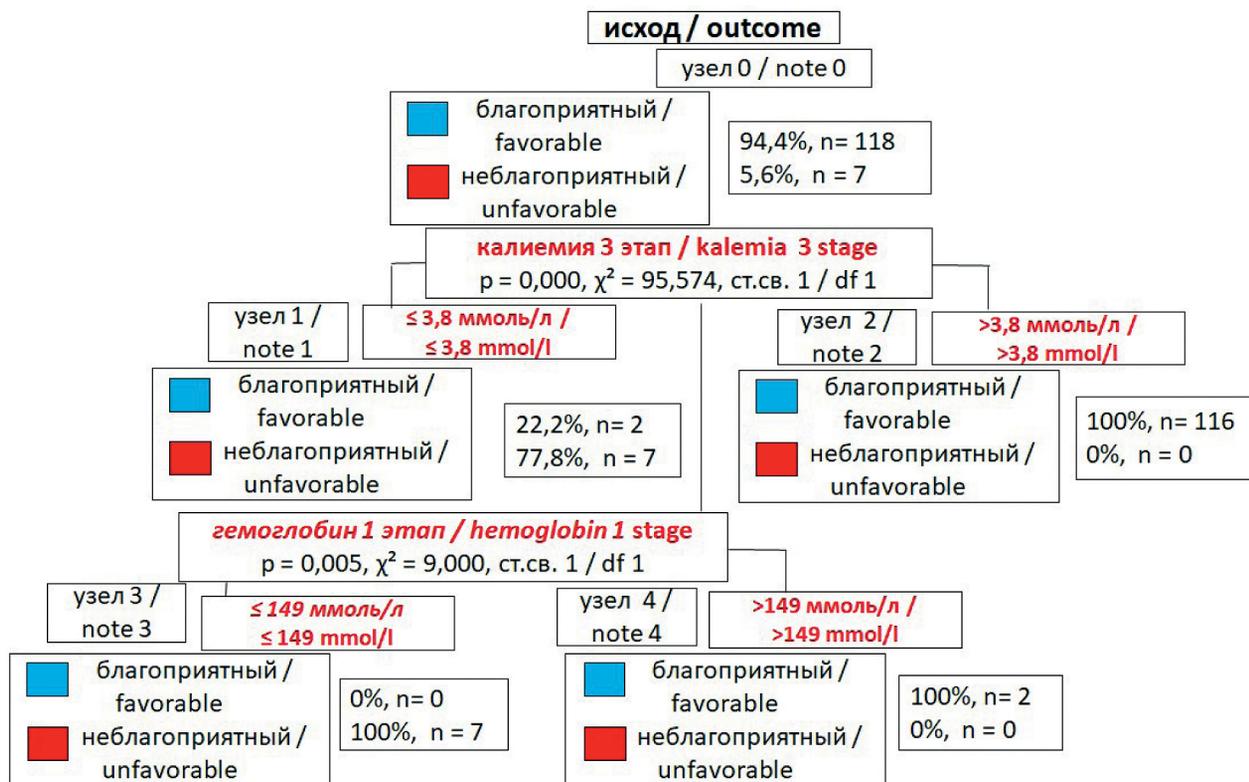


Рис. 3. Дерево решений, метод CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection)

Fig. 3. Decision tree method CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection)

сию. Рост азотемии в послеоперационном периоде связан с длительностью постстрессового гиперкатаболизма белка на фоне заместительной терапии. Выявленные метаболические сдвиги у новорожденных с абдоминальной хирургической патологией подтвердил данные, представленные авторами в работе [9]. Суточная дотация аминокислот в хирургической группе в раннем послеоперационном периоде ниже по сравнению с соматической, отличавшейся быстротой наращивания объема энтерального питания и количества субстратно-энергетической поддержки [11, 12]. В исследованиях авторами подтверждена важность контроля удовлетворения потребностей в питательных веществах у новорожденных после хирургического лечения [13, 14]. Возможность достижения адекватного энтерального питания определила стабильность показателя массы тела в этой группе. Рост доли энтерального питания связан с положительной разницей массы тела к 7-м суткам (связь прямая, слабая $p=0,35$, $p=0,035$). Исследуемые группы сопоставимы по количеству неблагоприятных исходов ($\chi^2=0,01$, $p=0,9$, $OR=0,9$ (95% ДИ 0,1–4,2) и осложнений ($\chi^2=0,09$, $p=0,8$, $OR=,1$ (95% ДИ 0,5–2,3). Структура осложнений в группах совпадала, но при соматической патологии инфекционный компонент был значим в ранние сроки заболевания, а

в хирургической группе — отдаленно. Выявлены прогностические неблагоприятные сдвиги показателей: наличие дефицита гемоглобина при поступлении (менее 149 г/л) и калиемия на 7-е сутки (менее 3,8 ммоль/л).

ВЫВОДЫ

1. Критериями начала парентеральной нутритивной поддержки у новорожденных в ранние сроки после хирургического лечения были показатели воспалительного ответа (С-реактивного белка менее 33 мг/л) и снижение азотемии менее 4,7 ммоль/л.
2. У новорожденных с сердечно-легочной дезадаптацией показатель начала парентерального питания связан с уровнем альбуминемии более 24 г/л.
3. Прогностическими показателями летального исхода у новорожденных после хирургического лечения определены концентрация С-реактивного белка более 93 мг/л в первые трое суток и лактата более 5 ммоль/л к концу недели. У новорожденных с соматической патологией азотемия более 9,4 ммоль/л при поступлении и гликемии менее 3,1 ммоль/л сопряжены с неблагоприятным исходом. Для всех новорожденных анемия (гемоглобин менее 149 г/л) на ранних сроках и уровень калия (менее 3,8 ммоль/л) на 7-е сутки расценены как прогностические неблагоприятные сдвиги показателей.

4. В терапии критических состояний новорожденных персонализированный подход к разработке и контролю метаболического статуса и нутритивной поддержки не теряет своей актуальности и требует дальнейшего проведения исследований у данной популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Степаненко С.М. Протокол. Нутритивная терапия детей в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2017;62(1):14–23. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-14-23.
2. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012;9(4):36–42.
3. Рюмина И.И., Кириллова Е.А., Нароган М.В. и др. Вскармливание и постнатальный рост недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017;(1):98–107.
4. Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки ну-

тритивного риска у госпитализированных детей. Вестник интенсивной терапии. 2015;(3):24–31.

5. Druml C. et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. Clin. Nutr. 2016;1–12.
6. Fallon E.M., Mitchell P.D., Potemkin A.K. et al. Cholestasis and growth in neonates with gastro-schisis. J. Pediatr. Surg. 2012;47(8):1529–36.
7. Winckworth L.C., Chonat S., Chuang Sh.-L. Nutritional outcomes in surgical neonates after hospital discharge. Pediatr. Surg. Int. 2011;27:553–4.
8. Снисарь В.И., Сурков Д.Н. Лактат как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии. Боль, заболевания и интенсивная терапия. 2015;4:17–24.
9. Жиркова Ю.В., Кучеров Ю.И., Лазарев В.В. Нутритивная поддержка в послеоперационном периоде у новорожденных. Детская хирургия. 2017;2:29–34.
10. Петрова Н.А., Курзина Е.А., Никифоров В.Г. и др. Анализ нутритивной поддержки новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, рожденных в перинатальном центре. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018;6(4):24–33. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14003.
11. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, по достижении возраста доношенности. Вестник РАМН. 2016;71(6):436–445. DOI: 10.15690/vramn730.
12. Tume L.N., Valla F.V., Joosten K. et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. 2020;46(3):411–425.
13. Riddle S., Karpen H. Special populations-surgical infants. Clin Perinatol. 2023;50(3):715–728. DOI: 10.1016/j.clp.2023.04.008.
14. Luca A.C., Miron I.C., Mindru D.E. Optimal nutrition parameters for neonates and infants with congenital heart disease. Nutrients. 2022;14(8):1671. DOI: 10.3390/nu14081671.

REFERENCES

1. Shmakov A.N., Aleksandrovich Yu.S., Stepanenko S.M. Protokol. Nutritivnaya terapiya detey v kriticheskikh sostoyaniyakh. [Protocol. Nutrition therapy of critically ill children]. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2017;62(1):14–23. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-14-23. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Parshin E.V., Pshenishnov K.V. Prognozirovaniye rannikh iskhodov kriticheskikh

- sostoyaniy u novorozhdennykh. [Prediction of early outcomes of critical conditions in newborns]. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2012;9(4):36–42. (in Russian).
3. Ryumina I.I., Kirillova E.A., Narogan M.V. et al. Vskarmlivaniye i postnatal'nyy rost nedonoshennykh detey s zaderzhkoy vnutriutrobnogo razvitiya. [Feeding and postnatal growth of preterm infants with intrauterine growth retardation]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2017;1:98–107. (in Russian).
 4. Aleksandrovich Yu.S., Aleksandrovich I.V., Psheninov K.V. Skringingovye metody otsenki nutritivnogo riska u gospitalizirovannykh detei. [Screening methods for assessing nutritional risk in hospitalized children]. Vestnik intensivnoy terapii. 2015;3:24–30. (in Russian).
 5. Druml C. et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. Clin. Nutr. 2016;1–12.
 6. Fallon E.M., Mitchell P.D., Potemkin A.K. et al. Cholestasis and growth in neonates with gastro-schisis. J. Pediatr. Surg. 2012;47(8):1529–36.
 7. Winckworth L.C., Chonat S., Chuang Sh.-L. Nutritional outcomes in surgical neonates after hospital discharge. Pediatr. Surg. Int. 2011;27:553–4.
 8. Snisar' V.I., Surkov D.N. Laktat kak prediktor tyazhesti i smertnosti detey i novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. [Serum lactate as a predictor of severity and mortality of children and newborns in critical condition]. Bol', zabolevaniya i intensivnaya terapiya. 2015;4:17–24. (in Russian).
 9. Zhirkova Yu.V., Kucherov Yu.I., Lazarev V.V. Nutritivnaya podderzhka v posleoperatsionnom periode u novorozhdennykh. [Nutritive support of newborns in the postoperative period]. Detskaya khirurgiya. 2017;2:29–34. (in Russian).
 10. Petrova N.A., Kurzina Ye.A., Nikiforov V.G. i dr. Analiz nutritivnoy podderzhki novorozhdennykh s kriticheskimi vrozhdennymi porokami serdtsa, rozhdenykh v perinatal'nom tsentre. [Analysis of nutritional support for newborns with critical congenital heart defects born in a perinatal center]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2018;6(4):24–33. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14003. (in Russian).
 11. Belyayeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Bombardirova Ye.P., Okuneva M.V. Nutritivnyy i gormonal'nyy status nedonoshennykh detey, rodivshikh-sya s zaderzhkoy vnutriutrobnogo razvitiya, po dostizhenii vozrasta donoshennosti. [Nutritional and Hormonal Status of Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction at the Term Corrected Age]. Vestnik RAMN. 2016;71(6):436–445. DOI: 10.15690/vramn730. (in Russian).
 12. Tume L.N., Valla F.V., Joosten K. et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. 2020;46(3):411–425.
 13. Riddle S., Karpen H. Special populations-surgical infants. Clin Perinatol. 2023;50(3):715–728. DOI: 10.1016/j.clp.2023.04.008.
 14. Luca A.C., Miron I.C., Mindru D.E. Optimal nutrition parameters for neonates and infants with congenital heart disease. Nutrients. 2022;14(8):1671. DOI: 10.3390/nu14081671.

УДК 616.329-00
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.87.99.015

ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Дмитрий Юрьевич Латышев, Юрий Федорович Лобанов, Майя Дмитриевна Латышева, Ирина Юрьевна Болденкова

Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Контактная информация:

Дмитрий Юрьевич Латышев — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней. E-mail: Idy2023@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-2581> SPIN: 6848-9515

Для цитирования: Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Латышева М.Д., Болденкова И.Ю. Влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 168–174. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.87.99.015>

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 17.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. *Введение.* Данные о роли *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни противоречивы. Большинство исследователей считают, что инфекция *H. pylori* оказывает защитный эффект на заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Неоднозначные результаты получены и в отношении влияния эрадикации *H. pylori* на развитие ГЭРБ, рефлюкс-эзофагита и симптомов, связанных с рефлюксом. В большинстве метаанализов не выявлено существенных различий в развитии ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* между пациентами с эрадикацией и пациентами с персистирующей инфекцией. Но в ряде работ сообщено о значительном повышении риска ГЭРБ после успешной эрадикационной терапии. Большинство исследований проведено на когорте взрослых пациентов. Данные о влиянии *H. pylori* на течение ГЭРБ у детей фрагментарны. **Цель** — оценить влияние эрадикационной терапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста.

Материалы и методы. В исследование включено 55 детей от 7 до 17 лет 11 месяцев (средний возраст 11,4±2,1 года) с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сформировано три группы наблюдения: первая — *H. pylori*-позитивные пациенты с проведенной эрадикационной терапией, вторая — *H. pylori*-позитивные пациенты без эрадикационной терапии, третья — *H. pylori*-негативные пациенты. Оценивалась динамика клинических симптомов и эрозивных изменений в пищеводе. **Результаты.** При сравнительной оценке клинического течения ГЭРБ в группах *H. pylori*-инфицированных и *H. pylori*-негативных пациентов значительных отличий не выявлено. Изжога и эпигастральная боль отмечались с равной частотой в обеих группах. Отрыжка достоверно чаще отмечалась в группе *H. pylori*-негативных пациентов, а рвота, наоборот, несколько чаще в группе *H. pylori*-позитивных пациентов. Частота эндоскопических признаков обострения эрозивного эзофагита через 12–24 месяца была также сопоставима в сравниваемых группах: 7/20 (35,0%) в группе с проведенной эрадикационной терапией и 8/20 (40,0%) без эрадикационной терапии. При этом наименьшая частота рецидивов 4/15 (26,8%) отмечена в группе *H. pylori*-негативных пациентов. **Выводы.** Эрадикация *H. pylori* не оказывает значимого протективного или негативного эффекта на течение эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста.

Ключевые слова: гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, дети, *H. pylori*

THE INFLUENCE OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION THERAPY ON THE COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN SCHOOL-AGE CHILDREN

© Dmitry Yu. Latyshev, Yuri F. Lobanov, Maya D. Latysheva, Irina Yu. Boldenkova

Altai State Medical University. 40 Lenina pr., Barnaul 656038 Russian Federation

Contact information:

Dmitry Yu. Latyshev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases. E-mail: Idy2023@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-2581> SPIN: 6848-9515

For citation: Latyshev DYu, Lobanov YuF, Latysheva MD, Boldenkova IYu. The influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the course of gastroesophageal reflux disease in school-age children. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):168–174. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.87.99.015>

Received: 04.03.2024

Revised: 17.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. Data on the role of *Helicobacter pylori* (Hp) in the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) are contradictory; most researchers believe that Hp infection has a protective effect on the incidence of GERD. Ambiguous results have also been obtained regarding the effect of *H. pylori* eradication on the development of GERD, reflux esophagitis and symptoms associated with reflux. Most meta-analyses have found no significant differences in the development of GERD after *H. pylori* eradication between patients with eradication and patients with persistent infection. But a number of studies have reported a significant increase in the risk of GERD after successful eradication therapy. Most studies were conducted on a cohort of adult patients; data on the effect of *H. pylori* on the course of GERD in children are fragmentary. **Objective.** To evaluate the effect of eradication therapy on the course of gastroesophageal reflux disease in school-age children. **Materials and methods.** The study included 55 children from 7 to 17 years 11 months (11.4 ± 2.1 years) with an erosive form of gastroesophageal reflux disease. Three observation groups were formed: first — *H. pylori*-positive patients with eradication therapy; second — *H. pylori*-positive patients without eradication therapy; third — *H. pylori*-negative patients. The dynamics of clinical symptoms and erosive changes in the esophagus were assessed. **Results.** When comparatively assessing the clinical course of GERD in the groups of *H. pylori*-infected and *H. pylori*-negative patients, no significant differences were identified. Heartburn and epigastric pain were noted with equal frequency in both groups, belching was significantly more often observed in the group of *H. pylori*-negative patients, and vomiting, on the contrary, was slightly more common in the group of *H. pylori*-positive patients. The frequency of endoscopic signs of relapse of erosive esophagitis after 12–24 months was also comparable in the compared groups: 7/20 (35.0%) in the group with eradication therapy and 8/20 (40.0%) without eradication therapy. At the same time, the lowest relapse rate of 4/14 (26.8%) was noted in the group of *H. pylori*-negative patients. **Conclusions.** *Helicobacter pylori* does not have a significant protective or negative effect on the course of the erosive form of gastroesophageal reflux disease in school-age children.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, children, *H. pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Данные о роли *H. pylori* в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) противоречивы. Впервые в 1997 г. J. Labenz и соавт. выдвинули гипотезу о том, что эрадикация *H. pylori* может привести к развитию рефлюксной болезни. И за последние 30 лет многие исследования показали, что инфекция *H. pylori* отрицательно коррелирует с ГЭРБ. Более того, большинство исследователей считают, что инфекция *H. pylori* оказывает защитный эффект на заболеваемость ГЭРБ в целом [1–3].

Противоречивые результаты получены и в отношении влияния эрадикации *H. pylori* на развитие ГЭРБ, рефлюкс-эзофагита и симптомов, связанных с рефлюксом [4–6]. В метаанализе Xie и соавт. сообщили о значительно повышенном риске ГЭРБ в когортных исследованиях пациентов с успешной эрадикацией по сравнению с теми, у которых эрадикация не удалась (относительный риск (ОР) 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–2,23), и значительно увеличенный риск у пациентов, получающих эрадикационную терапию по сравнению с теми, кто получал плацебо (ОР 1,99, 95% ДИ 1,23–3,22) [7]. Один из последних метаанализов 2020 г. также показал, что эрадикационная терапия

H. pylori увеличивает риск рефлюкс-эзофагита независимо от наличия эзофагита в анамнезе (ОР 1,46, 95% ДИ 1,16–1,84, $p=0,01$) или рефлюкс-эзофагита *de novo* (ОР 1,42, 95% ДИ 1,01–2,00, $p=0,03$) во всех исследованиях, особенно в западных популяциях [8]. Однако в большинстве метаанализов не выявлено существенных различий в развитии ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* между пациентами с эрадикацией и пациентами с персистирующей инфекцией [9–11]. Тем не менее Маастрихт VI, в том числе с учетом того, что *H. pylori* является канцерогеном первого класса, рекомендует проводить эрадикационную терапию пациентам с ГЭРБ [12]. Что касается детского возраста, то взаимоотношения между *H. pylori* и заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, вероятно, еще более сложные. Так, в отличие от взрослых, отсутствует связь между *H. pylori* и функциональной диспепсией [13]. Большинство работ, посвященных взаимосвязи ГЭРБ и *H. pylori* у детей, выполнены в 2000–2010 годах. В работе А. Моон и соавт. (2009), в отличие от взрослых, показано негативное влияние у *H. pylori* на формирование рефлюкс-эзофагита у пациентов детского возраста (средний возраст 8,2 года), отношение шансов составило 5,79 по

сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами [14]. J. Brazowski и соавт. показали, что инфекция *Helicobacter pylori* среди детей с кислотным гастроэзофагеальным рефлюксом не влияет на распространенность эзофагита. Так, эзофагит в группе с инфекцией *H. pylori* наблюдался у 13,8% детей, а в группе без инфекции — у 18,3% [15]. С.Э. Загорский и соавт. на основании обследования 300 пациентов также не выявили взаимосвязи между клиническими симптомами ГЭРБ и повышением риска развития эрозивно-язвенных поражений пищевода у детей и подростков и *H. pylori* [16]. Педиатрические клинические рекомендации по ведению пациентов не включают рекомендации по эрадикационной терапии у детей с ГЭРБ, что приводит к необходимости для детских гастроэнтерологов самостоятельно принимать решение о проведении эрадикационной терапии в данной группе пациентов [17]. Таким образом, исследования, касающиеся взаимосвязи ГЭРБ и геликобактериоза, остаются актуальными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние эрадикационной терапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 детей от 7 до 17 лет 11 месяцев (11,4±2,1 года) с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Основные критерии включения: впервые обследованные дети с симптомами диспепсии, эрозивные изменения в пищеводе по данным фиброгастродуоденоскопии. Диагностика геликобактериоза осуществлялась на основании положительного результата гистологического и/или быстрого уреазного теста

(«Геликобактер-тест» НИИ ЭКФ, г. Санкт-Петербург). Первоначально все пациенты были разделены на две группы: первая — *H. pylori*-положительные (40 детей), вторая — *H. pylori*-отрицательные (15 детей). В дальнейшем, в зависимости от тактики ведения, *H. pylori*-позитивные пациенты разделены еще на две группы по 20 больных в каждой. Дополненные критерии включения в первую группу: проведенная эрадикационная терапия, контрольное эндоскопическое исследование через 12–24 месяца, отсутствие *H. pylori* по данным гистологического или быстрого уреазного теста по результатам контрольного обследования. Дополненные критерии включения во вторую группу: отсутствие эрадикационной терапии, контрольное эндоскопическое исследование через 12–24 месяца. Окончательное сравнение проведено среди трех групп пациентов: первая — *H. pylori*-позитивные с проведенной эрадикационной терапией (*H. pylori* +, эрадикационная терапия+), вторая — *H. pylori*-позитивные без эрадикационной терапии (*H. pylori* +, эрадикационная терапия–), третья — *H. pylori*-негативные пациенты (*H. pylori*–). Оценивалась динамика клинических симптомов и эрозивных изменений в пищеводе. Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.6.1 (StatSoft Inc.). Анализ значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 . Различия при $p < 0,05$ расценивали как значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительной оценке клинического течения ГЭРБ в группах *H. pylori*-инфицированных и *H. pylori*-негативных пациентов значительных отличий не выявлено. Изжога и эпигастральная боль отмечались с равной частотой в обеих группах. Отрыжка досто-

Таблица 1. Сравнительная характеристика симптомов в группах *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Table 1. Comparative characteristics of symptoms in the groups of *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients with the erosive form of gastroesophageal reflux disease

Симптом / Symptom	<i>H. pylori</i> -позитивные / <i>H. pylori</i> -positive (n=40)	<i>H. pylori</i> -негативные / <i>H. pylori</i> -negative (n=15)	p
Эпигастральная боль / Epigastric pain	36 (90,0%)	14 (93,3%)	0,702
Изжога / Heartburn	15 (37,5%)	7 (46,6%)	0,537
Тошнота / Nausea	18 (45,0%)	3 (20,0%)	0,090
Отрыжка / Burping	12 (30,0%)	9 (60,0%)	0,042
Рвота / Vomiting	7 (17,5%)	0 (0,0%)	0,083
Раннее насыщение / Early satiation	2 (5,0%)	1 (6,6%)	0,809
Нарушения стула (запоры/диарея) / Of stool disorders (constipation/diarrhea)	7 (17,5%)	8 (53,3%)	0,008

Таблица 2. Динамика основных симптомов до и после лечения в сравниваемых группах

Table 2. Dynamics of the main symptoms before and after treatment in the compared groups

Группы наблюдения / Monitoring groups	Симптом / Symptom	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
Нр+ эрадикационная терапия + / Нр+ eradication therapy +	Боли / Pain	19 (95,0%)	20 (100,0%)	0,312
	Изжога / Heartburn	6 (30,0%)	3 (15,0%)	0,256
	Отрыжка / Belching	6 (30,0%)	6 (30,0%)	1,000
	Тошнота / Nausea	10 (50,0%)	6 (30,0%)	0,197
	Рвота / Vomit	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0,072
	Чувство раннего насыщения / Feeling of early satiety	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	Нарушения стула* / Stool disorders*	3 (15,0%)	1 (5,0%)	0,292
Нр+ эрадикационная терапия– / Нр+ eradication therapy–	Боли / Pain	17 (85,0%)	16 (80,0%)	0,678
	Изжога / Heartburn	9 (45,0%)	8 (40,0%)	0,750
	Отрыжка / Belching	6 (30,0%)	6 (30,0%)	1,000
	Тошнота / Nausea	8 (40,0%)	5 (25,0%)	0,312
	Рвота / Vomit	4 (20,0%)	0 (0,0%)	0,036
	Чувство раннего насыщения / Feeling of early satiety	2 (10,0%)	2 (10,0%)	1,000
	Нарушения стула* / Stool disorders*	4 (20,0%)	4 (20,0%)	1,000
Нр–	Боли / Pain	14 (93,3%)	13(86,6%)	0,736
	Изжога / Heartburn	7 (46,6%)	8 (53,3%)	0,744
	Отрыжка / Belching	9 (60,0%)	4 (26,6%)	0,092
	Тошнота / Nausea	3 (20,0%)	2 (13,3%)	0,633
	Рвота / Vomit	0	1 (6,7%)	0,312
	Чувство раннего насыщения / Feeling of early satiety	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,312
	Нарушения стула* / Stool disorders	8 (53,3%)	2 (13,3%)	0,029

* Запор и/или диарея.

* Of stool disorders (constipation/diarrhea).

Таблица 3. Частота обострений по данным фиброгастродуоденоскопии в сравниваемых группах через 12–24 месяца

Table 3. Frequency of exacerbations according to fibrogastroduodenoscopy in the compared groups after 12–24 months

Стадия заболевания / Stage of the disease	Группа 1 (Нр+, эрадикационная терапия+) / Group 1 Нр+ eradication therapy + (n=20)	Группа 2 (Нр+, эрадикационная терапия–) / Group 2 Нр+ eradication therapy– (n=20)	Группа 3 / Group 3 (Нр–) (n=15)
Обострение / Aggravation	7 (35,0%)	8 (40,0%)	4 (26,8%)
Ремиссия / Remission	13 (65,0%)	12 (60,0%)	11 (73, 2%)
p	p ₁₋₂ =0,744		p ₁₋₃ 0,600 p ₂₋₃ =0,051

верно чаще отмечалась в группе *Hp*-негативных пациентов, а рвота, наоборот, несколько чаще в группе *Hp*-позитивных пациентов. Кроме того, нарушения стула в виде запоров, диареи и их сочетания достоверно чаще встречались в группе *Hp*-негативных пациентов. Результаты представлены в табл. 1.

В дальнейшем оценена динамика основных клинических симптомов через 12–24 месяца в каждой из сравниваемых групп. В группе больных *Hp*-позитивных с курсом проведенной эрадикационной терапии при контроле через 12–24 месяца несколько снижалась доля больных с жалобами на изжогу, тошноту, рвоту и нарушения стула. Но статистически различия недостоверны. В двух других группах (*Hp*-негативные пациенты и *Hp*-позитивные пациенты без эрадикационной терапии) динамика симптомов также была незначительная. Достоверные различия касались только отдельных симптомов. Результаты представлены в табл. 2.

При оценке результатов контрольного эндоскопического обследования частота рецидивов эрозивного эзофагита в группе *Hp*-негативных пациентов без эрадикационной терапии составила 8/20 (40,0%), что соответствовало частоте рецидивов в группе *Hp*-позитивных пациентов с эрадикационной терапией — 7/20 (35,0%) ($p=0,744$). При этом несколько меньше частота обострений была в группе *Hp*-негативных пациентов — 4/15 (26,8%). Результаты представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При оценке выраженности клинических симптомов ГЭРБ значимых отличий между *Hp*-позитивными и *Hp*-негативными пациентами не выявлено. Эпигастральная боль и изжога с равной частотой отмечались в группах *Hp*-позитивных и *Hp*-негативных пациентов. Из симптомов ГЭРБ только отрыжка была более характерна для *Hp*-негативных пациентов. Сопутствующие нарушения стула в виде запоров, поносов и их сочетания также были более характерны для *Hp*-негативных пациентов. Значимых различий в динамике симптомов через 12–24 месяца в группах *Hp*-позитивных пациентов после проведенной эрадикационной терапии и без нее не отмечено.

Частота эндоскопических признаков рецидива эрозивного эзофагита через 12–24 месяца была также сопоставима в сравниваемых группах: 7/20 (35,0%) в группе с проведенной эрадикационной терапией и 8/20 (40,0%) без эрадикационной терапии. При этом наименьшая частота рецидивов 4/15 (26,8%) отмечена в группе *Hp*-негативных пациентов. Таким образом, проведение эрадикационной терапии не оказало значимого положительного или негативного влияния на частоту рецидивов у детей с эрозивной формой ГЭРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрадикация *H. pylori* не оказывает значимого протективного или негативного эффекта на течение эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Labenz J. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442–7.
2. Rubenstein J.H., Inadomi J.M., Scheiman J. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:239–245.
3. Sonnenberg A., Dellon E.S., Turner K.O. et al. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter*. 2017;22:e12370.
4. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H., Kim B.C., Kim C.G., Nam B.-H. Effect of *Helicobacter pylori* Infection and Its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2153–2162.

5. Kim N., Lee S.W., Kim J.I., Baik G.H., Kim S.J., Seo G.S., Oh H.J., Kim S.W., Jeong H., Hong S.J. et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Development of Reflux Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Nationwide Multi-Center Prospective Study. *Gut Liver*. 2011;5:437–446.
6. Rodrigues L.Jr., De Faria C.M., Geocze S., Chehter L. Helicobacter pylori eradication does not influence gastroesophageal reflux disease: A prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol*. 2012;49:56–63.
7. Xie T., Cui X.-B., Zheng H., Chen D., He L., Jiang B. Meta-analysis. *Eur J Gastroenterol. Hepatol*. 2013;25:1195–1205.
8. Mitsushige Sugimoto, Masaki Murata, Hitomi Mizuno, Eri Iwata, Naoyoshi Nagata, Takao Itoi, Takashi Kawa Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3007. DOI: 10.3390/jcm9093007.
9. Tan J., Wang Y., Sun X., Cui W., Ge J., Lin L. The Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Development of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med Sci*. 2015;349:364–371.
10. Saad A.M., Choudhary A., Bechtold M.L. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): Meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:129–135.
11. Qian B., Ma S., Shang L., Qian J., Zhang G. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Gastroesophageal Reflux Disease. *Helicobacter*. 2011;16:255–265.
12. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(9):5–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
13. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск; 2006.
14. Moon A. et al. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009.
15. Brazowski J., Nowak A., Szaflarska-Popławska A. Prevalence of Helicobacter pylori infection among children and youth with acid gastroesophageal reflux. *Przegl Lek*. 2006;63(3):128–30.
16. Загорский С.Э., Войтович Т.Н. Клинико-эпидемиологические взаимосвязи рефлюкс-эзофагита и инфекции Helicobacter pylori у детей и подростков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;5:29–33.
17. Клинические рекомендации. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Союз педиатров России. 2016.

REFERENCES

1. Labenz J. et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442–7.
2. Rubenstein J.H., Inadomi J.M., Scheiman J. et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:239–245.
3. Sonnenberg A., Dellon E.S., Turner K.O. et al. The influence of Helicobacter pylori on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter*. 2017;22:e12370.
4. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H., Kim B.C., Kim C.G., Nam B.-H. Effect of Helicobacter pylori Infection and Its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2153–2162.
5. Kim N., Lee S.W., Kim J.I., Baik G.H., Kim S.J., Seo G.S., Oh H.J., Kim S.W., Jeong H., Hong S.J. et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Development of Reflux Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Nationwide Multi-Center Prospective Study. *Gut Liver*. 2011;5:437–446.
6. Rodrigues L.Jr., De Faria C.M., Geocze S., Chehter L. Helicobacter pylori eradication does not influence gastroesophageal reflux disease: A prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol*. 2012;49:56–63.
7. Xie T., Cui X.-B., Zheng H., Chen D., He L., Jiang B. Meta-analysis. *Eur J Gastroenterol. Hepatol*. 2013;25:1195–1205.
8. Mitsushige Sugimoto, Masaki Murata, Hitomi Mizuno, Eri Iwata, Naoyoshi Nagata, Takao Itoi, Takashi Kawa Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis *J Clin Med*. 2020;9(9):3007. DOI: 10.3390/jcm9093007.
9. Tan J., Wang Y., Sun X., Cui W., Ge J., Lin L. The Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Development of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med Sci*. 2015;349:364–371.
10. Saad A.M., Choudhary A., Bechtold M.L. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): Meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:129–135.
11. Qian B., Ma S., Shang L., Qian J., Zhang G. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Gastroesophageal Reflux Disease. *Helicobacter*. 2011;16:255–265.
12. Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoj S.I., Andreev D.N., Maev I.V. Klyuchevye položehniya konsensusa Maastriht VI. [Key provisions of the Maastricht VI consensus]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022;(9):5–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21. (in Russian).

13. Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Rimskij III Konsensus: izbrannye razdely i kommentarii. [Roman III Consensus: Selected Sections and Commentaries]. Posobie dlya vrachej. Vitebsk; 2006. (in Russian).
14. Moon A. et al. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009.
15. Brazowski J., Nowak A., Szaflarska-Popławska A. Prevalence of Helicobacter pylori infection among children and youth with acid gastroesophageal reflux Przegl Lek. 2006;63(3):128–30.
16. Zagorskij S.E. Vojtovich T.N. Kliniko-epidemieskie vzaimosvyazi reflyuks-ezofagita i infekcii Helicobacter pylori u detej i podrostkov. [Clinical and epidemiological relationships between reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in children and adolescents]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya, 2012;5:29–33. (in Russian).
17. Klinicheskie rekomendacii. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezni' u detej. [Gastroesophageal reflux disease in children]. Soyuz pediatrov Rossii. 2016. (in Russian).

УДК 616.323-002.2-053.2-003.96-008.5-007.61+369.011.4
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.82.39.016

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ АДЕНОИДОВ

© Елена Александровна Балакирева, Каис Хасан Мутханна Обаид,
Галина Владимировна Калмыкова, Игорь Владимирович Лютенко,
Иван Дмитриевич Петричко, Абдула Мохаммед Аль-Дураиби,
Елена Витальевна Матвиенко, Ирина Владимировна Кизилова,
Валентина Сергеевна Попова, Алина Игоревна Балакирева

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Контактная информация:

Елена Александровна Балакирева — д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии. E-mail: balakireva@dsu.edu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045> SPIN: 8526-6539

Для цитирования: Балакирева Е.А., Обаид К.Х.М., Калмыкова Г.В., Лютенко И.В., Петричко И.Д., Аль-Дураиби А.М., Матвиенко Е.В., Кизилова И.В., Попова В.С., Балакирева А.И. Оценка качества жизни детей с гипертрофией аденоидов // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 175–180. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.39.016>

Поступила: 28.03.2024

Одобрена: 22.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. Оценка качества жизни детей с гипертрофией аденоидов — значимая многопрофильная проблема современной медицины, оказывающая значительное влияние на качество жизни детей посредством таких явлений, как храп, остановка дыхания во сне, ночные страхи, сон с открытым ртом и т.д., что и обуславливает актуальность нашего исследования. Гипертрофия аденоидов влияет на качество жизни детей не только в отношении сна, но и в других аспектах. **Цель исследования:** анализ качества жизни у детей с гипертрофией аденоидов. **Методы исследования:** мы разработали оригинальный опросник для оценки качества жизни детей. Родители пациентов от 2 до 10 лет, страдающих гипертрофией аденоидов, должны были оценить качество жизни своего ребенка по 10-балльной шкале, где 1 — очень плохое, а 10 — отличное. В основную группу были включены 202 ребенка. В группу сравнения вошел 51 здоровый ребенок, родители которых отвечали на вопросы в поликлинике № 4 г. Белгорода, куда обращались с целью иммунизации и/или допуска в спортивную секцию. Сравнение основной группы и группы контроля проводилось по критерию Стьюдента. Контрольная точка достоверности — $p \leq 0,001$ основных результатов. **Результаты.** Ни один из родителей детей из основной группы не оценил качество жизни своего ребенка на 10 баллов из 10, а более половины (108, 53,5%) оценили качество жизни как низкое или ниже среднего (до 5 баллов из 10). Очень плохое качество жизни (1–2 балла из 10) отмечалось у каждого десятого ребенка (24, 11,9%). В отличие от основной, в группе сравнения оценка в 6 баллов отмечена лишь у одного ребенка, а в подавляющем большинстве случаев (43, 84,3%) выставлены 9–10 баллов. Таким образом, в результате проведенного исследования была получена разница высокой степени достоверности ($p < 0,001$) между основной группой и группой сравнения по критерию Стьюдента, которая свидетельствует о серьезном снижении качества жизни детей с гипертрофией аденоидов, по мнению их родителей.

Ключевые слова: качество жизни, гипертрофия аденоидов, дети

QUALITY LIFE IN CHILDREN WITH ADENOID HYPERTROPHY

© Elena A. Balakireva, Kais H.M. Obaid, Galina V. Kalmykova,
Igor V. Lyutenko, Ivan D. Petrichko, Abdula M. Al-Duraibi,
Elena V. Matvienko, Irina V. Kizilova, Valentina S. Popova, Alina I. Balakireva

Belgorod State National Research University. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information:

Elena Aleksandrovna Balakireva — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics.
E-mail: balakireva@dsu.edu.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045> SPIN: 8526-6539

For citation: Balakireva EA, Obaid KHM, Kalmykova GV, Lyutenko IV, Petrichko ID, Al-Duraibi AM, Matvienko EV, Kizilova IV, Popova VS, Balakireva AI. Quality life in children with adenoid hypertrophy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):175–180.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.39.016>

Received: 28.03.2024

Revised: 22.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. Assessing the quality of life of children with adenoid hypertrophy is a significant multidisciplinary problem of modern medicine that has a significant impact on the quality of life of children through such phenomena as snoring, sleep apnea, night terrors, sleeping with the mouth open, etc., which determines the relevance of our research. Adenoid hypertrophy affects the quality of life of children not only in relation to sleep, but also in other aspects. **Purpose of the study:** analysis of the quality of life in children with adenoid hypertrophy. **Research methods:** we developed an original questionnaire based on principles for assessing the quality of life of children. Parents of patients aged 2 to 10 years suffering from hypertrophy adenoids, were asked to rate their child's quality of life on a 10-point scale, where 1 is very bad, and 10 is excellent. The main group included 202 children. The comparison group included 51 healthy children, whose parents answered questions at clinic No. 4 in Belgorod, where they applied for the purpose of immunization and/or admission to the sports section. Comparison of the main group and the control group was carried out using the Student's test. The significance control point is $p \leq 0.001$ for the main results. **Results.** None of the parents of children from the main group rated their child's quality of life as 10 points out of 10, and more than half (108, 53.5%) rated the quality of life as low or below average (up to 5 points out of 10). A very poor quality of life (1–2 points out of 10) was noted in every tenth child (24, 11.9%). Unlike the main group, in the comparison group a score of 6 points was noted in only one child, and in the vast majority of cases (43, 84.3%) 9–10 points were given. Thus, as a result of the study, a high degree of significance difference ($p < 0.001$) was obtained between the main group and the comparison group according to the Student's test, which indicates a serious decrease quality of life of children with adenoid hypertrophy, according to their parents.

Keywords: quality of life, adenoid hypertrophy, children

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни можно просто определить как область человеческой жизни, которая непосредственно касается данного человека и важна для него [1].

Как правило, для определения уровня качества жизни используется метод анкетирования. Анкеты общего назначения можно использовать при изучении больших групп населения с разнообразными патологиями. Таким образом, можно сравнивать результаты друг с другом, независимо от того, здоровы ли субъекты или страдают какими-либо заболеваниями, или если группы субъектов численно различны. Однако опросники общего назначения не являются полезными инструментами для оценки отдельных изменений, происходящих с каждым конкретным человеком [2].

Оценка качества жизни позволяет уточнять уровень удовлетворенности людей при наличии хронических заболеваний [3]. В исследовании участвовали дети дошкольного возраста с хронической гипертрофией аденоидов. В результате анкетирования родителей данных детей было выявлено резкое снижение качества их жизни, а также выявлены особенности направленности жалоб у детей разных конституциональных типов [4].

Для изучения качества жизни пациентов, страдающих какой-то патологией, в большинстве случаев разрабатываются модифицированные опросники на основе классических, рекомендованных ВОЗ. Например, для оценки качества жизни детей разного возраста используются опросники QUALIN [3, 5].

Хроническая гипертрофия аденоидов, являясь одной из ведущих проблем современной педиатрии, оказывает влияние на соматическое и функциональное развитие ребенка, то есть изменяет качество его жизни [6].

В детской оториноларингологии (ЛОР) гипертрофия аденоидов является одной из самых частых причин обращения к врачу и составляет до 45% ЛОР-патологии. По литературным данным, подавляющее большинство детей дошкольного и младшего школьного возраста страдает гипертрофией аденоидов разной степени выраженности, что, учитывая возрастные анатомо-физиологические характеристики строения дыхательных путей, может оказывать значительное влияние на качество жизни [7].

Достоверно известно, что такие жизнеугрожающие ситуации, как обструктивные апноэ во сне, встречаются у страдающих гипертрофией аденоидов детей значительно чаще, чем в общей популяции — до 27% [4].

Нарушение структуры и механизмов сна, в том числе связанные с гипертрофией аденоидов, могут приводить к таким когнитивным нарушениям, как трудности с обучением, ухудшение памяти, проблемы с логическим мышлением, задержка появления новых навыков, а также к эмоциональным и поведенческим нарушениям, например, к тревогам и депрессии, апатии, раздражительности, навязчивым состояниям, тикам [8].

Гипертрофия аденоидов влияет на качество жизни детей не только в отношении сна, но и в других аспектах: соматическом, нейропсихологическом, косметическом и др. [9]. Например, показано, что отрицательное влияние аденоидных вегетаций

на организм на современном уровне рассматривается не только как источник инфекции, но и как проявление иммунодефицитного состояния и осуществляется тремя путями:

- механическим препятствием, вызванным гипертрофированной глоточной миндалиной;
- нарушением рефлекторных связей;
- наличием инфекции в ткани аденоидов [10].

У большинства детей и подростков с хронической гипертрофией аденоидов выявляются функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции, обозначенные как аденокардиальный рефлекс. У подростков с нарушениями вегетативного статуса степень гипертрофии носоглоточной миндалины имеет прямую корреляцию с вегетососудистыми дистониями [11].

В работах А.В. Быковой и соавт. (2022), У.Б. Мухитдиновой и соавт. (2017) показана тесная взаимосвязь гипертрофии аденоидов и среднего отита, приводящая к еще большему снижению качества жизни детей [12, 13].

В литературе нам встретилось несколько исследований, посвященных изучению качества жизни пациентов с гипертрофией аденоидов [1]. В работе Д.И. Столярова [14], используя стандартизированный опросник «SF-36 HEALTH STATUS SURVEY», изучались физический и психологический компоненты оценки качества жизни пациентов с гипертрофией аденоидов. Показано, что степень гипертрофии носоглоточной миндалины не оказывает существенного влияния на количественные показатели физического компонента здоровья детей. Однако гипертрофии аденоидов приводят к снижению показателей психического компонента и прогрессированию ухудшения качества жизни с возрастом.

В статье И.А. Жмакиной и соавт. (2017), используя опросник «Pediatric Quality of Life Inventory», оценивались физическое развитие, адаптационные ресурсы и напряжение вегетативной регуляции пациентов с гипертрофией аденоидов. Физическое развитие детей младшего школьного возраста с патологией аденонозиллярной системы рассматривается и в статье Г. Тастановой и соавт. [15].

Гипертрофия аденоидов, осложненная патологией среднего уха, может приводить к серьезным психоэмоциональным проблемам, изменениям в формировании речи и, соответственно, снижению качества жизни и результатов обучения [16]. Заболевание оказывает влияние на формирование лицевого скелета (аденоидный габитус), нарушение прикуса [17].

Таким образом, гипертрофия аденоидов — значимая многопрофильная проблема современной медицины, оказывающая значительное влияние на качество жизни детей, что и обуславливает актуальность нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — анализ качества жизни у детей с гипертрофией аденоидов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Мы разработали оригинальный опросник для оценки качества жизни детей. В числе прочих вопросов родители пациентов, страдающих гипертрофией аденоидов, должны были оценить качество жизни своего ребенка по 10-балльной шкале, где 1 — очень плохое, а 10 — отличное.

Критерии включения: детский возраст 2–10 лет, отсутствие других хронических заболеваний, которые могли бы повлиять на качество жизни пациента.

Критерии исключения: другие возрастные группы, наличие хронических заболеваний.

В основную группу были включены 202 ребенка: 128 мальчиков и 74 девочки (М:Ж — 1,7:1). Все дети находились на лечении в ДОКБ г. Белгорода по поводу гипертрофии аденоидов.

В группу сравнения вошел 51 здоровый ребенок, родители которых отвечали на вопросы в поликлинике № 4 г. Белгорода, куда обращались с целью иммунизации и/или допуска в спортивную секцию.

Сравнение основной группы и группы сравнения проводилось по критерию Стьюдента. Контрольная точка достоверности — $p \leq 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мнение родителей о качестве жизни у детей в основной группе и группе сравнения представлены в табл. 1.

Таким образом, ни один из родителей детей из основной группы не оценил качество жизни своего ребенка на 10 баллов из 10, а более половины (108, 53,5%) оценили качество жизни как низкое или ниже среднего (до 5 баллов из 10). Очень плохое качество жизни (1–2 балла из 10) отмечалось у каждого десятого ребенка (24, 11,9%). В отличие от основной, в группе сравнения оценка в 6 баллов отмечена лишь у одного ребенка, а в подавляющем большинстве случаев (43, 84,3%) выставлены 9–10 баллов.

Как видно из рис. 1, хорошее качество жизни (8–9 баллов) констатировали родители только 43 детей (21,3%). Остальные респонденты отметили значительное снижение качества жизни, в преобладающем большинстве случаев напрямую связанное с гипертрофией аденоидов (159, 78,7%), в отличие от контрольной группы.

Для наглядности мы ранжировали на рис. 2 балльную оценку на три вида качества жизни: плохое — 1–4 балла, среднее — 5–7 баллов и хорошее 8–10 баллов.

Как видно из рис. 2, в основной группе качество жизни детей страдало значительно по сравнению

Таблица 1. Балльная оценка качества жизни детей, страдающих гипертрофией аденоидов и здоровых детей

Table 1. Quality of life scores for children with adenoid hypertrophy and healthy children

Баллы / Points	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Основная группа / Main group	14	10	16	25	43	26	25	26	17	0
Группа сравнения / Comparison group	0	0	0	0	0	1	3	4	16	27

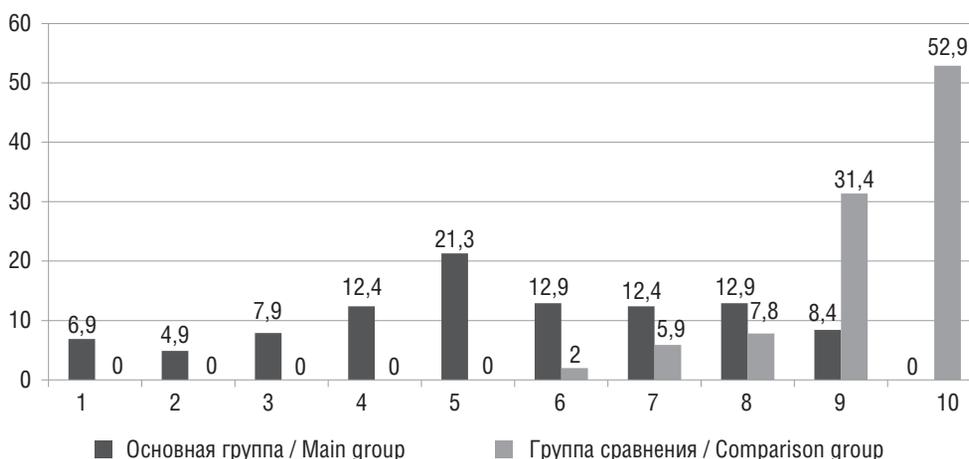


Рис. 1. Процентная оценка качества жизни детей из основной группы и группы сравнения по 10-балльной шкале

Fig. 1. Percentage assessment of the quality of life of children from the main group and comparison group on a 10-point scale

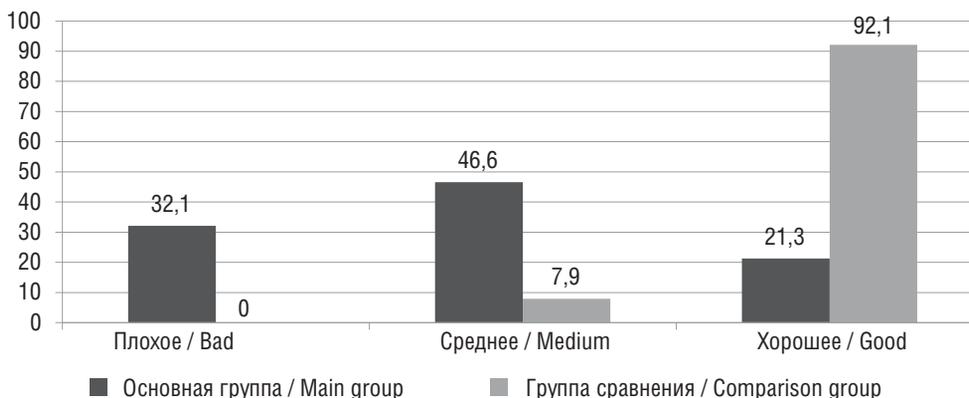


Рис. 2. Распределение полученных данных на 3 уровня качества жизни

Fig. 2. Distribution of the obtained data into 3 levels of quality of life

с группой сравнения с высокой степенью достоверности — $p < 0,001$ по критерию Стьюдента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования была получена разница высокой степени достоверности ($p < 0,001$) между основной группой и группой сравнения по критерию Стьюдента, которая свидетельствует о серьезном снижении качества жизни детей с гипертрофией аденоидов, по мнению их родителей. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки новых методов ранней диагностики,

лечения и ранжирования показаний к консервативному и оперативному лечению гипертрофии аденоидов у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие анкетированных на публикацию данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. The authors received written consent from the respondents to publish the data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жмакин И.А., Алексеева Ю.А., Денисова Е.В., Шевцов В.П., Рыбакова М.В. Качество жизни и показатели адаптации у детей с патологией глоточной миндалины. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:183.
2. Деньгина А.В., Батурин В.А. Этиология, патогенез и лечение хронического аденоидита. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):27–32.
3. Пискунова А.С. Современные возможности терапии аденоидных вегетаций в педиатрической практике. *Практика педиатра*. 2019;2:24–27.
4. Жунусова Г.С. Синдром диссомнии. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;4:139–142.
5. Черников В.В. Разработка русской версии опросника QUALIN для изучения качества жизни детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(1):14–19.
6. Ференс Ю.С. Нарушения сна у детей в возрасте от 14 до 17 лет. *Современные инновации*. 2016;10(12):14–15.
7. Крюкова Д.А., Белошангин А.С. Аденомотомия и ее влияние на функциональное состояние иммунной и эндокринной систем. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017;2(2):117–125.
8. Venevtseva Y.L., Melnikov A.K., Putilin L.V. Psychosocial factors influencing the dynamics and sleep quality in medical students. *Zhurnal Nevrol. i Psikiatrii Im. SS Korsakova*. 2021;121(4):70–76. DOI: 10.17116/jnevro202112104170.
9. Xu Z., Wu Y., Tai J. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *J. Otolaryngol. Neck*

Surg. 2020;49(1):1–7. DOI: 10.1186/s40463-020-0404-1.

10. Cvejic E., Huang S., Vollmer-Conna U. Can you snooze your way to an 'A'? Exploring the complex relationship between sleep, autonomic activity, wellbeing and performance in medical students. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry*. 2018;52(1):39–46. DOI: 10.1177/0004867417716543.
11. Пчелина П.В. Сон у детей: от физиологии к патологии. *Медицинский совет*. 2017;9:97–102.
12. Дроздова М.В., Рязанцев С.В., Быкова А.В. Новые возможности терапии экссудативного среднего отита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):65–71. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-65-71.
13. Мухитдинов У.Б., Усманхаджаев А.А. Оценка анатомических структур при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО) в диагностическом аспекте. *Современные научные исследования и разработки*. 2017;2 (1):172–175.
14. Столяров Д.И. Оценка влияния хронического персистирующего аденоидита на качество жизни детей. *Российская оториноларингология*. 2008; 2: 72–76.
15. Тастанова Г.Е., Ходжанов Ш.К., Абдусаматова И.И. Показатели физического развития детей младшего школьного возраста с патологией аденонозиллярной системы. *Stomatologiya*. 2021;2(83):104–108. DOI: 10.34920/2091-5845-2021-63
16. Калашникова С.А. Психологические основания неадаптивной социализации детей с ограниченными возможностями здоровья. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;7–3(49):144–146.
17. Абилова Ф.А. Влияние на клиническое течение аденоидных вегетаций анатомического расположения глоточной миндалины. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;1(1):111–114.

REFERENCES

1. Zhmakin I.A., Alekseeva Yu.A., Denisova E.V., Shekhovtsov V.P., Rybakova M.V. Kachestvo zhizni i pokazateli adaptatsii u detey s patologiyey glotochnoy mindaliny. [Quality of life and adaptation indicators in children with pharyngeal tonsil pathology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;5:183. (in Russian).
2. Den'gina A.V., Baturin V.A. Etiologiya, patogenez i lechenie khronicheskogo adenoidita. [Etiology, pathogenesis and treatment of chronic adenoiditis]. *Vestnik mladogo uchenogo*. 2022;11(1):27–32. (in Russian).
3. Piskunova A.S. Sovremennye vozmozhnosti terapii adenoidnykh vegetatsiy v pediatricheskoy praktike. [Modern possibilities of therapy of adenoid vegetations in pediatric practice]. *Praktika pediatera*. 2019;2:24–27. (in Russian).

4. Zhunusova G.S. Sindrom dissomnii. [Dyssomnia syndrome]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2016;4:139–142. (in Russian).
5. Chernikov V.V. Razrabotka russkoy versii oprosnika QUALIN dlya izucheniya kachestva zhizni detey rannego vozrasta. [Development of the Russian version of the QUALIN questionnaire to study the quality of life of young children]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2009; 8(1):14–19. (in Russian).
6. Ferens Yu.S. Narusheniya sna u detey v vozraste ot 14 do 17 let. [Sleep disorders in children aged 14 to 17 years old]. Sovremennyye innovatsii. 2016;10(12):14–15. (in Russian).
7. Kryukova D.A., Beloshangin A.S. Adenotomiya i ee vliyanie na funktsional'noe sostoyanie immunnoy i endokrinnoy sistem. [Adenotomy and its effect on the functional state of the immune and endocrine systems]. Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2017;2(2):117–125. (in Russian).
8. Venevtseva Y.L., Melnikov A.K., Putilin L.V. Psychosocial factors influencing the dynamics and sleep quality in medical students. Zhurnal Nevrol. i Psikiatrii Im. SS Korsakova. 2021;121(4):70–76. DOI: 10.17116/jnevro202112104170.
9. Xu Z., Wu Y., Tai J. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. J. Otolaryngol. Neck Surg. 2020;49(1):1–7. DOI: 10.1186/s40463-020-0404-1.
10. Cvejic E., Huang S., Vollmer-Conna U. Can you snooze your way to an 'A'? Exploring the complex relationship between sleep, autonomic activity, wellbeing and performance in medical students. Aust. New Zeal. J. Psychiatry. 2018;52(1):39–46. DOI: 10.1177/0004867417716543.
11. Pchelina P.V. Son u detey: ot fiziologii k patologii. [Sleep in children: from physiology to pathology]. Meditsinskiy sovet. 2017;9:97–102. (in Russian).
12. Drozdova M.V., Ryazantsev S.V., Bykova A.V. Novye vozmozhnosti terapii eksudativnogo srednego otita u detey. [New possibilities of therapy of exudative otitis media in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022;17(2):65–71. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-65-71. (in Russian).
13. Mukhitdinov U.B., Usmankhadzhaev A.A. Otsenka anatomicheskikh struktur pri khronicheskom gnoynom srednim otite (KhGSO) v diagnosticheskom aspekte. [Evaluation of anatomic structures in chronic suppurative middle otitis media (CSMO) in diagnostic aspect]. Sovremennyye nauchnye issledovaniya i razrabotki. 2017;2(1):172–175. (in Russian).
14. Stolyarov D.I. Otsenka vliyaniya khronicheskogo persistiruyushchego adenoidita na kachestvo zhizni detey. [Assessing the impact of chronic persistent adenoiditis on children's quality of life]. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2008;2:72–76. (in Russian).
15. Tastanova G.E., Khodzhanov Sh.K., Abdusamatova I.I. Pokazateli fizicheskogo razvitiya detey mladshego shkol'nogo vozrasta s patologiyey adenotonzilyarnoy sistemy. [Indicators of physical development of primary school children with pathology of adenotonsillar system]. Stomatologiya. 2021;2(83):104–108. DOI: 10.34920/2091-5845-2021-63. (in Russian).
16. Kalashnikova S.A. Psikhologicheskie osnovaniya neadaptivnoy sotsializatsii detey s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya. [Psychological bases of maladaptive socialization of children with disabilities]. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2016;7–3(49):144–146. (in Russian).
17. Abilova F.A. Vliyanie na klinicheskoe techenie adenoidnykh vegetatsiy anatomicheskogo raspolozheniya glotochnoy mindaliny. [Influence of the anatomic location of the pharyngeal tonsil on the clinical course of adenoid vegetations]. Visnik problem biologii i meditsini. 2016;1(1):111–114. (in Russian).

УДК 369.011.4+616.248-053.2-083.2-056.3+616-071.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.86.18.017

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

© Белла Одиссеевна Мацукатова, Сима Фериковна Мусоян,
Иван Сергеевич Самольго, Марина Андреевна Манина,
Рита Рафгатовна Кильдиярова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контактная информация:

Белла Одиссеевна Мацукатова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова. E-mail: matsukatova_b_o@staff.sechenov.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-6548>
AuthorID: 567994

Для цитирования: Мацукатова Б.О., Мусоян С.Ф., Самольго И.С., Манина М.А., Кильдиярова Р.Р. Качество жизни детей раннего возраста с пищевой аллергией // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 181–186. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.18.017>

Поступила: 21.03.2024

Одобрена: 29.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. Пищевая аллергия у детей является серьезной проблемой для здоровья. Достаточно часто родители недооценивают ее, что может приводить к исключению некоторых важных продуктов питания и, соответственно, снижению качества жизни. Пищевая аллергия приводит также к стрессовым ситуациям, беспокойству и депрессии у родителей, влияя на качество жизни всех членов семьи. **Целью исследования** стало изучение качества жизни у детей с пищевой аллергией и их родителей. **Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное обсервационное исследование по комплексной оценке качества жизни пациентов с верифицированной пищевой аллергией. Была разработана электронная онлайн-анкета, содержащая вопросы из адаптированного и валидизированного опросника FAQLQ-PF. Анкетирование выполнено у родителей детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (n=45) с подтвержденной пищевой аллергией. **Результаты.** Средний возраст детей составил 3,14 года, среди них 25 (44,4%) мальчиков и 20 (55,6%) девочек. Большинство родителей/законных представителей (67%) оценивали свое собственное общее состояние здоровья и здоровье детей как хорошее или удовлетворительное. Несмотря на это, у родителей наблюдалась значительная степень обеспокоенности из-за наличия пищевой аллергии у их детей, а также наблюдались стрессовые ситуации (69%). Родители были недовольны диетическими ограничениями у детей в 9,6% случаев. При этом дети боялись пробовать незнакомую им пищу и испытывали по данному поводу стресс (16,7%). При пищевой аллергии наблюдались социальные ограничения (19,5%), такие как участие в совместных посещениях семейных мест отдыха, включая вечеринки и фуд-корты торговых центров, дошкольных мероприятиях, включающих совместный прием пищи (36,6%). По сравнению со своими сверстниками пациенты были достоверно беспокойными (13,4%), осторожными (25%) и менее общительными (6,6%). **Заключение.** Качество жизни детей с пищевой аллергией низкое не только из-за клинических проявлений заболевания, но и ввиду ограничительных мероприятий, связанных с исключением продуктов питания в рационе и снижения социальной активности.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, качество жизни, опросник, ранний возраст

QUALITY OF LIFE IN YOUNG CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

© Bella O. Matsukatova, Sima F. Musoyan, Ivan S. Samolygo,
Marina A. Manina, Rita R. Kildiyarova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 8 building 2 Trubetskaya str.,
Moscow 119991, Russian Federation

Contact information:

Bella O. Matsukatova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov. E-mail: matsukatova_b_o@staff.sechenov.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-6548> AuthorID: 567994

For citation: Matsukatova BO, Musoyan SF, Samolygo IS, Manina MA, Kildiyarova RR. Quality of life in young children with food allergy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):181–186. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.18.017>

Received: 21.03.2024

Revised: 29.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. Food allergy is a serious health problem in children. Quite often, parents underestimate it. Sometimes it leads to the exclusion of some important foods. Food allergy also causes stress, anxiety and even depression in parents and reduces the family's quality of life. The adapted and validated FAQLQ-PF questionnaire has been used in our comprehensive study of the quality of life in young children with food allergy.

Aims the purpose of our study is to rate the quality of life of children with food allergy. **Materials and methods.** A prospective cohort observational study was conducted. An online electronic questionnaire was developed containing questions from the FAQLQ-PF questionnaire for parents of children aged 0–5 years with confirmed food allergy. **Results.** We obtained 45 questionnaires. The average age of the children was 3.14 years, among them 25 (44.4%) boys and 20 (55.6%) girls. Most parents/legal guardians rated their own general health, their children's health, as good or fair. 67% of respondents had a significant degree of concern and 69% stress due to the presence of food allergy in their children. 69% of parents were dissatisfied with dietary restrictions for children, and this factor was significant for 9.6% of respondents. 16.7% of children were afraid to try new food unfamiliar to them and experienced stress about this. Children with food allergy were significantly dissatisfied with their social restrictions in 19.5%, compared with their peers, they were more restless (13.4%), cautious (25%) and even less sociable (6.6%). **Conclusions.** The quality of life of children with food allergy is low not only due to the clinical manifestations of the disease, but also due to restrictive measures associated with the exclusion of food from the diet and reduced social activity.

Keywords: food allergy, children, quality of life, questionnaire, early age

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой реакцию гиперчувствительности на пищу, проявляющуюся разнообразными аллергическими симптомами. Распространенность пищевой аллергии резко возросла, и некоторые называют ее «новой эпидемией». Последние исследования [1] показывают, что с 2007 г. распространенность увеличилась почти на 50%. По оценкам, около 15 миллионов человек в США, включая этническое население, страдают пищевой аллергией [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПА встречаются в среднем у 2,5% населения [3]. Среди детей раннего возраста ПА распространена у 6–8%, у подростков — в 2–4% [4].

Пищевая аллергия у детей является серьезной проблемой для здоровья. Клинические проявления ПА и необходимость соблюдения строгой ограничительной диеты приводят к нарушению качества жизни как самих детей, так и всей семьи.

Было предпринято несколько попыток создания чувствительного и валидного инструмента для оценки качества жизни детей с ПА и их семей. Опросники по изучению качества жизни представляют собой многомерные анкеты с точки зрения пациента или лица, осуществляющего уход, которые оценивают физические, психологические и социальные аспекты [5]. Осознание риска тяжелых аллергических реакций, включая редкие случаи летальной анафилаксии, приводит к тревоге и стрессу среди пациентов с ПА и лиц, осуществляющих уход за ними [6].

V.L. Cohen и соавт. в 2004 г. разработали предварительную анкету с 17 вопросами по выявлению тревожности родителей по поводу ПА у их детей [7]. При анализе 352 анкет была определена высо-

кая валидность анкеты (α -коэффициент Кронбаха равен 0,95).

В другом исследовании 221 родителю детей с ПА в возрасте от 0 до 18 лет было предложено заполнить анкету FAPQ, содержащую 18 вопросов, связанных с диагнозом и течением пищевой аллергии у их ребенка [8].

Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) определила данный опросник как предпочтительный инструмент для оценки качества жизни пациентов с ПА в возрасте от 0 до 8 лет [9]. Он представляет собой родительскую форму анкеты качества жизни по пищевой аллергии у детей в возрасте 0–12 лет, то есть предполагает расспрос законных представителей пациентов. Особенностью данной анкеты является ее высокая чувствительность в оценке качества жизни и родительского восприятия заболевания у их детей.

Изучение качества жизни детей при пищевой аллергии и их родителей является актуальным вопросом. Что определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить качество жизни детей с пищевой аллергией и их семьи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования нами была разработана электронная онлайн-анкета, содержащая вопросы из опросника FAQLQ-PF для родителей детей в возрасте 0–5 лет. Вопросы из опросника были переведены с английского на русский язык.

В проведенном нами исследовании анкета включала 47 вопросов. 44 вопроса из 47 касались

качества жизни и психологического состояния детей, уровня тревожности родителей, социальной жизни семьи. В анкете рассматривались вопросы общего здоровья детей, а также их родителей/законных представителей. Три вопроса включали демографические данные пациентов: пол, возраст, дата рождения. Сбор данных проводился с октября 2023 по декабрь 2023 г. в амбулаторно-профилактических учреждениях г. Москвы.

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное обсервационное исследование. Оно было полностью анонимное. Предварительно родители/законные представители давали свое информированное согласие на его проведение.

Критериями включения были:

- наличие информированного согласия;
- возраст детей от 0 до 5 лет включительно на момент опроса;
- подтвержденный диагноз пищевой аллергии у детей.

Критериями исключения были:

- отсутствие информированного согласия;
- дети старше 5 лет на момент опроса;
- отсутствие диагноза пищевой аллергии у детей.

Нами были также исключены те анкеты в анализе, где родители не внесли всю необходимую информацию.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось по одобрению Локального этического комитета (протокол № 16-23 от 14.09.2021 г.), все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Excel 2021 г. (разработчик Microsoft, США) и StatTech v.2.1.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности в опросе приняли участие 49 родителей/законных представителей детей с верифицированным диагнозом пищевой аллергии. В исследование были включены данные 45 анкет. Заметим: диагностика ПА затруднительна. Использование некоторых методов диагностики, таких как компонентная диагностика и тест на активацию базофилов, ограничено, а в последнем не хватает стандартизации [10].

Группы исследуемых детей существенно не различались по полу: 25 (44,4%) мальчиков и 20 (55,6%) девочек. Средний возраст детей составил 3,14 года (минимум 6 месяцев, максимум 5 лет).

Изучение качества жизни традиционно проводится с помощью анкетирования. В настоящее время в России используется русскоязычная версия специального опросника The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) по оценке качества жизни членов семьи ребенка с ПА (ИВС-ПА — индекс влияния на членов семьи больного ПА) [11]. По результатам исследования 2015 г. психометрических свойств опросника продемонстрирован средний уровень внутреннего постоянства (α -коэффициент Кронбаха от 0,72 до 0,83). Несмотря на удовлетворительную надежность этого опросника, исследователи используют ИВС-ПА в оценке качества жизни членов семьи детей, страдающих ПА [12].

В нашем исследовании был использован адаптированный и валидизированный опросник FAQLQ-PF [13]. Число вопросов в опроснике FAQLQ-PF варьирует в зависимости от возраста детей: 14 пунктов (0–3 года), 25 пунктов (4–6 лет) или 30 пунктов (7–12 лет) со шкалой ответов от 0 (минимальное нарушение качества жизни) до 6 (максимальное ухудшение качества жизни).

В настоящее время не существует определенного метода лечения, позволяющего вызвать естественную переносимость пищи на протяжении всей жизни и вылечить пищевую аллергию. Доступные методы лечения направлены только на уменьшение частоты возникновения анафилаксии, позволяя ребенку переносить небольшое количество вредной пищи, обычно съеденной случайно. Новые данные подтверждают более раннее начало введения аллергенной пищи младенцам для снижения частоты пищевой аллергии. При стандартизации и широком внедрении это может привести к снижению распространенности пищевой аллергии [14, 15].

Родители/законные представители свое собственное общее состояние здоровья как отличное оценивали в 8% случаев, хорошее — в 72% и плохое — в 20%. В то же время общее состояние своих детей они описывали как хорошее в 74%, удовлетворительное — в 20% и плохое в 6% случаев. Получены достоверные различия ($p < 0,001$) в оценке общего состояния здоровья между законными представителями и детьми. При этом большинство респондентов отметили значительную степень беспокойства по поводу физического здоровья своих детей (67%) и каждый второй — по поводу наличия ПА. Напротив, наличие ПА у ребенка вызывает 69% стресса у самих респондентов и в 10% — у всей семьи.

Уровень тревожности родителей детей с ПА был умеренным. Больше всего родителей беспокоило, что их ребенок может случайно проглотить пищу, которая может стать триггером для развития аллергии или перенести тяжелую аллергическую реакцию: 43,3 и 40,4% опрошенных соответственно.

У большинства детей присутствовало недовольство диетическими ограничениями, однако значительным этот фактор был для 9,6% опрошенных. Дети также боялись пробовать незнакомую им пищу и испытывали по этому поводу стресс (16,7%). Родители отмечали недостаток разнообразия в питании у детей из-за ПА.

Достаточно часто родители недооценивают пищевую аллергию, что иногда приводит к исключению некоторых важных продуктов питания. Это также вызывает стресс, беспокойство и даже депрессию у родителей и влияет на качество жизни семьи. Современные диагностические тесты полезны при интерпретации в контексте истории болезни, но перекрестная чувствительность и невозможность предсказать тяжесть аллергических реакций остаются основной проблемой.

Анализ социальной жизни семей показал, что наличие ПА у детей не ограничило (27%) или ограничило незначительно (35%) принятые для семьи виды деятельности (посещение общественных мест питания, мест отдыха, дошкольных учреждений, детских клубов и т.д.). Походы в рестораны, фудкорты, а также места отдыха для всей семьи стали невозможными для части опрошенных. Кроме того, дети с ПА ограничены в совместных активностях со своими сверстниками, таких как участие в семейных вечеринках, дошкольных мероприятиях, включающих совместный прием пищи. Таким образом, сами дети с ПА были значительно недовольны своими социальными ограничениями по сравнению со своими сверстниками, были более беспокойными (в 13,4%), осторожными (в 25%) и даже менее общительными (в 6,6%).

Мы установили также, что в среднем из-за наличия ПА детям приходится ограничивать от 2 до 6 видов продуктов питания (0–2 продукта — 40,9%; 3–6 продуктов — 31,8%). Более половины опрошенных родителей испытывают надежду, что в будущем их ребенок полностью вылечится от ПА и ее симптомов. Большинство детей сами желают, чтобы у них полностью исчезли клинические проявления ПА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, качество жизни детей при пищевой аллергии снижается не столько из-за клинических проявлений заболевания, сколько от ограничительных мероприятий, связанных с исключением продуктов питания в рационе и снижением социальной активности.

Большинство родителей оценивали свое собственное общее состояние здоровья и здоровье детей как хорошее или удовлетворительное. Но значительная степень беспокойства по поводу наличия пищевой аллергии у их детей приводила к стрессовой ситуации в семье. Почти все родители

были недовольны диетическими ограничениями у детей. Однако данный фактор для них был значим реже, чем при опросе детей. Дети же боялись пробовать незнакомую им пищу и также испытывали по данному поводу стресс. При пищевой аллергии для семьи имелись социальные ограничения в участии посещений мест отдыха, а также дошкольных и школьных мероприятий, включающих совместный прием пищи. По сравнению со своими сверстниками пациенты были достоверно беспокойными, осторожными и менее общительными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие анкетированных на публикацию данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. The authors received written consent from the respondents to publish the data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tedner S.G., Asarjoo A., Thulin H. et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults—A review. *J Intern Med.* 2022;291(3):283–302. DOI: 10.1111/joim.13422.
2. Gupta R.S., Springston E.E., Warrier M.R. et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):e9–17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204.
3. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. 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):1008–25. DOI: 10.1111/all.12429.
4. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. М.; 2021.
 5. Dunn Galvin A., McMahon S., Ponsonby A.L. et al. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy*. 2018;73:560–8. DOI: 10.1111/all.13330.
 6. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M. et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1333–41. DOI: 10.1111/cea.12211.
 7. Cohen B.L., Noone S., Muñoz-Furlong A. et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1159–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.007.
 8. Lebovidge J.S., Stone K.D., Twarog F.J. et al. Development of a preliminary questionnaire to assess parental response to children's food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):472–7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60916-7.
 9. Muraro A., Dubois A.E., Dunn Galvin A. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy*. 2014;69:845–53. DOI: 10.1111/all.12405.
 10. Santos A.F., Alpan O., Hoffmann H.J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420–32. DOI: 10.1111/all.14747.
 11. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В. и др. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(6):651–6. DOI: 10.15690/pf.v12i6.1488.
 12. Федотова М.М., Наумов З.А., Прокопьева В.Д. и др. Медико-социальная оценка качества жизни семьи с ребенком, страдающим пищевой аллергией. *Вопросы питания*. 2023;92(6):54–63. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-54-63.
 13. Dunn Galvin A., de Blok Flokstra B.M., Burks A.W. et al. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0–12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):977–86. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02978.x.
 14. Halken S., Muraro A., de Silva D. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–58. DOI: 10.1111/pai.13496.
 15. Elghoudi A., Narchi H. Food allergy in children—the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr*. 2022;11(3):253–69. DOI: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.

REFERENCES

1. Tedner S.G., Asarnoj A., Thulin H. et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults—A review. *J Intern Med*. 2022;291(3):283–302. DOI: 10.1111/joim.13422.
2. Gupta R.S., Springston E.E., Warrier M.R. et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9–17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204.
3. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. 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):1008–25. DOI: 10.1111/all.12429.
4. Клинические рекомендации. ПИШЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. [Food allergies]. Союз педиатров России. Москва; 2021. (in Russian).
5. Dunn Galvin A., McMahon S., Ponsonby A.L. et al. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy*. 2018;73:560–8. DOI: 10.1111/all.13330.
6. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M. et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1333–41. DOI: 10.1111/cea.12211.
7. Cohen B.L., Noone S., Muñoz-Furlong A. et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1159–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.007.
8. Lebovidge J.S., Stone K.D., Twarog F.J. et al. Development of a preliminary questionnaire to assess parental response to children's food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):472–7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60916-7.
9. Muraro A., Dubois A.E., Dunn Galvin A. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy*. 2014;69:845–53. DOI: 10.1111/all.12405.
10. Santos A.F., Alpan O., Hoffmann H.J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420–32. DOI: 10.1111/all.14747.
11. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов

- sem'i rebenka s pishchevoy allergiyey: pervyye rezul'taty. [Linguistic Ratification and Evaluation of Psychometric Properties of the Specialized FLIP Questionnaire in Russian for Assessing Quality of Life of a Food-Allergic Child's Family Members The First Results]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(6):651–656. DOI: 10.15690/pf.v12i6.1488. (in Russian).
12. Fedotova M.M., Naumov Z.A., Prokop'eva V.D. i dr. Mediko-social'naja ocenka kachestva zhizni sem'i s rebenkom, stradajushhim pishhevoj allergiej. [Medical and social assessment of the quality of life of a family with a child suffering from food allergies]. *Voprosy pitaniya*. 2023; 92(6):54–63. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-54-63. (in Russian).
 13. Dunn Galvin A., de Blok Flokstra B.M., Burks A.W. et al. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0–12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):977–86. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02978.x.
 14. Halken S., Muraro A., de Silva D. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–58. DOI: 10.1111/pai.13496.
 15. Elghoudi A., Narchi H. Food allergy in children-the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr*. 2022;11(3):253–69. DOI: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.

УДК 616-002.5-053.2-084:615.28
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.88.83.018

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ВОПРОСЫ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Игорь Алексеевич Глушаков^{1, 2}, Марина Эдуардовна Лозовская¹,
Михаил Григорьевич Гуткин², Елена Борисовна Васильева¹,
Ирина Анатольевна Томилова², Галина Владимировна Корф²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3. 197343, г. Санкт-Петербург,
ул. Студенческая, 16, лит. А

Контактная информация:

Марина Эдуардовна Лозовская — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

Для цитирования: Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Гуткин М.Г., Васильева Е.Б., Томилова И.А., Корф Г.В. Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 187–194. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

Поступила: 15.02.2024

Одобрена: 11.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Одним из путей снижения заболеваемости туберкулезом (ТБ) в мире считается превентивная химиотерапия (ПХТ) латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Ряд вопросов ПХТ у детей до сих пор не решен, в том числе об эффективности предупреждения активной формы туберкулеза с учетом возможных побочных эффектов. Целью исследования было оценить эффективность курса ПХТ у детей с латентной туберкулезной инфекцией на основе общепринятого основного критерия (отсутствие заболевания в течение двух лет) и дополнительных (динамика пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), переносимость лечения и завершенность курса). На базе Противотуберкулезного диспансера № 3 г. Санкт-Петербурга проанализирована когорта детей в возрасте от 0 до 17 лет: 150 человек, взятых на диспансерное наблюдение по VI А группе (измененная чувствительность к туберкулезным аллергенам по пробе с АТР или Манту). Всем детям было проведено фтизиатрическое обследование. 134 ребенка подлежали превентивной химиотерапии (положительная проба с АТР), от которой родители 34 детей отказались. Дети были разделены на три группы: I группа (55 человек): дети, не имеющие семейного контакта с больным ТБ; II группа (45 человек): дети из контакта с больным ТБ (дети I и II групп получили ПХТ) и III группа: 34 ребенка не получили ПХТ (отказ). В результате сопоставления трех групп получены достоверные данные об эффективности ПХТ по критериям предотвращения заболевания и снижения результатов пробы с АТР. Ни в одном случае не возникло нежелательных явлений, требовавших отмены препаратов, что позволило достигнуть высоких показателей завершенности курсов превентивной химиотерапии. Сделан вывод о необходимости профилактической работы с отказывающимися родителями для формирования их приверженности к профилактическому лечению.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, дети, подростки, превентивное лечение

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: PREVENTIVE TREATMENT ISSUES

© Igor A. Glushakov^{1, 2}, Marina E. Lozovskaya¹, Mikhail G. Gutkin²,
Elena B. Vasilyeva¹, Irina A. Tomilova², Galina V. Korf²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Interdistrict Petrograd-Primorsky Anti-tuberculosis dispensary No. 3. 16 lit. A Studencheskaya str., Saint Petersburg 197343 Russian Federation

Contact information:

Marina E. Lozovskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology.
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

For citation: Glushakov IA, Lozovskaya ME, Gutkin MG, Vasilyeva EB, Tomilova IA, Korf GV. Latent tuberculosis infection in children and adolescents: preventive treatment issues. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):187–194. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

Received: 15.02.2024

Revised: 11.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Preventive chemotherapy (PCT) for latent tuberculosis infection (LTBI) is considered one of the ways to reduce the incidence of tuberculosis (TB) in the world. A number of issues of PCT in children have not yet been fully resolved, including the effectiveness of preventing the active form of tuberculosis, taking into account possible side effects. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of a course of PCT in children with latent tuberculosis infection based on the generally accepted main criterion (absence of disease for 2 years) and additional ones (dynamics of a test with the recombinant tuberculosis allergen (ATR), treatment tolerance and course completion). On the basis of the Anti-tuberculosis dispensary No. 3 in St. Petersburg, a cohort of children aged 0–17 years was analyzed — 150 people, taken for dispensary observation in group VI A (altered sensitivity to tuberculosis allergens according to the ATR or Mantoux test). All children underwent phthisiatric examination; 134 children were subject to preventive chemotherapy (positive ATR test), which the parents of 34 children refused. The children were divided into three groups: I group (55 people) children who do not have family contact with a TB patient; II group (45 people) — children in contact with a TB patient (children of the first and second groups received PCT) and children of the third group — 34 children did not receive PCT (refusal). As a result of comparison of the three groups, reliable data were obtained on the effectiveness of PCT according to the criteria of preventing the disease and reducing the results of the ATR test. In no case did any adverse events requiring drug discontinuation occur, which made it possible to achieve high rates of completion of preventive chemotherapy courses. The conclusion is made about the need for preventive work with refusing parents to form their adherence to preventive treatment.

Keywords: *latent tuberculosis infection; children; teenagers; preventive treatment*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в современных условиях приоритетным направлением по сокращению туберкулеза (ТБ) является профилактика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [1]. Эксперты ВОЗ считают, что без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах [2, 3].

Латентная туберкулезная инфекция — состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [4]. В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики ЛТИ и ТБ, а также определения показаний к превентивному лечению детей используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест), содержащая антигены МБТ: ESAT-6 и CFP-10. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза [5–8]. Так, по данным Е.М. Богородской и соавт., среди детей, заболевших в г. Москве в 2021 г. в возрасте 8–17 лет, 33 из 43 (76,7%) выявлены с помощью скрининга иммунологическими тестами до появления клинических проявлений болезни (по результатам внутрикожной пробы с АТР) [9].

Дети в силу анатомо-физиологических особенностей наиболее чувствительны к туберкулезной инфекции и имеют высокий риск развития заболевания, особенно при наличии коморбидной патологии [10–12].

Согласно Клиническим рекомендациям, существующим в Российской Федерации, детям с ЛТИ рекомендуется проведение профилактического лечения противотуберкулезными препаратами: превентивная химиотерапия (ПХТ) [4]. Традиционно эффективность превентивной терапии оценивается по основному критерию — отсутствию заболевания туберкулезом в течение двух лет после ее проведения [4]. Однако даже при отсутствии превентивного лечения риск заболеть имеют 5–10% инфицированных лиц по данным ВОЗ. Именно поэтому существуют противоречивые взгляды на вопросы организации превентивного лечения, обязательности его проведения, а также продолжается поиск эффективных и безопасных схем химиотерапии с использованием противотуберкулезных препаратов, обладающих высокой бактерицидной активностью [13–15].

В связи с этим при выборе тактики ведения детей с ЛТИ возникает необходимость учитывать и другие возможные критерии эффективности и безопасности ПХТ: завершенность курсов ПХТ, переносимость лечения детьми и динамику иммунодиагностических проб.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность курсов превентивного лечения у детей с ЛТИ с учетом основного и дополнительных критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована когорта детей (0–17 лет, n=150), наблюдавшихся в диспансерном отделении № 1 Межрайонного Петроградско-Приморского

противотуберкулезного диспансера № 3 (МПППТД № 3) г. Санкт-Петербурга в связи с инфицированием МБТ в период с 2018 по 2021 годы. Соотношение мальчиков и девочек — 56 и 44% соответственно (табл. 1).

Критерий включения в исследование: все дети, инфицированные МБТ и взятые на учет по VI A группе диспансерного наблюдения. Критерий исключения: наличие активной формы туберкулеза. Из 150 детей 134 имели положительный результат пробы с АТР, остальные 16 имели отрицательный результат пробы с АТР и были направлены с измененной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) (16 детей в возрасте от 0 до 7 лет). Этим 16 детям не было показано превентивное лечение, а только наблюдение. Остальные 134 ребенка, имеющие показания к курсу ПХТ (положительную пробу с АТР) были разделены на три группы: I группа — без установленного контакта с больным туберкулезом (n=55); II группа — имеющие бытовой контакт с больным активной формой туберкулеза (n=45) и III группа — дети, родители которых отказались от превентивного лечения, несмотря на наличие показаний (n=34), в том числе 14 из очагов туберкулезной инфекции. Среди туберкулезных контактов (II группа детей) преобладали семейные 34 (75,6%): в т. ч. с бактериовыделителем — 24 (53,3%). Среди 14 детей III гр. (отказавшиеся от ПХТ) и имеющих контакт, семейные контакты были у 9 (64,3%) детей, в том числе с бактериовыделителем 5 (35,7%). Остальные 5 (35,7%) детей не имели установленного туберкулезного контакта.

Всем детям проведено полное обследование, включающее сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического анамнеза, результаты иммунодиагностики (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР по показаниям тестов *in vitro*: QuantiFERON® или TB-FERON), лучевые методы диагностики, а также лабораторные исследования.

Для предотвращения перехода ЛТИ в активную форму туберкулеза детям I и II групп была назначена ПХТ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР), режимом из двух противотуберкулезных препаратов: изониазид (H) + пира-

зинамид (Z) длительностью 3–6 месяцев при отсутствии данных за лекарственной устойчивостью (ЛУ) у источника заражения. Детям из контактов с ЛУ к H (n=5) назначался рифампицин (R) на 4 месяца при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (n=4) лечение не проводилось, только наблюдение в соответствии с ФКР [4].

Эффективность курсов ПХТ оценивалась на основании четырех критериев: отсутствие заболевания в течение двух лет после проведенных курсов ПХТ, завершенность курсов, переносимость противотуберкулезных препаратов и динамика иммунодиагностических проб.

Все родители дали добровольное информированное согласие на исследование.

Статистический анализ проведен на базе программы MS Excel 2010 и пакета программ SPSS 17.0. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для абсолютных величин и критерий χ^2 Пирсона для относительных переменных. Статистическую значимость считали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У 16 детей (от 0 до 7 лет), которые были направлены в противотуберкулезный диспансер в связи с изменением чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ, в процессе динамического наблюдения без назначения ПХТ через 6–12 месяцев АТР сохранялась отрицательной. Результаты клинико-рентгенологического исследования патологии не выявили. На основании этого дети были сняты с диспансерного наблюдения и исключены из нашего дальнейшего исследования.

Таким образом, дальнейший анализ включал 134 ребенка с положительной пробой с АТР при взятии на диспансерное наблюдение.

Анализ случаев заболевания в течение двух лет после проведенного курса ПХТ и другие критерии оценки эффективности приведены в табл. 2.

В течение двух лет после проведенного курса ПХТ заболевание выявлено у 1 (1,8%) человека I группы, 3 (6,7%) детей II группы и достоверно более часто 7 (20,6%) у детей в III группе. По результатам фтизиатрической диагностики были установлены

Таблица 1. Возрастно-половой состав детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, включенных в исследование

Table 1. Age and sex composition of children infected with mycobacterium tuberculosis included in the study

Разделение по половой принадлежности / Gender division	Возраст / Age			
	0–3 года / 0–3 years (n=12)	4–7 лет / 4–7 years (n=38)	8–14 лет / 8–14 years (n=59)	15–17 лет / 15–17 years (n=41)
Дети (муж.) / Children (men)	7 (58,3%)	20 (52,6%)	42 (71,2%)	15 (36,6%)
Дети (жен.) / Children (women)	5 (41,7%)	18 (47,4%)	17 (28,8%)	26 (63,4%)

Таблица 2. Комплексная оценка эффективности и безопасности превентивной химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции у детей

Table 2. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of preventive chemotherapy for latent tuberculosis infection in children

Критерии оценки эффективности / Performance evaluation criteria	Проведение ПХТ / Carrying out PCT		III группа (отказ от ПХТ) / III group (refusal from PCT) (n=34)
	I группа (без контакта с МБТ) / I group (without contact with MBT) (n=55)	II группа (с контактом с МБТ) / II group (with contact with MBT) (n=45)	
Заболевание в течение 2 лет / Illness for 2 years	1 (1,8%) $P_{I-II} = 0,32401$; $*\chi^2 = 1,515$	3 (6,7%) $*P_{II-III} = 0,00932$; $*\chi^2 = 3,395$	7 (20,6%) $*P_{I-III} = 0,00445$; $*\chi^2 = 9,049$
Нежелательные явления, связанные с приемом ПТП / Adverse events associated with taking PTPs	10 (18,2%) $P_{I-II} = 0,10539$; $*\chi^2 = 3,030$	15 (33,3%)	-
Гиперферментемия / Hyperenzymemia	6 (10,9%) $P_{I-II} = 1,00000$; $\chi^2 = 0,001$	5 (11,1%)	
Клинические симптомы со стороны ЦНС / Clinical symptoms from the central nervous system	4 (7,3%) $*P_{I-II} = 0,04312$; $*\chi^2 = 4,594$	10 (22,2%)	
Завершенность / Completeness	50 (90,9%) $P_{I-II} = 0,74143$; $\chi^2 = 0,230$	40 (88,9%)	
Завершенность с перерывами / Completeness with breaks	5 (9,1%) $*P_{I-II} = 0,02819$; $*\chi^2 = 5,802$	12 (26,7%)	
Уменьшение чувствительности к АТР / Decreased sensitivity to ATR	38 (69,1%) $P_{I-II} = 0,52782$; $\chi^2 = 0,520$	28 (62,2%) $*P_{II-III} = 0,00283$; $*\chi^2 = 9,942$	9 (26,5%) $*P_{I-III} = 0,00016$; $*\chi^2 = 15,315$

* Различия достоверны. / Differences are significant.

следующие формы туберкулеза органов дыхания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) и очаговый туберкулез легких. Так, из I группы был диагностирован ТВГЛУ у 1 ребенка, у II группы — ТВГЛУ у 1 ребенка и ПТК у 2 детей. У детей III группы (отказавшихся от ПХТ) ТВГЛУ у 6 детей и очаговый туберкулез у 1 ребенка.

Анализ завершенности курсов ПХТ показал, что почти все дети I и II групп полностью его завершили: 90,9 и 88,9% соответственно. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Переносимость ПХТ была достоверно хуже у детей из туберкулезного контакта, в том числе у 3 пациентов, которые получали индивидуальную схему: ЛУ к Н — прием R длительностью 4 месяца. Частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме ПТП представлена в табл. 2. При контрольном обследовании при приеме ПТП у детей I группы в 10,9% случаев наблюдалась бессимптомная гиперферментемия (повышение уровней аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), в 7,3% — симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС). У детей II группы гиперферментемия наблюдалась в 11,1% случаев, симптомы со стороны ЦНС — в 22,2%. Симптомы со стороны ЦНС включали жалобы на головную боль, сонливость, утомляемость (данные изменения носили легкий характер и непродолжительное течение). Гиперферментемия носила транзиторный характер (повышение ферментов до уровня на 20–30% выше нормы), не требовала полной отмены ПХТ, купировалась гепатопротекторной терапией (Лив-52, Карсил).

При оценке динамики иммунодиагностических проб у детей, получавших ПХТ, достоверно чаще наблюдалось снижение пробы с АТР по сравнению с детьми без ПХТ, независимо от наличия туберкулезного контакта (табл. 3).

Частота гиперергических реакций у детей из I группы до лечения была выше. По результатам проведенного лечения достигнуто снижение частоты гиперергии у детей без туберкулезного контакта

Таблица 3. Динамика иммунодиагностических проб пациентов

Table 3. Dynamics of immunodiagnostic samples of patients

Показатель / Index	I группа / Group I (n=55)	II группа / Group II (n=45)	III группа / Group III (n=34)
Увеличение папулы / Enlarged papule	10 (18,2%) $P_{I-II}=1,00000$; $\chi^2=0,053$	9 (20%) $*P_{II-III}=0,00001$; $*\chi^2=20,377$	24 (70,6%) $*P_{I-III}=0,00001$; $*\chi^2=24,443$
Уменьшение папулы / Papule reduction	38 (69,1%) $P_{I-II}=0,52782$; $\chi^2=0,520$	28 (62,2%) $*P_{II-III}=0,00283$; $*\chi^2=9,942$	9 (26,5%) $*P_{I-III}=0,00016$; $*\chi^2=15,315$
Без динамики / No dynamics	7 (12,7%) $P_{I-II}=0,57747$; $\chi^2=0,495$	8 (17,8%) $*P_{II-III}=0,00283$; $*\chi^2=9,942$	1 (2,9%) $*P_{I-III}=0,07002$; $*\chi^2=4,223$
Частота гиперергических реакций до лечения / на момент взятия на учет (III группа) / Frequency of hyperergic reactions before treatment / at the time of registration (III group)	25 (45,4%) $P_{I-II}=0,68558$; $\chi^2=0,300$	18 (40,0%) $*P_{II-III}=0,04108$; $*\chi^2=4,729$	22 (64,7%) $*P_{I-III}=0,08578$; $*\chi^2=3,125$
Частота гиперергических реакций после лечения / при контрольном обследовании (III группа) / Frequency of hyperergic reactions after treatment / during control examination (III group)	10 (5,4%) $P_{I-II}=0,40481$; $\chi^2=0,970$	5 (11,1%) $*P_{II-III}=0,00026$; $*\chi^2=14,577$	17 (50,0%) $*P_{I-III}=0,00211$; $*\chi^2=10,065$
Конверсия в отрицательный результат / Conversion to negative result	10 (18,2%) $P_{I-II}=0,40481$; $\chi^2=0,970$	5 (11,1%) $*P_{II-III}=0,00001$; $*\chi^2=70,536$	0 (0%) $*P_{I-III}=0,00001$; $*\chi^2=56,269$

* Различия достоверны. / Differences are significant.

в 8,4 раза и у детей, имеющих туберкулезный контакт, в 3,6 раза. Стоит также отметить, что средний размер папулы до лечения был выше у детей I группы. Конверсия результата пробы с АТР наблюдалась чаще у детей I группы.

Таким образом, в результате проведенной работы установлена высокая эффективность проведенного превентивного лечения. Она состояла в первую очередь в предотвращении случаев перехода ЛТИ в клинически выраженные формы туберкулеза в течение ближайших двух лет после проведения ПХТ, о чем свидетельствует достоверно высокий процент заболевших детей в III группе (отказ от ПХТ). Следует отметить удовлетворительную переносимость ПХТ у детей I и II группы, независимо от наличия туберкулезного контакта: ни в одном случае не было серьезных НЯ, требующих отмены ПХТ, что позволило достигнуть высоких показателей завершенности курсов ПХТ. Следует отметить, что показатели динамики пробы с АТР являются важным критерием эффективности превентивного лечения. Показан четкий эффект лечения как по снижению абсолютных значений пробы с АТР, так и сокращение доли гиперергических реакций. Напротив, у детей III группы (отказ от ПХТ), где количество заболевших было больше, достоверно реже встречалось уменьшение чувствительности

по пробе с АТР. Немотивированные отказы родителей от превентивного лечения свидетельствуют о недостаточной работе по формированию приверженности к профилактике туберкулеза [16]. Снижение чувствительности к АТР уменьшает в дальнейшем риск развития локальной формы туберкулеза, уменьшает показания к числу повторных ПХТ и сокращает сроки диспансерного наблюдения [17].

ВЫВОДЫ

1. Превентивной химиотерапией было охвачено 100 детей (74,6%) из 134 с положительной пробой с АТР, что является недостаточным. Основная причина — отказ родителей, что требует усиления профилактической работы по повышению приверженности к лечению.

2. В результате курса ПХТ достигнуто более чем у половины детей снижение пробы с АТР. Частота заболевания ТБ была достоверно ниже, чем у детей без ПХТ (III группа: отказы). Переносимость лечения удовлетворительная.

3. Необходимо оценивать эффективность курсов ПХТ с использованием не только основного (отсутствие ТБ в течение двух лет), но и дополнительных критериев (завершенность курсов, переносимость противотуберкулезных препаратов и динамика пробы с АТР).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. Всемирная организация здравоохранения. 2023. <https://www.who.int/ru/publications/item/9789240046832>.
2. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.18>.
3. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>.
4. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2016. <http://roftb.ru/structure/>.
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(9):59–66.
6. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Ключкова Л.В. и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр. 2018;5(9):5–12.
7. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(2):67–77.
8. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(4):452–460. DOI: 10.5588/ijtld.19.0712.
9. Богородская Е.М., Слогодская Л.В., Шамуратова Л.Ф. и др. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(11):29–38. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38.
10. Глушаков И.А., Глушакова В.Д. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей и подростков с нейросенсорной тугоухостью. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2023;51:228–229.
11. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Investig.* 2021;131:e136222. DOI: 10.1172/JCI136222.
12. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K. et al. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(10):632–640. DOI: 10.1093/trstmh/trz049.
13. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Клевно Н.И. и др. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(9):25–31.
14. Chin K.L., Anibarrol., Sarmiento M.E. et al. Challenges and the Way forward in Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(2):89. DOI: 10.3390/tropicalmed8020089.
15. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T. et al. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*

- 2019;54:1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019.
16. Ходоренко В.А., Яровая Ю.А., Лозовская М.Э. и др. Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом. *Children's medicine of the North-West*. 2023;11(3):125–130. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.11.42.010.
 17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 127н. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н. (Зарегистрирован 19.06.2019 № 54975). 2019: 24. <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf>.
- ## REFERENCES
1. *Prakticheskiy spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul' 5. Vedeniye tuberkuleza u detey i podrostkov*. [Management of tuberculosis in children and adolescents]. *Vsemirnaya organizatsiya zdравookhraneniya*. 2023. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240046832>. (in Russian).
 2. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. *World Health Organization*. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.18>.
 3. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. *World Health Organization*. Geneva. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>.
 4. *Klinicheskiye rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey*. [Latent tuberculosis infection (LTBI) in children]. *Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov»*. 2016. <http://roftb.ru/structure/>. (in Russian).
 5. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. i dr. Skринing detey i podrostkov na tuberkuleznuyu infektsiyu v Rossii — proshloye, nastoyashcheye, budushcheye. [Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia — past, present, future]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019;97(9):59–66. (in Russian).
 6. Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.N., Klochkova L.V. i dr. *Klinicheskiye i epidemiologicheskiye osobennosti tuberkuleza u detey rannego vozrasta v Sankt-Peterburge*. [Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in St. Petersburg]. *Pediatr*. 2018;5(9):5–12. (in Russian).
 7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya Ye.M., Levi D.T. i dr. 10 let kozhnoy probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (Diaskintest®) i 110 let tuberkulinovoy probe Mantu — sravneniye effektivnosti. [10 years of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) and 110 years of Mantoux tuberculin test — comparison of effectiveness]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*. 2017;17(2):67–77. (in Russian).
 8. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(4):452–460. DOI: 10.5588/ijtld.19.0712.
 9. Bogorodskaya Ye.M., Slogotskaya L.V., Shamuratova L.F. i dr. Skринing tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov na osnove primeneniya dvukh vnutrikozhnnykh testov: s tuberkulinom i allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (ESAT-6/CFP-10) v Moskve v 2021 g. [Screening for tuberculosis infection in children and adolescents based on the use of two intradermal tests: with tuberculin and recombinant tuberculosis allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh*. 2022;100(11):29–38. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38. (in Russian).
 10. Glushakov I.A., Glushakova V.D. Faktory riska infitsirovaniya mikobakteriyami tuberkuleza detey i podrostkov s neyrosensornoy tugoukhost'yu. [Risk factors for infection with Mycobacterium tuberculosis in children and adolescents with sensorineural hearing loss]. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2023;51:228–229. (in Russian).
 11. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Investig*. 2021;131:e136222. DOI: 10.1172/JCI136222.
 12. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K. et al. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(10):632–640. DOI: 10.1093/trstmh/trz049.
 13. Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I. i dr. Bezopasnost' i mediko-ekonomicheskaya effektivnost' preventivnogo lecheniya detey s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey. [Safety and medical and economic effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020;98(9):25–31. (in Russian).

14. Chin K.L., AnibarroL., SarmientoM.E. et al. Challenges and the Way forward in Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(2):89. DOI: 10.3390/tropicalmed8020089.
15. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T. et al. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019;54:1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019.
16. Khodorenko V.A., Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E. i dr. Otsenka priverzhennosti roditeley k spetsificheskomu lecheniyu detey, bol'nykh tuberkulezom. [Assessment of parents' adherence to specific treatment of children with tuberculosis]. *Children's medicine of the North-West.* 2023;11(3):125–130. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.11.42.010. (in Russian).
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 13.03.2019 № 127n. Ob utverzhdenii poryadka dispansernogo nablyudeniya za bol'nymi tuberkulezom, litsami, nakhodyashchimisya ili nakhodivshimisya v kontakte s istochnikom tuberkuleza, a takzhe litsami s podozreniyem na tuberkulez i izlechennymi ot tuberkuleza i priznaniy utrativshimi silu punktov 16-17 Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym tuberkulezom, utverzhdenogo prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 15 noyabrya 2012 g. № 932n. [On approval of the procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or have been in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of tuberculosis and cured of tuberculosis and the recognition of paragraphs 16-17 of the Procedure for providing medical care to patients with tuberculosis, approved by order of the Ministry of Health, as invalid Russian Federation dated November 15, 2012 No. 932n]. (Zaregistrovan 19.06.2019 № 54975). 2019: 24. <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf>. (in Russian).

УДК 616.8-053.6

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.23.80.019

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕГЕТАТИВНО-РЕГУЛЯТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ

© Людмила Кузьминична Антонова, Семен Михайлович Кушнир

Тверской государственный медицинский университет. 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Контактная информация:

Людмила Кузьминична Антонова — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии.

E-mail: antonova.lk@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7908-5717> SPIN: 8832-0817**Для цитирования:** Антонова Л.К., Кушнир С.М. Возрастные аспекты вегетативно-регуляторного обеспечения морфофункциональных процессов пубертатного периода у здоровых подростков // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 195–200.DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.80.019>

Поступила: 11.03.2024

Одобрена: 29.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. Известно, что к подростковому возрасту основные нейрогуморальные механизмы вегетативной регуляции считаются завершенными. Однако без понимания возрастной эволюции вегетативного гомеостаза дать объективную оценку соответствия его уровня характеристикам пубертатных процессов не представляется возможным. **Цель исследования.** Выявить закономерности динамических изменений в системе вегетативного гомеостаза у детей на этапах постнатального онтогенеза для определения степени адекватности процессов управления морфофункциональными преобразованиями периода полового созревания. **Материалы и методы.** Всего обследовано 145 здоровых детей: 44 подростка 13–17 лет составили основную группу, 101 ребенок от 1 года жизни до 13 лет вошли в группу сравнения. В работе использовался метод анализа variability сердечного ритма. **Результаты.** В статье представлены данные о динамических изменениях в системе вегетативного гомеостаза, заключающихся в переходе от преобладания централизации у детей раннего возраста к доминированию управляющей автономии в подростковой популяции. **Выводы.** Выявленная закономерность — основа постнатального онтогенетического развития вегетативно-регуляторных механизмов по формированию оптимального уровня управления морфофункциональными преобразовательными процессами пубертатного периода.

Ключевые слова: дети, вегетативная регуляция, пубертатный период

AGE-RELATED ASPECTS OF AUTONOMIC-REGULATORY SUPPORT OF MORPHOFUNCTIONAL PROCESSES OF PUBERTY PERIOD IN HEALTHY ADOLESCENTS

© Lyudmila K. Antonova, Semyon M. Kushnir

Tver State Medical University. 4 Sovetskaya str., Tver 170100 Russian Federation

Contact information:

Lyudmila K. Antonova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of outpatient pediatrics and neonatology.

E-mail: antonova.lk@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7908-5717> SPIN: 8832-0817**For citation:** Antonova LK, Kushnir SM. Age-related aspects of autonomic-regulatory support of morphofunctional processes of puberty period in healthy adolescents. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):195–200. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.80.019>

Received: 11.03.2024

Revised: 29.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Background. It is known that by adolescence, the basic neurohumoral mechanisms of autonomic regulation are considered complete. However, without understanding the age-related evolution of vegetative homeostasis, it is not possible to give an objective assessment of the correspondence of its level to the characteristics of pubertal processes. **Purposes.** To identify the patterns of dynamic changes in the system of vegetative homeostasis in children at the stages of postnatal ontogenesis to determine the degree of adequacy of the processes of controlling morphofunctional transformations of puberty. **Materials and methods.** A total

of 145 healthy children were examined: 44 adolescents aged 13–17 made up the main group, 101 children from 1 year of age to 13 years were included in the comparison group. In this work, the method of heart rate variability analysis was used. **Results.** The article presents data on dynamic changes in the system of vegetative homeostasis, consisting in the transition from the predominance of centralization in young children to the dominance of controlling autonomy in the adolescent population. **Conclusion.** The revealed regularity is the basis of the postnatal ontogenetic development of vegetative-regulatory mechanisms for the formation of the optimal level of control of morphofunctional transformed processes of puberty.

Key words: children, autonomic regulation, puberty

ВВЕДЕНИЕ

Формирование вегетативно-регуляторных структур у детей происходит в соответствии с общими закономерностями созревания функциональных систем организма ребенка [1–3]. Известно, что к подростковому возрасту основные нейрогуморальные механизмы вегетативной регуляции считаются завершенными [4–6]. Однако без понимания возрастной эволюции вегетативного гомеостаза (ВГС) дать объективную оценку соответствия уровня регуляторных влияний на процессы формирования репродуктивной функции не представляется возможным [7–10]. В то же время в литературе вопросы оптимизации управляющих механизмов вегетативной регуляции на этапах постнатального онтогенеза, обеспечивающие оптимальный уровень морфофункциональных процессов пубертатного периода, остаются недостаточно изученными [11–13]. Очевидно, что результаты таких исследований способствовали бы ранней диагностике предикторов психосоматической патологии, нередко дебютирующих у детей этой возрастной группы [14–17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить закономерности динамических изменений регуляторных детерминантов ВГС у детей на этапах постнатального онтогенеза для определения степени адекватности процессов управления морфофункциональными преобразованиями периода полового созревания, совершенствования ранней диагностики и целенаправленной коррекции их нарушений.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное контролируемое исследование динамических изменений межконтурного, центрального и автономного доминирования в системе ВГС у 145 здоровых детей. Основную группу составили 44 подростка (мальчики — 18, девочки — 17) 13–17 лет. Группу сравнения представлял 101 ребенок: 22 — первого года жизни, 35 — 4–7 лет и 44 (мальчики — 19, девочки — 25) 8–12 лет. Число детей во всех группах было сопоставимо, соотношение мальчиков и девочек достоверно не различалось ($p > 0,05$). Гендерные раз-

личия учитывались в группах детей подросткового возраста. Критерии включения: дети, посещающие дошкольные учреждения и общеобразовательные школы (кроме детей первого года жизни), I и IIa групп здоровья (ф-112). Исключение составили неорганизованные дети 1–3 лет жизни из-за выраженного различия условий проживания. Обследование проводилось в детской поликлинике с соблюдением условий для электрофизиологических исследований. От всех обследованных и их родителей было получено информированное согласие.

Вегетативно-регуляторные параметры изучались методом анализа variability сердечного ритма (ВСР) с использованием вегетотестера «ВНС-Микро» 2000 Гц. Запись проводилась на коротких участках (не менее 500 кардиоциклов) с последующей обработкой с помощью программы «Поли-Спектр» («Нейрософт» Россия). Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 20 (США) и включал методы Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для сравнения переменных в независимых группах использовалась бутстреп-версия теста Саттертуайта (гетероскедастическая версия теста Стьюдента). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования сравнению подлежали абсолютные значения показателей временного и частотного анализа ВСР, результаты которых приведены на рис. 1 и 2.

Как видно из данных рис. 1, уровень индекса напряженности SI, усл. ед. и показателя адекватности процессов регуляции АМо/Мо у детей 13–17 лет по сравнению с данными детей первого года жизни существенно снизились: на 87,8 и 72,2% в группе мальчиков и на 87,3 и 73,2% девочек соответственно (все $p < 0,05$). (все $p < 0,05$).

Как следует из данных рис. 2, у детей к подростковому периоду регистрировалось существенное изменение абсолютных значений волновых характеристик ВСР в виде повышения суммарной мощности всех диапазонов частотного спектра TP, мс² на 79,6 и 56,7% у мальчиков и девочек соответственно, что указывало на доминирование в системе

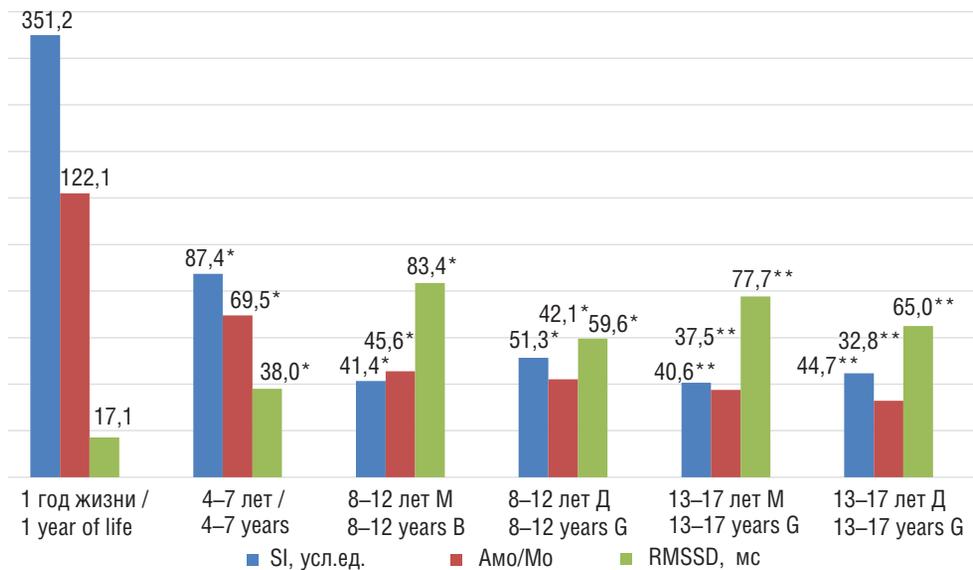


Рис. 1. Динамические изменения абсолютных значений показателей временной области variability сердечного ритма у здоровых детей, %. (Здесь и на рис. 2 — статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * — показателей возрастной группы к данным предыдущей; ** — данных группы 13–17 лет к показателю первого года жизни; М — мальчики, Д — девочки, SI, усл. ед. — индекс напряжения, АМО/МО — показатель адекватности процессов регуляции, RMSSD, мс — репрезентативный показатель парасимпатической активности.)

Fig. 1. Dynamic changes in absolute time region indicators of heart rate variability in healthy children, %. (Here and in Fig. 2 — statistical significance of the differences ($p < 0,05$): * — indicators of the age group to the data of the previous one; ** — data of the group 13–17 years old to the indicator of the first year of life; B — boys; G — girls; SI, arbitrary units — tension index, AMO/MO — indicator of the adequacy of regulation processes, RMSSD, ms — representative indicator of parasympathetic activity.)

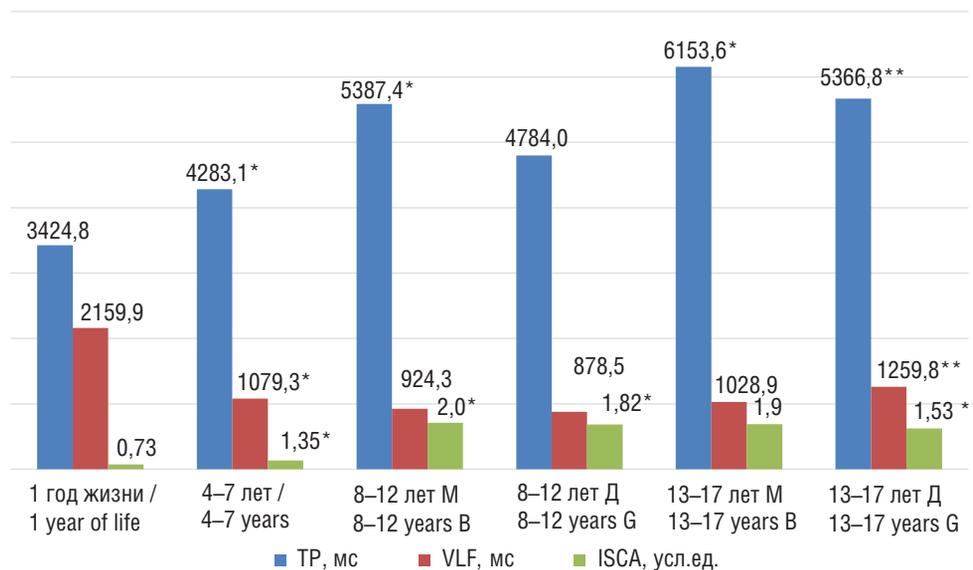


Рис. 2. Динамические изменения абсолютных значений показателей частотной области ВЧР у здоровых детей. TP, мс² — показатель суммарной мощности волн спектра variability сердечного ритма; VLF, мс² — показатель активности диапазона очень низких частот; ISCA — индекс активации подкорковых структур

Fig. 2. Dynamic changes in absolute values frequency region indicators of heart rate variability in healthy children, %. TP, мс² — an indicator of the total power of waves in the heart rate variability spectrum; VLF, мс² — indicator of activity in the very low frequency range; ISCA — index of activation of subcortical structures

ВГС генераций автономного контура (все $p < 0,05$). Выявленный динамический частотный сдвиг в сторону доминирования автономии сопровождался ослаблением надсегментарно-сегментарной связи,

о чем свидетельствовало повышение индекса активации подкорковых структур ISCA в 2,5 и 2,1 раза (все $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что снижение биопотенциалов, исходящих из диапазона очень

Таблица 1. Динамические характеристики типа спектра у детей обследованных групп, мс²Table 1. Dynamic characteristics of the spectrum type in children of the examined groups, ms²

Возраст / Age	Показатели частот, мс ² / Frequency indicators, ms ²			Тип спектра / Spectrum type
	HF, мс ² (ms ²)	LF, мс ² (ms ²)	VLF, мс ² (ms ²)	
1 год / 1 year	9,0	33,9	57,1	VLF > LF > HF
4–7 лет / 4–7 years	40,8	32,1	27,1	VLF > HF > LF
8–12 лет / 8–12 years	49,0	31,7	19,3	HF > LF > VLF
13–17 лет / 13–17 years old	51,9	32,7	15,8	HF > LF > VLF

низких частот VLF, мс² у детей 13–17 лет по сравнению с данными детей первого года жизни: на 52,4 и 41,7% у мальчиков и девочек соответственно, указывало на существенное уменьшение энергометаболических затрат на регуляторные процессы (все $p < 0,05$).

В табл. 1 приведены сведения о динамике относительных значений регуляторных параметров, так называемый тип спектра BCP [3].

Данные таблицы указывают на высокий уровень централизации в управлении функциональными системами у детей первого года жизни, при котором доминирующими частотами в структуре суммарной мощности волн спектра (TP, мс²) являются биопотенциалы диапазона очень низких (VLF, мс²) и низких (LF, мс²) частот. Показано, что в возрастной группе 4–7 лет существенно повышается влияние в регуляторном процессе высокочастотных колебаний (HF, мс²), но уже к подростковому возрасту тип спектра начинает соответствовать оптимальным параметрам (HF — 40–55%; LF — 25–35%, VLF — 6–15%) частотной пропорциональности [8, 9].

Следует отметить, что в группах мальчиков и девочек достоверных различий изучаемых показателей, нарушающих общую закономерность динамических изменений, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эрготропная напряженность, ассоциированная с высокими энергометаболическими затратами, свойственная детям раннего возраста, продиктована высокой ранимостью организма и незавершенностью формирования регуляторных адаптационных механизмов. В то же время столь высокие энергометаболические затраты, ассоциированные с управляющей централизацией, у детей подросткового возраста, могли бы стать причиной перенапряжения адаптационных механизмов и истощения функционального резерва.

Результаты предпринятого исследования позволили выявить существенную закономерность перехода управляющей функции ВГС от высокой централизации у детей раннего возраста к доминирующей автономии у подростков. Физиологиче-

ский эволюционный детерминизм такой трансформации обусловлен переходом от энергозатратной эрготропной активности к энергосберегающему режиму межконтурной доминанты автономии в управлении функциональными системами, создающей оптимальные условия адекватности уровня вегетативной регуляции требованиям процессов пубертатного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная закономерность является концептуальной основой постнатального онтогенетического созревания и развития детского организма, а переход к автономии в управлении функциональными системами в подростковом возрасте следует полагать физиологической сущностью модулирования межконтурной доминанты. Результаты проведенного исследования могут иметь не только теоретическое значение, но и важное практическое применение для педиатрической практики в качестве критериев функциональной зрелости и гармоничности развития детей в разные возрастные периоды, а также ранней диагностики и коррекции их нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Л.К., Кушнир С.М. Вегетативная регуляция у детей в постнатальном онтогенезе. Тверь: РИЦ ТГМУ; 2018.
2. Налобина А.Н., Стоцкая Е.С. К вопросу о возрастной физиологической норме при оценке показателей variability сердечного ритма у детей первого года жизни. Фундаментальные исследования (Биологические науки). 2014;12:2366–2372.
3. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Удмуртский университет; 2009.
4. Пшеничная Е.В. Оценка вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы мальчиков-подростков предпризывного возраста. Врач. 2018;1(29):56–59.
5. Калужный Е.А. Вегетативная регуляция функциональной адаптации школьников. Современные научные исследования и инновации. 2014;4(36):2.
6. Степанова Е.Ю. Нейрокардиоинтервалография в диагностике вегетативного статуса при коррекции школьной дезадаптации у подростков. Практическая медицина. 2017;2(1):89–92.
7. Алексеева Т.Н. Особенности церебральной гемодинамики в зависимости от вегетативной реактивности у подростков с нормальным артериальным давлением. Смоленский медицинский альманах. 2017;3:67–74.
8. Нежкина Н.Н., Кулигин О.В., Гасонова О.Л. Психофизиологическая тренировка в лечении синдрома вегетативной дистонии по симпатикотоническому типу и первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. Пермский медицинский журнал. 2021;38(2):30–36.
9. Daluwatte C. Simultaneously measured pupillary light reflex and heart rate variability in healthy children. *Physiol Meas*. 2012;33(6):1043–1052.
10. Максимович Н.А. Артериальная гипертензия и факторы риска у детей: обзор литературы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18:523–531.

11. Ярмухамедова Д.З., Нуриддинова Н.Б., Шоалимова З.М. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. Наука, техника и образование. 2021;3:60–63.
12. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донологическую диагностику. М.: Слово; 2008.
13. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Девиантные и донологические состояния у детей подросткового возраста. Тверь: РИЦ ТГМУ; 2020.
14. Юсупова У.У. Синдром вегетативной дистонии у детей. Авиценна. 2017;12:45–49.
15. Еремина Е.Ю. Показатели variability сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;9:10–17.
16. Yiallourou S.R. Maturation of heart rate and blood pressure variability during sleep in term-born infants. *SLEEP*. 2012;35(2):177–186.
17. Hanevold C.D. White coat hypertension in children and adolescents. *Hypertension*. 2019;73(1):24–30.

REFERENCES

1. Antonova L.K., Kushnir S.M. Vegetativnaya regulaciya u detej v postnatal'nom ontogeneze. [Autonomic regulation in children in postnatal ontogenesis]. Tver': RIC TGMU Publ.; 2018. (in Russian).
2. Nalobina A.N., Stockaya E.S. K voprosu o vozrastnoj fiziologicheskoj norme pri ocenke pokazatelej variabel'nosti serdechnogo ritma u detej pervogo goda zhizni. [On the Question of the Age Physiological Norm in the Assessment of Heart Rhythm Variability Indicators in Children of the First Year of Life]. *Fundamental'nye issledovaniya (Biologicheskie nauki)*. 2014;12:2366–2372. (in Russian).
3. Shlyk N.I. Serdechnyj ritm i tip regulacii u detej, podrostkov i sportsmenov. [Heart Rhythm and Type of Regulation in Children, Adolescents and Athletes]. Izhensk: Udmurtskij universitet Publ.; 2009. (in Russian).
4. Pshenichnaya E.V. Ocenka vegetativnoj regulacii serdechno-sosudistoj sistemy mal'chikov-podrostkov predprizyvnoogo vozrasta. [Pshenichnaya E.V. Assessment of autonomic regulation of the cardiovascular system of adolescent boys of pre-conscription age]. *Vrach*. 2018;1(29):56–59. (in Russian).
5. Kalyuzhnyj E.A. Vegetativnaya regulaciya funkcional'noj adaptacii shkol'nikov. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*. [Autonomic Vegetative regulation of functional adaptation of schoolchildren. State-of-the-art scientific research and innovation]. 2014;4(36):2. (in Russian).
6. Stepanova E.Yu. Nejrokardiointervalografiya v diagnostike vegetativnoogo statusa pri korrekcii shkol'noj dezadaptacii u podrostkov. [Neurocardio-intervalography in the diagnosis of vegetative status in the correction of school adaptation in ado-

- lescents]. *Prakticheskaya medicina*. 2017;2(1):89–92. (in Russian).
7. Alekseeva T.N. Osobennosti cerebral'noj gemodinamiki v zavisimosti ot vegetativnoj reaktivnosti u podrostkov s normal'nym arterial'nym davleniem. [Features of cerebral hemodynamics depending on vegetative reactivity in adolescents with normal arterial pressure]. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2017;3:67–74. (in Russian).
 8. Nezhkina N.N., Kuligin O.V., Gasonova O.L. Psihofiziologicheskaya trenirovka v lechenii sindroma vegetativnoj distonii po simpatikotonicheskomu tipu i pervichnoj arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. [Psychophysiological training in the treatment of vegetative dystonia syndrome according to sympathicotonic type and primary arterial hypertension in children and adolescents]. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2021;38(2):30–36 (in Russian).
 9. Daluwatte C. Simultaneously measured pupillary light reflex and heart rate variability in healthy children. *Physiol Meas*. 2012;33(6):1043–1052.
 10. Maksimovich N.A. Arterial'naya gipertenziya i faktory riska u detej: obzor literatury. [Arterial Hypertension and Risk Factors in Children: A Literature Review]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;(18):523–531. (in Russian).
 11. Yarmuhamedova D.Z., Nuritdinova N.B., Shoalimova Z.M. Rasprostranennost' arterial'noj gipertenzii i faktorov riska u lic molodogo vozrasta. [Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young persons]. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2021;3:60–63. (in Russian).
 12. Baevskij R.M., Berseneva A.P. Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku. [Introduction to Donozological Diagnostics]. Moskva: Slovo Publ.; 2008. (in Russian).
 13. Kushnir S.M., Antonova L.K. Deviantnye i donozologicheskie sostoyaniya u detej podrostkovogo vozrasta. [Deviant and prenosological states in children of adolescence]. Tver': RIC TGMU Publ.; 2020. (in Russian).
 14. Yusupova U.U. Sindrom vegetativnorj distonii u detej. [Syndrome of autonomic dysfunction in children]. *Avicenna*. 2017;12:45–49. (in Russian).
 15. Eremina E.Yu. Pokazateli variabel'nosti serdech'nogo ritma u pacientov s gastroezofageal'noj reflyuksnoj boleznyu. [Indicators of heart rhythm variability in patients with gastroesophageal reflux disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;9:10–17. (in Russian).
 16. Yiallourou S.R. Maturation of heart rate and blood pressure variability during sleep in term-born infants. *SLEEP*. 2012; 35(2):177–186.
 17. Hanevold C.D. White coat hypertension in children and adolescents. *Hypertension*. 2019; 73(1):24–30.

УДК 616-053.32-06+618.396+612.663.52+618.177-089.888.11+314.422.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.71.10.001

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

© Юлия Викторовна Лукашова^{1, 2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины. 199053, г. Санкт-Петербург, 1-я линия Васильевского острова, 58, лит. А

Контактная информация:

Юлия Викторовна Лукашова — аспирант кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; заведующая консультативно-диагностическим центром для детей «СПб ГБУЗ ДГБ № 2 святой Марии Магдалины», врач-педиатр высшей категории. E-mail: 1246459@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5418-3171> SPIN: 2084-1461

Для цитирования: Лукашова Ю.В. Сравнительная характеристика течения перинатального периода детей, рожденных на ранних сроках гестации, с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и самостоятельной беременности // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 201–210. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.71.10.001>

Поступила: 18.03.2024

Одобрена: 02.05.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Проведено ретроспективное исследование 42 пар-копий новорожденных детей, рожденных в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в результате самостоятельной беременности и после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на сроке 22 недель 0 дней — 27 недель 6 дней включительно за период 2018–2022 гг. в результате одноплодной или многоплодной беременности (двойни). Каждую группу разделили также на еще 2 подгруппы по срокам гестации. Сравнивались все 4 подгруппы между собой. На основании проведенного исследования можно отметить неоднозначность течения беременности и родов у детей сравниваемых групп. Тем не менее отмечается единство в реализации биологических программ роста и развития, а также достоверно низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья у матерей, планировавших беременность при помощи ВРТ. Готовится создание доказательного алгоритма, который поможет практикующим докторам и будущим родителям избежать нежелательных последствий и минимизирует риски для жизни и здоровья новорожденных.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, глубоко недоношенные дети, преждевременные роды, бесплодие, летальность новорожденных

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE PERINATAL PERIOD AMONG CHILDREN BORN IN THE EARLY STAGES OF GESTATION USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND SPONTANEOUS PREGNANCY COURSE

© Julia V. Lukashova^{1, 2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² Children's City Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 58, lit. A 1st line of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199053 Russian Federation

Contact information:

Julia V. Lukashova — postgraduate student of the Department of Pediatric Diseases with a course in Neonatology at the Pavlov State Medical University; Head of the consultative and Diagnostic Center for children "St. Petersburg GBUZ DGB No. 2 of St. Mary Magdalene", pediatrician of the highest category. E-mail: 1246459@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5418-3171> SPIN: 2084-1461

For citation: Lukashova JV. Comparative characteristics of the perinatal period among children born in the early stages of gestation using assisted reproductive technologies and spontaneous pregnancy course. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):201–210. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.71.10.001>

Received: 18.03.2024

Revised: 02.05.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. A retrospective study was conducted of 42 copy pairs of newborns born in St. Petersburg and the Leningrad region as a result of independent pregnancy and after the use of ART at 22 weeks. 0 days — 27 weeks.

6 days inclusive for the period 2018–2022 as a result of a singleton or multiple pregnancy (twins). Also, each group was divided into 2 subgroups more, according to gestational age. All 4 subgroups were compared with each other. Based on the study, it can be noted that the course of pregnancy and childbirth in children of the compared groups is ambiguous. Nevertheless, there is unity in the implementation of biological programs of growth and development, as well as a significantly low level of somatic and reproductive health in mothers who planned pregnancy using ART. It is planned to create an evidence-based algorithm that will help practicing doctors and future parents avoid undesirable consequences and minimize the risks to the life and health of newborns.

Keywords: *assisted reproductive technologies, deeply premature babies, premature birth, infertility, mortality of newborns*

ВВЕДЕНИЕ

После короткого периода повышения рождаемости в 2010–2017 годах вновь начался спад, связанный со вступлением в детородный возраст поколения, рожденного в 90-е годы прошлого столетия. В Санкт-Петербурге возникли аналогичные с Российской Федерацией (РФ) тенденции, что потребовало принятия серьезных государственных решений в сфере улучшения медицинской помощи женщинам и детям. Президентом РФ и Правительством России приняты усиленные меры социальной поддержки нуждающихся по масштабным проектам «Здравоохранение» и «Демография», предусматривающим ускоренное строительство школ и детских дошкольных учреждений [12].

Вместе с тем одной из проблем как в медицинской, так и в социальной сферах остается бесплодие. В условиях сложной демографической ситуации важным фактором становится использование всех ресурсов повышения рождаемости. При отсутствии эффекта от лечения бесплодия в течение года могут предлагаться методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые предполагают не только наступление беременности, но и выхаживание детей [9].

В настоящее время количество родов в результате ВРТ увеличивается и достигает 2,7% (данные отчета регистра ВРТ Российской академии репродукции человека (РАРЧ) за 2021 год). По оперативным данным Организационно-методического центра анализа и прогноза здоровья матери и ребенка Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга количество детей, рожденных с использованием ВРТ, в 2023 году составило более 5%.

По данным Кристины Уинс, представленным 5–8 июля 2020 года на ежегодной конференции Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE 2020), Россия занимает первое место по количеству проведенных циклов (137 211). За предыдущие годы, по данным РАРЧ, выполнено более 1,5 млн циклов.

В России применение ВРТ регламентируется Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (глава 6, статья 55) от 21.11.2011 года и приказа-

ми Минздрава России от 30.08.2012 года № 107н (ред. от 01.02.2018 года) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также «Об утверждении Стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» от 30.10.2012 года № 556-н.

Наряду с проблемами рождаемости, не менее остро стоит вопрос выхаживания и реабилитации глубоко недоношенных детей. Согласно Клиническим рекомендациям по преждевременным родам, опубликованным в письме Минздрава России от 17.12.2013 года № 15-4/10/2-9480, «частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5–7%, неонатальная смертность — 28%. Ежегодно в мире рождается около 15 млн недоношенных детей. Преждевременные роды (ПР) являются комплексной медико-социальной проблемой, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и сопряжены материально-экономическими затратами».

Как известно, тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку [14]. Необходимость пролонгирования беременности, а также усовершенствования выхаживания глубоко недоношенных детей на всех этапах определили необходимость более тщательного контроля за будущими матерями, особенно за теми, кто планирует беременность методами ВРТ. Установлено также, что многоплодная беременность после ЭКО относится к группе высокого риска развития перинатальной патологии у новорожденного, обусловленной не только недоношенностью, но и теми заболеваниями, которые имеются у матери и явились причиной бесплодия [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить по определенным критериям состояние здоровья новорожденных детей, рожденных на ранних сроках гестации, после вспомогательных репродуктивных технологий и при самостоятельной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное, наблюдательное, пролонгированное на момент госпитализации в стационаре исследование 42 пар-копий новорожденных детей, рожденных в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в результате самостоятельной беременности и после применения ВРТ на сроке 22 недель 0 дней — 27 недель 6 дней включительно за период 2018–2022 гг. в результате одноплодной или многоплодной беременности (двойни). Из них по 11 человек в каждой группе родились на очень раннем сроке (22–24 нед), по 31 ребенку родились на раннем сроке гестации (25–27 нед). Сравнивались все 4 подгруппы между собой. Анализ полученных данных проводился при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics v.26, дополнительной счетной программы WinPepi. Категориальные переменные представлены абсолютными значениями (n) и их долей от выборки (%). Количественные переменные представлены либо средним и его стандартным отклонением ($M \pm SD$), либо медианой (Me) с 1-м и 3-м квартилем ([Q1; Q3]). Для сравнения частотных характеристик качественных переменных использовали: точный тест Фишера (F) и критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) тесты, для сравнения количественных переменных использовали непараметрические методы сравнения Краскала–Уоллиса (KW) или Манна–Уитни (U) тесты при уровне отмены нулевой гипотезы $p < 0,05$.

В работе использованы следующие критерии сравнения: антропометрические данные ребенка при рождении, шкалы, прогнозирующие состояние новорожденных детей, соматические заболевания матери, акушерский анамнез матери, анализы крови при рождении (в том числе газовый состав крови), уровень насыщения кислородом, лечение, проводимое как в родильном доме, так и в стационаре, обследования ребенка в течение госпитализации, заболевания ребенка на момент выписки из ста-

ционара, вес при переводе в отделение патологии новорожденных и вес при выписке, исход. Всего 100 критериев.

Критерии исключения: дети, рожденные от матерей с алкогольной, наркотической зависимостью; дети, рожденные с помощью суррогатного материнства, донорства яйцеклеток или сперматозоидов (когда донор не являлся супругом); дети, чьи матери во время беременности перенесли вирусную инфекцию тяжелой степени (например, COVID-19); дети от матерей с вирусным гепатитом В, С, ВИЧ; дети из многоплодных беременностей (тройни); дети с наследственными заболеваниями и тяжелыми врожденными пороками развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы проблема сохранения жизни и здоровья недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) особенно возросла в нашей стране в связи с усовершенствованием технологий выхаживания данной категории, а также с введением в Российской Федерации новых критериев живорожденности, рекомендуемых ВОЗ [13]. Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 9,5%, ежегодно рождается 15 000 000 недоношенных детей и, несмотря на появление новых технологий, не снижается [14]. А в развитых странах она повышается, прежде всего в результате применения новых репродуктивных технологий [18]. Около 5% из них происходит на сроке до 28 нед [16].

Учеными из Перми было установлено, что каждый третий ребенок, рожденный в результате вспомогательных медицинских технологий, является недоношенным (32%). Основными факторами, влияющими на рождение недоношенного ребенка при ЭКО-беременности, являются: возраст матери старше 35 лет, длительность бесплодия и невынашивание беременности в анамнезе [5].

Таблица 1. Количественные характеристики обследованных групп

Table 1. Quantitative characteristics of the surveyed groups

Сроки гестации (Gestation period) / Критерии (Criteria)	22–24 нед/wg	25–28 нед/wg	Одноплодная беременность / Single pregnancy	Многоплодная беременность / Twin pregnancy	Пол / Sex		Исход / Outcome	
					ж/f	м/m	выписан/ discharged	ЛИ / LO
СБ / SP, n (%)	11 (26,2)	31 (73,8)	19 (45,3)	23 (54,8)	22 (52)	20 (48)	34 (81)	8 (19)
ВРТ / ART, n (%)	11 (26,2)	31 (73,8)	15 (35,7)	27 (64,3)	24 (57)	18 (43)	31 (73,8)	11 (26,2)
Всего / Total, n (%)	22 (26,2)	62 (73,8)	34 (40,5)	50 (59,5)	46 (55)	38 (45)	65 (77,4)	19 (22,6)

Примечание: ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ЛИ — летальный исход; СБ — самостоятельная беременность.

Note: ART — assisted reproductive technologies; LO — letal outcome; SP — spontaneous pregnancy.

Таблица 2. Заболеваемость матерей

Table 2. Maternal morbidity

Критерии / Criteria	Тест / Test	p
1. Заболевания репродуктивной сферы / Diseases of the reproductive sphere	χ^2	0,032
2. Заболевания эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	F	0,000
3. Заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями / Acute respiratory diseases	F	0,036
4. Заболевания органов кровообращения / Diseases of the circulatory system	χ^2	0,313
5. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта / Diseases of the gastrointestinal tract	χ^2	0,051
6. Заболевания органов мочевыделительной системы / Diseases of the urinary system	χ^2	0,609
7. Болезни глаз и придаточного аппарата / Diseases of the eye and appendage	χ^2	0,058
8. Заболевания, передающиеся половым путем / Sexually transmitted diseases	χ^2	0,322
9. Заболевания нервной системы / Diseases of the nervous system	χ^2	0,500
10. Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	χ^2	0,260

При оценке развития и состояния детей, рожденных в результате ВРТ, возникли некоторые противоречия. До сих пор специалисты разных специальностей (эмбриологи, неонатологи, психологи) не пришли к единому мнению относительно прогнозирования здоровья и качества жизни данной группы детей.

В связи с тем, что, как правило, ВРТ проводятся в центрах, которые отделены от женской консультации, где в дальнейшем наблюдается женщина, учреждений, в которых происходит родоразрешение, и поликлиник, где дети наблюдаются в последующие годы, а также, то, что 63% родителей скрывают способ наступления беременности, в Российской Федерации практически невозможно получить достоверную информацию о состоянии здоровья детей, рожденных после проведения ВРТ [8].

В связи с неоднозначностью оценок состояния здоровья и развития детей, зачатых с помощью ВРТ и проводимых, как правило, без жесткого параллельного контроля, возникают определенные сомнения в равнозначности биологических процессов у детей при естественном зачатии и с использованием ВРТ.

В научной работе планируется показать важность проведения оценки развития детей методом рандомизации, а именно распределения по условиям развития (попарный отбор, метод «копий-пар»), чтобы минимизировать различия в пре-, интра- и постнатальных периодах развития детей, родившихся на ранних сроках гестации.

В табл. 1 представлен дизайн исследования. Дети были подобраны методом «копий-пар» по сроку гестации, месту рождения и выхаживания (г. Санкт-Петербург и Ленинградская область), максимально подобраны по полу и количеству плодов (одно- или многоплодная беременность).

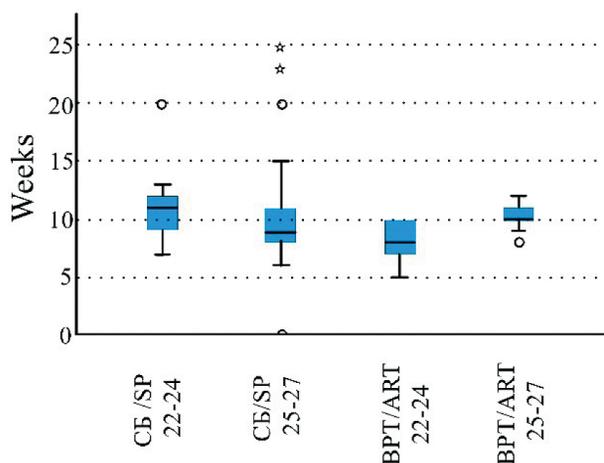


Рис. 1. Постановка на учет в женскую консультацию

Fig. 1. Registration in the women's consultation

Изначально методы ВРТ применялись с целью преодоления репродуктивных проблем, связанных с непроходимостью или отсутствием маточных труб. В настоящее время показания к применению данных методов намного шире и включают различные причины бесплодия: эндокринные, идиопатические, мужской фактор и др. Тем не менее для будущего ребенка крайне важно состояние здоровья его матери. Большинство женщин, прибегнувших к ВРТ, входят в группу высокого риска осложненного течения беременности и родов, что неблагоприятно влияет на внутриутробное развитие плода [17]. Данные по состоянию здоровья матерей, которым проводится процедура ВРТ, и матерей, самостоятельно забеременевших на момент зачатия и на протяжении беременности, различаются, результаты приведены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, заболевания эндокринной, репродуктивной сфер и острыми респиратор-

Таблица 3. Сравнительные данные антропометрии при рождении

Table 3. Comparative anthropometry data with glow

Критерии / Criteria	Масса / Weight		Рост / Height		Окружность головы / Circle heads		Окружность груди / Circle breast	
	СБ / SP	ВРТ / ART	СБ / SP	ВРТ / ART	СБ / SP	ВРТ / ART	СБ / SP	ВРТ / ART
M (±SD)	792±145	746±145	531±2	31±3	23±4	23±2	21±2	21±2
Me	790	750	31	32	23	23	21	21
[Q1; Q3]	[680; 900]	[670; 860]	[30; 33]	[29; 33]	[22; 25]	[22; 25]	[22; 25]	[19; 22]
U/P	745/0,220		555,5/0,975		842,0/0,861		818,0/0,833	

Примечание: ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; СБ — самостоятельная беременность (здесь и далее в таблицах).
Note: ART — assisted reproductive technologies; SP — spontaneous pregnancy (here and further in the tables).

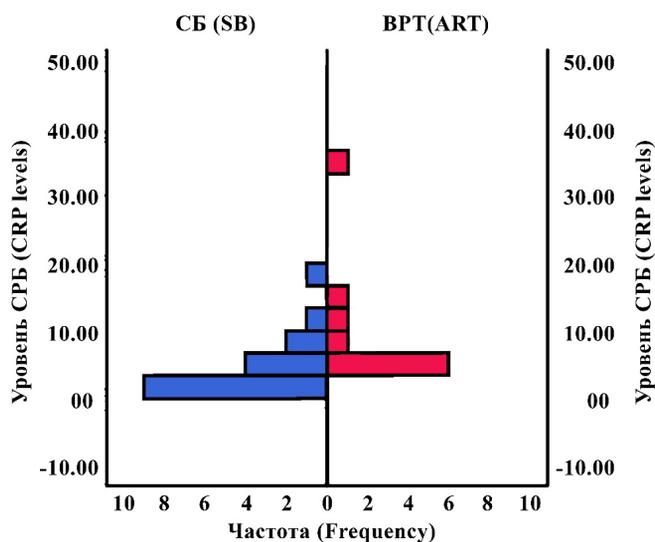


Рис. 2. Сравнение уровня С-реактивного белка (СРБ) у новорожденных при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) и самостоятельной беременности (СБ)

Fig. 2. Comparison of C-reactive (CRP) protein levels in newborns with assisted reproductive technologies (ART) and spontaneous pregnancy (SP)

ными заболеваниями выше у матерей, чьи дети родились в результате ВРТ. Суммарное количество заболеваний у матерей в группе ВРТ также выше (p=0,032). Антибиотикотерапия достоверно чаще применялась у беременных после ВРТ (p=0,004).

Согласно графику (рис. 1), ранее других проходили постановку на учет в женских консультациях матери, у которых родились дети после ВРТ на крайне раннем сроке (p=0,019).

Современные исследования, посвященные оценке отдаленных результатов, неоднозначны и часто противоречивы. Большинство работ не показывает существенных различий между детьми в зависимости от способа их зачатия [8, 21]. При этом признается необходимость более глубокого изучения данного вопроса, а также важно исследовать общее функционирование семейной системы в случае применения ВРТ, прежде чем делать окончательные выводы [22].

В результате исследования не были получены достоверные различия в оценке антропометри-

ческих данных у новорожденных в сравниваемых группах. Показатели по шкале Апгар новорожденных детей, рожденных на раннем сроке гестации в сравниваемых группах, не выявили достоверных различий (p >0,05 на всех этапах оценки состояния новорожденных; Апгар1 p=0,225; Апгар2 p=0,418; Апгар3 p=0,507).

По течению пренатального периода можно судить как об эффективности использования ВРТ, так и об адекватности развития плода. Факторами, влияющими на исход беременности, являются применение стимулирующих гормонов, изменение гормонального фона, временное пребывание гамет вне организма женщины, частота проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и соматическое состояние женщины, воздействие факторов внешней среды на мать и плод в период внутриутробного развития, способы родоразрешения и социальные факторы [10].

В работах некоторых авторов утверждается, что использование ВРТ повышает частоту невынашива-

ния, что может отражаться на дальнейшем развитии детей [1, 3].

Согласно исследованиям, выполненным Г.У. Асымбековой и соавт. (2014), в группе женщин с ВРТ чаще приходилось прибегать к оперативному родоразрешению, так как вероятность болезней и риск осложнений у них больше, нежели у женщин со спонтанной беременностью [2]. В работе автора также получены данные о том, что оперативное родоразрешение на раннем сроке гестации достоверно чаще применяется матерям после ВРТ ($p=0,024$).

Тем не менее известно, что риск инфекционных осложнений при оперативном родоразрешении в 2,8 раза выше в сравнении с вагинальными родами [22]. Многочисленные научные исследования

демонстрируют, что у детей, рожденных в результате оперативного родоразрешения, в будущем увеличивается риск аллергических, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 1-го типа, а также ожирения, что диктует врачу акушеру-гинекологу более рационально подходить к выбору метода родоразрешения [20, 21].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) у детей, рожденных после ВРТ, представлен на рис. 2, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе у детей, рожденных после ВРТ ($p=0,04$). Остальные показатели крови в данном исследовании значимой разницы не выявили.

Из табл. 4 видно, что значимой разницы в ведении детей, рожденных на раннем сроке гестации в

Таблица 4. Лечение в раннем постнатальном периоде

Table 4. Treatment in the early postnatal period

Критерии / Criteria	СБ / SP Me [Q1; Q3]	ВРТ / ART Me [Q1; Q3]	Тест	P
1. Искусственная вентиляция легких (дни) / Mechanical ventilation (days)	23 [7; 38]	20 [8; 39]	U=613,000	0,854
2. Кислородная зависимость (дни) / Oxygen dependency (days)	69 [59; 90]	78[57; 94]	U=593,000	0,529
3. Переход на полное энтеральное питание (дни) / Transition to full enteral nutrition (days)	49 [24; 83]	45 [23; 70]	U=439,000	0,440
4. FiO ₂ max роддом / FiO ₂ max maternity hospital	0,60 [0,40; 0,80]	0,50 [0,40; 0,70]	U=749,500	0,232
5. FiO ₂ min роддом / FiO ₂ min maternity hospital	0,25 [0,21; 0,30]	0,25 [0,21; 0,30]	U=838,500	0,685
6. FiO ₂ в стационаре / FiO ₂ in the hospital	0,34 [0,30; 0,45]	0,35 [0,30; 0,45]	U=909,500	0,655
7. Сурфактант (количество) / Surfactant (quantity)	1 [1; 2]	2 [1; 2]	U=950,500	0,496

Критерии / Criteria	Количество человек / Number of people n (%)	Количество человек / Number of people n (%)	Тест	p
1. Инотропная терапия (адреналин) / Inotropic therapy (adrenaline)	13 (31%)	13 (31%)	$\chi^2=0,000$	0,593
2. Инотропная терапия (дофамин) / Inotropic therapy (dopamine)	20(47,6%)	14(33,3%)	$\chi^2=1,779$	0,133
3. Инотропная терапия (добутамин) / Inotropic therapy (dobutamine)	34(81%)	34(81%)	$\chi^2=0,000$	0,609
4. Гормональная терапия / Hormone therapy	26(61,9%)	20(47,6%)	$\chi^2=1,730$	0,136
5. Противосудорожная терапия / Anticonvulsant therapy	5(12,2%)	3(7,3%)	$\chi^2=0,554$	0,356
6. Обезболивание (фентанил) / Anesthesia (fentanyl)	20(47,6%)	16(38,1)	$\chi^2=0,778$	0,254
7. Антибактериальная терапия / Antibacterial therapy	42(100%)	42(100%)	Не применимо / Not applicable	Не применимо / Not applicable

Таблица 5. Парное сравнение летальности детей, рожденных на ранних сроках при ВРТ и от самостоятельной беременности

Table 5. Pairwise comparison of mortality of children born in the early stages during ART and from independent pregnancy

Общий фактор / Common factor χ^2		СБ / SP (22–24)		СБ / SP (25–27)		ВРТ / ART (22–24)		ВРТ / ART (25–27)	
		p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	P	
Сроки гестации (нед) / Gestation period (weeks of gestation)	СБ / SP (22–24)			0,004	0,949	2,959	0,085	0,170	0,680
	СБ / SP (25–27)	0,004	0,949			6,002	0,014	0,465	0,495
	ВРТ / ART (22–24)	2,959	0,085	6,002	0,014			8,912	0,003
	ВРТ / ART (25–27)	0,170	0,680	0,465	0,495	8,912	0,003		

условиях родильного дома и отделения реанимации стационара, нет. Применимые методы лечения соответствовали рекомендациям по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [4].

Несмотря на то что матери детей, рожденных после ВРТ, в достоверно ранние сроки взяты на учет в женских консультациях, смертность этих новорожденных выше, чем в остальных группах $p=0,003$ (табл. 5).

В данной работе не получено значимого отличия по антропометрическим данным, а также в тактике ведения детей исследуемых групп и рожденных на ранних сроках гестации. В условиях родильного дома и отделения реанимации стационара лечение соответствовало клиническим рекомендациям по ведению детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, а также согласно протоколам оказания медицинской помощи данной категории новорожденных. Тем не менее требуется дальнейшее углубленное исследование по выявлению причин перинатальной смертности детей, рожденных на очень раннем сроке (22–24 нед), $p=0,003$ (табл. 5) после применения ВРТ, с учетом их значимо ранней постановки на учет в женских консультациях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило ряд организационных факторов, которые значительным образом затрудняли работу. Во-первых, отсутствие специальной маркировки документов беременных и детей, рожденных с применением ВРТ, влекло за собой значительные поиски: дозы эстрогенов, количество циклов проводимой поддерживающей терапии и т.д. Это сопровождалось негативизмом матерей, не желавших общаться по проблемам бесплодия и методов его лечения, которые использовались в каждом конкретном случае.

Данные выполненной работы показали единство в реализации биологических программ роста и развития, а также достоверно низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья у матерей, планировавших беременность при помощи ВРТ. Кроме того, беременность будущих матерей чаще

протекала на фоне инфекционных заболеваний, что требовало назначения, возможно, в силу большего иммунодефицита, антибактериальной терапии.

Высокий уровень СРБ у детей группы ВРТ при рождении ($p=0,040$) в определенной степени подтверждает наличие внутриутробной инфекции [11]. Родоразрешение женщин данной группы проводилось оперативным путем ($p=0,024$), так как вероятность болезней и высокий риск осложнений у них выше, чем у женщин со спонтанной беременностью [15].

Лечение новорожденных на этапе родильного дома и отделения реанимации значительно не отличалось. Вместе с тем погибали достоверно чаще дети ВРТ, рожденные на очень раннем сроке гестации (22–24 нед), что, вероятнее всего, является достоверным признаком в пользу сниженных адаптационных возможностей у детей, рожденных с помощью ВРТ. Практически у всех умерших диагностирована внутриутробная инфекция.

С целью снижения риска неблагоприятных перинатальных исходов необходимо структурировать проведение акушерско-гинекологического, неонатологического, педиатрического консультирования в семьях, планирующих проведение ВРТ, на этапе амбулаторного звена [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного исследования можно отметить неоднозначность течения беременности и родов у детей сравниваемых групп. Глубоко недоношенные дети подвержены высокому риску инфекционных осложнений, что резко снижает их адаптивные возможности. Современные исследования едины во мнении о преимущественно восходящем пути инфицирования при интраамниальной инфекции [6]. Акушерские проблемы, связанные с ВРТ, прежде всего обусловлены возрастом матери, наличием экстрагенитальной патологии. Самый значительный риск представляет многоплодная беременность, которую надо избегать, так как в этом случае ситуация может стать трудноуправляемой [19]. Высокий риск гибели или развития осложнений, по-видимому, потребует новых рекомендаций

по регистрации беременности, ее ведению и оказанию медицинской помощи новорожденным. Логичным и актуальным решением проблемы может стать создание регистров применения ВРТ [23].

Данные результаты показали лишь некоторые отличия между исследуемыми группами детей. С целью выявления групп риска и определения правильной врачебной тактики планируется создание доказательного алгоритма, который поможет практикующим докторам и будущим родителям избежать нежелательных последствий и минимизирует риски жизни и здоровья новорожденных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор лично внес вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The author personally contributed to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication

Funding source. The author claims that there is no external funding for the research.

Consent for publication. The author obtained written consent from patients for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альферович Е.Н., Грак Л.В., Кокорина Н.В., Саржевская Е.А., Левшук Л.М. Особенности неонатальной адаптации и катамнез детей, рожденных у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Экологический вестник: научно-практический журнал. Минск. 2016;3:80–84.
2. Асымбекова Г.У., Сарымсакова Т.А., Меликова Ф.Р. Особенности течения гестационного процесса и перинатальные исходы у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал: Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. Бишкек: Кыргызско-Российский Славянский университет. 2014;14(4):22–24.
3. Витязева И.И., Здановский В.М. Редукция числа эмбрионов при многоплодной беременности. Пробл. репродукции. 1997;3:95–96.
4. Володин Н.Н. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володиной. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. 2016.
5. Дерюшева А.Ю., Пермьякова А.В. Факторы риска, влияющие на формирование здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Фундаментальная наука в современной медицине-2018. Материалы дистанционной научно-практической конференции молодых ученых. 2018:382.
6. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С. Истмико-цервикальная недостаточность и генитальная инфекция. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021;23(8):77.
7. Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО. Проблемы репродукции. 2005;2:52–54.
8. Зюзикова З.С. Физическое, психосоматическое развитие и особенности эндокринного статуса у детей, рожденных в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2021.
9. Кондратьева Т.А., Артымук Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Журнал: Мать и дитя в Кузбассе. Кемерово: Медицина и просвещение. 2009;2(37):3–7.
10. Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2012;1:54–60.
11. Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А., Султыгова Л.А. Подготовка к программам вспомогательных репродуктивных технологий при хроническом эндометрите. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020;8:37–41. URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=13113>.
12. Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16).
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. N 1687-н. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи. (ред. от 13.10.2021) №987н.
14. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.В., Хаддад Х. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. 2020;27(4).
15. Савельева Г.М., Касьянова Г.В., Дронова М.А., Карачунская Е.М. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и

- состояние детей. Журнал: Проблемы репродукции. М.: Медиа Сфера. 2014;6:35–39.
16. Скрипченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2014;(4):611–14.
 17. Соловьева Е.В. Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс]. Современная зарубежная психология. 2014;3(4):33–48. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2014/n4/75366.shtml>.
 18. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. Журнал: Медицинский оппонент. 2018;2.
 19. Яковлева О.В., Глухова Т.Н., Рогожина И.Е., Проданова Е.В., Столярова У.В. Основные проблемы беременности после ВРТ. Современные проблемы науки и образования. 2018;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28279>.
 20. Neu D., Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. Clin. Perinatol. 2011;38(2):321–331.
 21. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and metaanalysis. Rev. Saude Publica. 2017;51:105.
 22. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K. Cesarean section and chronic immune disorders. Pediatrics. 2015;135(1):P e92-e98. DOI: 10.1542/peds.2014-0596.
 23. Zegers-Hochschild F., Crosby J.A., Musri C., Borges de Souza MDC., Martinez A.G., Amaral Silva A. et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry. 2019. *Reprod Biomed Online*.
 3. Vityazeva I.I., Zdanovskiy V.M. Reduktsiya chisla embrionov pri mnogoplodnoy beremennosti. [Reduction in the number of embryos in multiple pregnancies]. Probl. reproduksii. 1997;3:95–96. (in Russian).
 4. Volodin N.N. Klinicheskiye rekomendatsii pod redaktsiyey akademika RAN N.N. Volodina. Vedeniye novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. [Management of newborns with respiratory distress syndrome]. 2016. (in Russian).
 5. Deryusheva A.Yu., Permyakova A.V. Faktory riska, vliyayushchiye na formirovaniye zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate primeneniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy. [Risk factors influencing the health of children born as a result of the use of assisted reproductive technologies]. Fundamental'naya nauka v sovremennoy meditsine-2018. Materialy distantsionnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh. 2018:382. (in Russian).
 6. Dolgushina V.F., Alikhanova Ye.S. Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost' i genital'naya infektsiya. [Isthmic-cervical insufficiency and genital infection]. Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Pul's". 2021;23(8):77. (in Russian).
 7. Yevsyukova I.I., Maslyanyuk N.A. Sostoyaniye novorozhdennykh i ikh dal'neysheye razvitiye pri mnogoplodnoy beremennosti posle EKO. [The condition of newborns and their further development during multiple pregnancies after IVF]. Problemy reproduksii. 2005;2:52–54. (in Russian).
 8. Zyuzikova Z.S. Fizicheskoye, psikhosomaticheskoye razvitiye i osobennosti endokrinного statusa u detey, rozhdennykh v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy. [Physical, psychosomatic development and characteristics of endocrine status in children born as a result of the use of assisted reproductive technologies]. Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. 2021. (in Russian).
 9. Kondrat'yeva T.A., Artymuk N.V. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility]. Zhurnal: Mat' i ditya v Kuzbasse. Kemerovo: Meditsina i prosveshcheniye. 2009;2(37):3–7. (in Russian).
 10. Kopylova I.V., Vityazeva I.I. Zdorov'ye i endokrinnyy status detey, rozhdennykh s pomoshch'yu metodov vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy (obzor literatury). [Health and endocrine status of children born using assisted reproductive technologies (literature review)]. Problemy endokrinologii. 2012;1:54–60. (in Russian).
 11. Ozdoyeva I.M-B., Petrov Yu.A., Sulygova L.A. Podgotovka k programmam vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy pri khronicheskom

REFERENCES

1. Al'ferovich Ye.N., Grak L.V., Kokorina N.V., Sarzhevskaya Ye.A., Levshuk L.M. Osobennosti neonatal'noy adaptatsii i katamnez detey, rozhdennykh u zhenshchin posle vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy. [Features of neonatal adaptation and follow-up of children born to women after assisted reproductive technologies]. Ekologicheskyy vestnik: nauchno-prakticheskyy zhurnal. Minsk. 2016;3:80–84. (in Russian).
2. Asymbekova G.U., Sarymsakova T.A., Melikova F.R. Osobennosti techeniya gestatsionnogo protsessa i perinatal'nyye iskhody u zhenshchin posle primeneniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy. [Features of the gestational process and perinatal outcomes in women after the use of assisted reproductive technologies]. Zhurnal: Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta. Bishkek: Kyrgyzsko-Rossiyskiy Slavyanskiy universitet. 2014;14(4):22–24. (in Russian).

- endometrite. [Preparation for assisted reproductive technology programs for chronic endometritis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2020;8:37–41. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13113>. (in Russian).
12. Pasport natsional'nogo proyekta "Demografiya" [Passport of the national project "Demography"] (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossiyskoy Federatsii po strategicheskomu razvitiyu i natsional'nym proyektam, protokol ot 24.12.2018 N 16). (in Russian).
 13. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 27 dekabrya 2011 g. N 1687-n. O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke yego vydachi. [On medical criteria for birth, the form of the birth document and the procedure for its issuance]. (red. ot 13.10.2021) №987n. (in Russian).
 14. Radzinskiy V.Ye., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.V., Khaddad Kh. Prezhdevremennyye rody — nereshennaya problema XXI veka. [Premature birth — an unsolved problem of the 21st century]. 2020;27(4). (in Russian).
 15. Savel'yeva G.M., Kas'yanova G.V., Dronova M.A., Karachunskaya Ye.M. Vspomogatel'nyye reproduktivnyye tekhnologii: perinatal'nyye iskhody i sostoyaniye detey. [Assisted reproductive technologies: perinatal outcomes and condition of children]. *Zhurnal: Problemy reproduksii*. Moskva: Media Sfera Publ. 2014;6:35–39. (in Russian).
 16. Skripchenko Yu.P., Baranov I.I., Tokova Z.Z. Statistika prezhevremennykh rodov. Problemy reproduksii. [Statistics of premature births. Reproduction problems]. 2014;(4):611–14. (in Russian).
 17. Solov'yeva Ye.V. Osobennosti razvitiya detey, zachatykh pri pomoshchi vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. [Features of the development of children conceived with the help of assisted reproductive technologies]. [Elektronnyy resurs]. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2014;3(4):33–48. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2014/n4/75366.shtml>. (in Russian).
 18. Khodzhayeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Prezhdevremennyye rody: aktual'nyye voprosy akusherskogo menedzhmenta. [Premature birth: current issues in obstetric management]. *Zhurnal: Meditsinskiy opponet*. 2018;2. (in Russian).
 19. Yakovleva O.V., Glukhova T.N., Rogozhina I.Ye., Prodanova Ye.V., Stolyarova U.V. Osnovnyye problemy beremennosti posle VRT. [The main problems of pregnancy after ART]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28279>. (in Russian).
 20. Neu D., Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin. Perinatol*. 2011;38(2):321–331.
 21. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and metaanalysis. *Rev. Saude Publica*. 2017;51:105.
 22. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135(1):P e92–e98. DOI: 10.1542/peds.2014-0596.
 23. Zegers-Hochschild F., Crosby J.A., Musri C., Borges de Souza MDC., Martinez A.G., Amaral Silva A. et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry. 2019. *Reprod Biomed Online*.

УДК [616.379-008.64+616.831]-616-08-06-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.43.69.020

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕБЕНКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА С ПОСЛЕДУЮЩИМ РАЗВИТИЕМ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

© Нина Викторовна Евдокимова, Алексей Алексеевич Тимофеев,
Анна Никитична Завьялова, Милена Николаевна Яковлева,
Кристина Владимировна Скобелева

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

Контактная информация:

Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899> SPIN: 6552-7359

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Тимофеев А.А., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Скобелева К.В. Клинический случай ребенка с сахарным диабетом 1-го типа с последующим развитием энцефалопатии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 211–219. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.43.69.020>

Поступила: 25.03.2024

Одобрена: 23.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель работы — обзор клинического случая ребенка с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) с выраженным нарушением когнитивных способностей из-за развития диабетической энцефалопатии. Проведен анализ предшествующих факторов манифестации СД1 у ребенка, вследствие которых на фоне длительно протекавшей гипергликемии и дефицита инсулина случился метаболический ацидоз с последующим осложнением в виде диабетической энцефалопатии (ДЭ). Дальнейшие метаболические и гипоксические изменения в организме ребенка привели к снижению когнитивных функций. ДЭ является характерным осложнением СД1 у детей, поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем, а также некорректно подобранной терапией. Была проведена оценка антропометрических данных и лабораторных показателей до и после корректировки лечения СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая энцефалопатия (ДЭ), диабетическая кома, метаболический ацидоз, дети

A CLINICAL CASE OF A CHILD WITH TYPE I DIABETES MELLITUS WITH THE SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF ENCEPHALOPATHY

© Nina V. Evdokimova, Aleksey A. Timofeev, Anna N. Zav`yalova,
Milena N. Yakovleva, Kristina V. Skobeleva

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

Contact information:

Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899> SPIN: 6552-7359

For citation: Evdokimova NV, Timofeev AA, Zav`yalova AN, Yakovleva MN, Skobeleva KV. A clinical case of a child with type 1 diabetes mellitus with the subsequent development of encephalopathy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):211–219. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.43.69.020>

Received: 25.03.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of the work was to review a clinical case of a child with type 1 diabetes mellitus (DM1) with severe cognitive impairment due to the development of diabetic encephalopathy. The analysis of the preceding factors of the manifestation of DM1 in a child is carried out, as a result of which, against the background of prolonged hyperglycemia and insulin deficiency, there was an increase in metabolic acidosis with a subsequent complication in the form of diabetic encephalopathy (DE). Subsequent metabolic and hypoxic changes in the child's body led to a decrease in cognitive functions. DE is a characteristic complication of DM1 in children, since its development is mainly due to ineffective metabolic control, as well as incorrectly selected therapy. An assessment of anthropometric data, as well as laboratory parameters, was carried out before and after adjusting the treatment of DM1.

Keywords: type 1 diabetes mellitus (DM1), diabetic encephalopathy (DE), diabetic coma, metabolic acidosis treatment of DM1, children

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы значительно увеличилась заболеваемость сахарным диабетом в развитых странах с высоким экономическим ростом. В ряде стран наблюдается непропорционально высокое нарастание заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей в возрасте моложе 5 лет. Согласно данным Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF) на 2021 год, в мире общее число детей и подростков (до 19 лет) с СД1 составляет более 1,2 млн человек, из них более половины (54%) — дети до 15 лет. Заболеваемость СД1 растет с каждым годом. Ежегодно заболевает более 108 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет и более 41 тыс. подростков в возрасте от 15 до 19 лет [3, 4, 12].

В большинстве стран дебют СД1 развивается до 90%, чаще в детском возрасте, в то время как среди старших возрастных групп распространенность СД1 составляет от 5 до 10% [3, 4, 6]. Пик заболеваемости приходится на период раннего пубертата и у девочек выявляется на 1–2 года раньше, чем у мальчиков. К концу пубертатного периода заболеваемость снижается для детей обоих полов [8, 17].

СД1 сопровождается осложнениями со стороны почек, сетчатки, периферической нервной системы и сосудов. В последнее время осложнения СД со стороны центральной нервной системы (ЦНС) изучаются все более пристально. Общепринятое определение диабетической энцефалопатии (ДЭ) не сформулировано, но к ней не относят отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии.

Клинически ДЭ проявляется неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической, неврологической и вегетативной клинической картиной [8]. Она включает характерные биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения, которые могут привести к когнитивному дефициту и значительно снижают качество жизни как самого больного, так и его близких [3, 10, 16].

ДЭ «в чистом виде» встречается лишь у больных СД1 (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем [3, 4].

Согласно эпидемиологическим данным, начало диабета в раннем возрасте оказывает большое негативное воздействие на развивающийся мозг. Применение однофотонной эмиссионной томографии показало снижение мозгового кровотока в лобных областях и в базальных ганглиях. Хроническая гипергликемия ассоциирована со снижением показателей нейрофизиологических тестов и структурными изменениями [4, 5].

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

В последнее время появляется все больше доказательств неблагоприятных эффектов СД1 на ЦНС и когнитивные функции. Изучение детей с СД1 показало нарушение внимания, скорости переработки данных, исполнительных функций, интеллекта и памяти [5, 7, 14].

Механизм, лежащий в основе ДЭ при СД1, является многофакторным и пока далек от полного понимания (рис. 1). Предполагается, что дефицит инсулина и его влияние на другие нейротрофические факторы играют важную роль в осуществлении эффектов нейротрансмиттеров и обеспечении межнейронального взаимодействия. Сопутствующий окислительный стресс и активация апоптоза могут быть связаны с гипергликемией, но возможно, в большей степени с нарушением инсулинового сигналинга, который можно корректировать С-пептидом и интраназальным введением инсулина [1, 4]. Все нарушения с течением времени приводят к нейрональной потере и дезинтеграции нейрональных сетей, являющихся основой когнитивной функции.

Выявляется атрофия белого вещества, ассоциированная с гиперактивацией рецепторов конечных продуктов гликирования [8, 10, 13].

Механизм повреждающего действия на клетки и ткани эндогенными и экзогенными AGEs (конечные продукты глубокого гликирования) следующий:

- 1) активация рецепторно-опосредованных сигнальных путей, приводящих к окислительному стрессу, воспалению и модуляции экспрессии генов;
- 2) изменение структуры и функции стабильных долгоживущих белков, в частности белков соединительной ткани за счет необратимого кросс-линкинга с AGEs;
- 3) прямое гликирование внутриклеточных белков и липидов приводит к нарушению функции клетки [2, 9, 11].

Изменение белого вещества связано со снижением экспрессии белка миелина, потерей олигодендроцитов и ассоциируется с повышением астроглиоза, что сопровождается повышением экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования фактора некроза опухоли альфа- и интерлейкина-6 в белом веществе [2].

Абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к снижению утилизации GLU инсулинзависимыми тканями. В крови развивается гипергликемия, а в тканях наступает тяжелый энергетический «голод». Это способствует резкому повышению уровня всех контринсулиновых гормонов в крови (глюкагон, катехоламины, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ)). В организме активируется липолиз, гликолиз

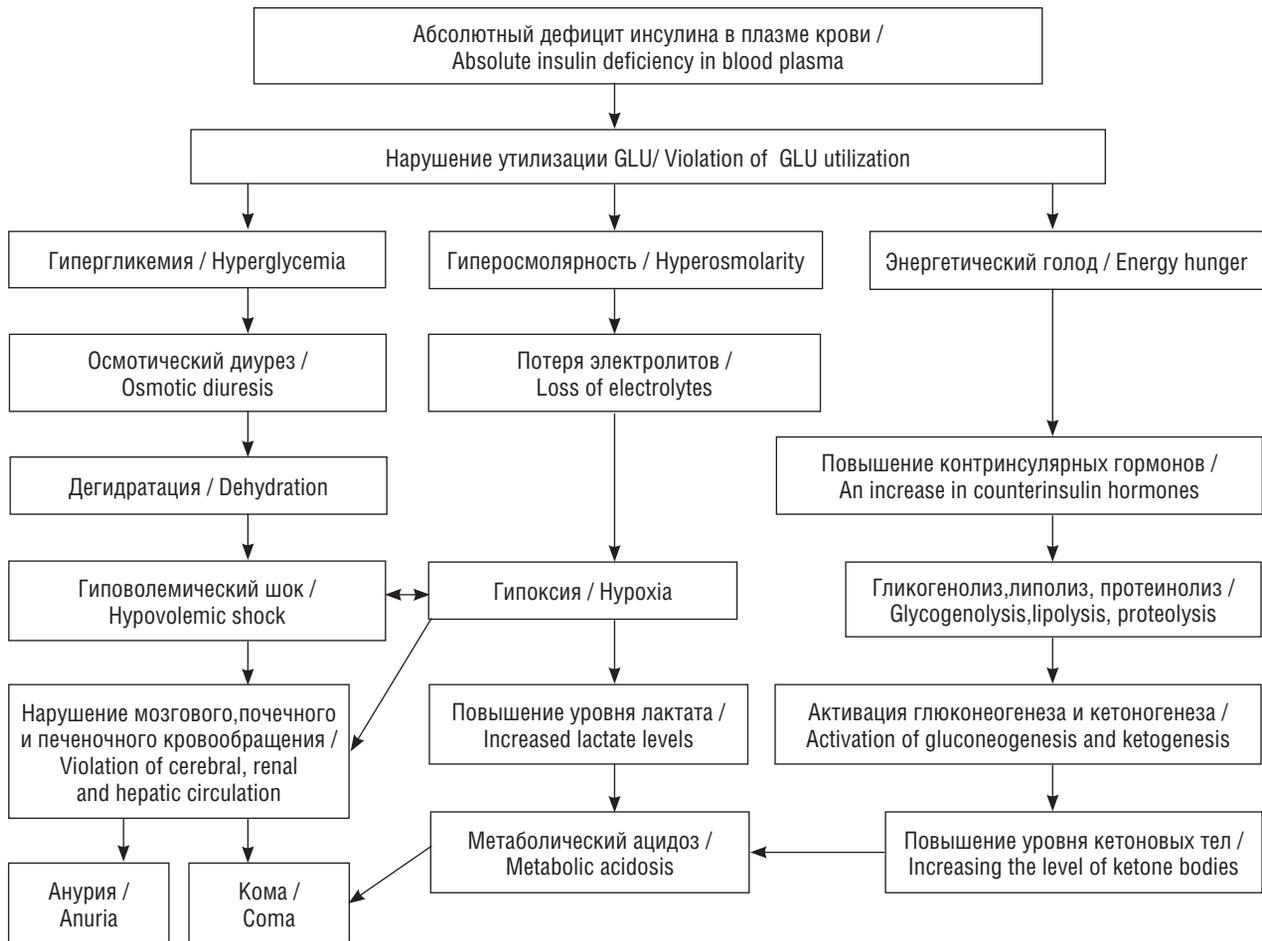


Рис. 1. Механизм развития диабетической энцефалопатии при СД1

Fig. 1. The mechanism of development of diabetic encephalopathy in DM1

и протеолиз, что ведет к образованию субстратов для глюконеогенеза в печени и почках. Глюконеогенез в сочетании с нарушением утилизации GLU тканями является важнейшей причиной быстронарастающей гипергликемии, повышения осмолярности плазмы, внутриклеточной дегидратации и осмотического диуреза [10, 11, 13].

В свою очередь, активация липолиза приводит к тому, что печень не использует жирные кислоты для синтеза триглицеридов. Вследствие этого часть жирных кислот включается в β -окисление и кетогенез. Синтез кетоновых тел происходит из таких аминокислот, как изолейцин, лейцин и валин, которые накапливаются в результате избыточного протеолиза. Накопление ацетил-КоА, ацетоацетата и β -оксибутирата ведет к истощению щелочных резервов крови и развитию метаболического ацидоза. Синтез кетонов организмом выше, чем их потребление и утилизация во время экскреции с мочой, что также приводит к метаболическому ацидозу (диабетической коме) [15].

Протеолиз нарушает азотистый баланс и развивается азотемия. Внутриклеточная дегидратация

сменяется сначала внеклеточной, а затем и общей дегидратацией организма. Происходит снижение тканевого и почечного кровотока, наблюдается дефицит электролитов Na^+ , K^+ , Cl^- . Дегидратация приводит к гиповолемии, что является причиной уменьшения мозгового, почечного и периферического кровотока. Это усиливает уже имеющуюся гипоксию ЦНС и периферических тканей. Гипоксия периферических тканей способствует активации в них анаэробного гликолиза и накоплению молочной кислоты, что может стать причиной лактатацидоза [10, 11, 17].

Таким образом, тяжесть состояния больного обуславливается резкой дегидратацией организма, декомпенсированным метаболическим ацидозом, дефицитом электролитов, гипоксией, гиперосмолярностью и может осложняться диабетической энцефалопатией и в тяжелых случаях комой [1, 4, 8].

Патогенез ДЭ связывают с двумя основными типами нарушений: метаболическими и гипоксическими. Развитие микроангиопатии опосредовано накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), активизацией процессов

перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. Прогрессирование микроангиопатии приводит к снижению эндоневрального кровотока с развитием гипоксии, способствующей переключению энергетического метаболизма нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, в процессе которого из одной молекулы глюкозы образуются лишь две молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), тогда как в реакции аэробного гликолиза — 38 молекул. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатинина, возрастает содержание лактата, что приводит к развитию кислородного и энергетического голодания нервной ткани. Снижение эндоневральной микроциркуляции и усугубление нарушений функции нервных волокон способствует уменьшению синтеза и увеличению разрушения оксида азота (NO), обладающего вазодилатирующим действием, что может стать одной из причин развития артериального спазма, являющегося важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии при сахарном диабете [3, 4, 8, 10, 11]. Помимо патогенетической значимости нарушений эндоневрального кровотока, важную роль играют и метаболические расстройства. Установлено, что снижение скорости проведения импульса по миелиновым волокнам обусловлено патологически высокой внутриаксональной концентрацией ионов Na^+ , в развитии которой основная роль принадлежит снижению активности тканевой Na^+/K^+ -АТФазы, что вызывает вторичные сосудистые нарушения, расстройства нейротрофики, нейротоксикоз и, как следствие, структурное изменение нейронов, а также нарушение скорости проведения возбуждения по нерву. Сахарный диабет оказывает огромное влияние на потерю белого вещества головного мозга [8, 13, 15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 5 лет 7 месяцев, поступила в приемное отделение клиники стационара 1 с классическими симптомами сахарного диабета и кетоацидоза, а также жалобами на слабость и вялость. В связи с несвоевременным обращением за медицинской помощью состояние пациента при поступлении крайне тяжелое. Лабораторные данные: гипергликемия (25 ммоль/л), кетоацидоз, повышение уровня гликированного гемоглобина, глюкозурия. На третий день на фоне введения высоких доз инсулина была констатирована клиническая смерть вследствие резкого падения уровня глюкозы в крови с последующим формированием дислокационного синдрома. Пациентке был установлен назогастральный зонд. На 4-е сутки от начала заболева-

ния девочка переведена в клинику стационара 2 в крайне тяжелом состоянии. Степень нарушений сознания: глубокая кома II степени. Ранний анамнез без особенностей. На диспансерном учете у врачей-специалистов не состояла. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: проявления по скипофит-гипоксической энцефалопатии в виде диффузного отека белого вещества головного мозга, ишемических/некротических изменений базальных структур с обеих сторон, мультифокального коркового ламинарного некроза. Расширение наружных внутренних ликворных пространств. По результатам проведения мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга отмечались атрофические изменения головного мозга, диффузная ишемия. Тривентрикулярная гидроцефалия.

Через три месяца пациентка была переведена в стационар 3 с диагнозом: энцефалопатия смешанного генеза, органическое поражение головного мозга смешанного генеза (гипоксически-метаболического), дещеребрационная ригидность, структурная метаболическая эпилепсия, сахарный диабет 1-го типа, белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.

Было проведено комплексное медикаментозное лечение, которое включало в себя инсулинотерапию по интенсифицированной схеме (левемир, новорапид), противосудорожные (кепра) и противосудорожные (клоназепам, конвулекс) препараты, миорелаксанты (баклосан), анксиолитические (реланиум), ветрогонные (эспумизан бэби) средства, ферменты (креон), строгая диета с использованием питательных смесей (клинутрен+Хипп ГА1).

На фоне грамотно подобранной диеты и медикаментозного лечения отмечалась положительная динамика в выравнивании корреляции между должными и полученными результатами ИМТ с 11,75 до 14,49 (рис. 2); масса ребенка с 15 до 19,5 кг (рис. 3, а, б), жировой массы с 2,28 до 3,23 кг (рис. 4); безжировой массы с 12,72 до 14,21 кг (рис. 5), общей воды с 9,31 до 10,4 л (рис. 6), основного обмена с 982 до 1031 ккал (рис. 7).

Во время лечения периодически отмечалось повышение уровня глюкозы, которое купировалось своевременным введением инсулина в соответствующей дозе (рис. 8).

К 5 годам 10 месяцев была выявлена положительная динамика в физическом состоянии пациентки: выросла на 3 см, прибавила в массе тела 4,5 кг. Отмечалось снижение жировой массы тела, компенсаторное увеличение основного обмена. Девочка самостоятельно могла глотать протертую пищу, сосать из бутылочки, мама иногда допаивала из чашки. Ребенок был выписан из стационара с рекомендациями под наблюдение детского эндокринолога по месту жительства.

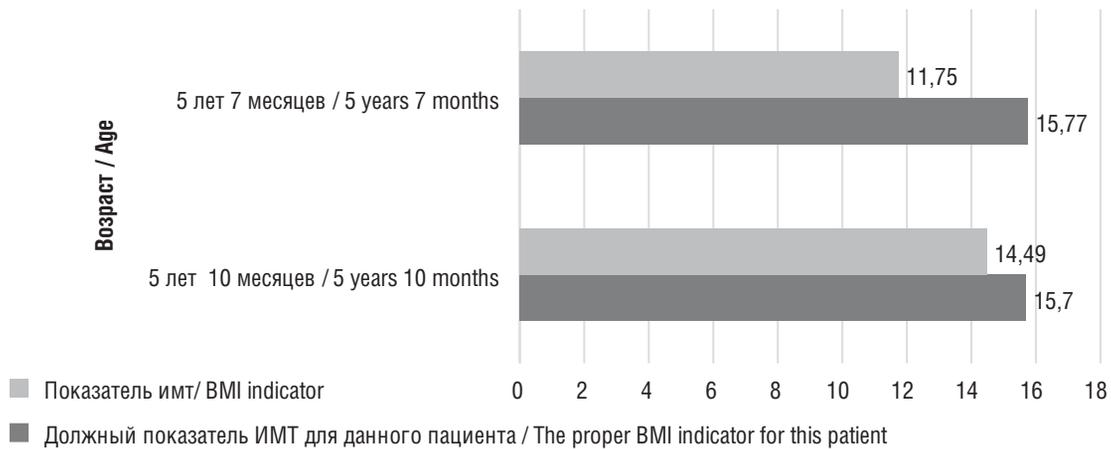
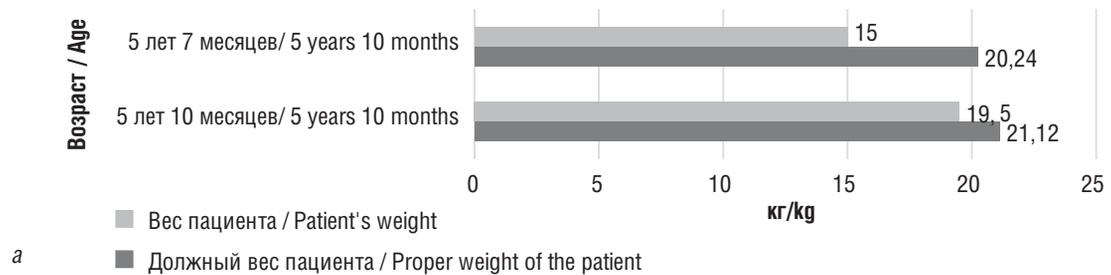
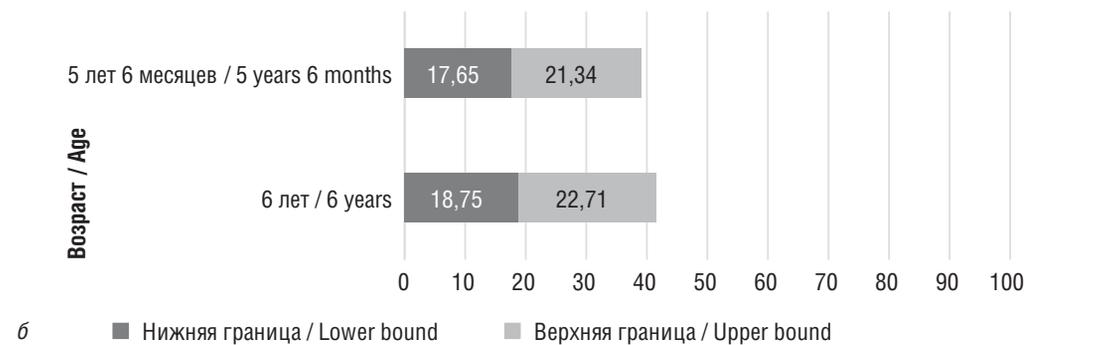


Рис. 2. График соотношения имеющегося индекса массы тела с должным
Fig. 2. A graph of the ratio of the available body mass index to the proper one



а



б

Рис. 3. График динамики массы (а), график массы тела пациента в сравнении с нормой, соответствующей данному возрасту (б)
Fig. 3. Graph of weight dynamics (a), A graph of the patient's body weight compared to the norm corresponding to a given age (b)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальность данного случая заключается в том, что необходимо учитывать возможное острое развитие ДЭ в дебюте заболевания. В связи с этим нужен индивидуальный подход к лечению таких детей в условиях специализированного стационара под контролем группы врачей специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога, диетолога). Вероятно, наиболее эффективным лечением СД в этих условиях является установка инсулиновой помпы и неинвазивных устройств для контроля

гликемии крови. Успех лечения также зависит от питания пациента, что может быть обеспечено с помощью установки гастростомы. Родители ребенка должны быть четко проинформированы о правильном уходе за гастростомой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

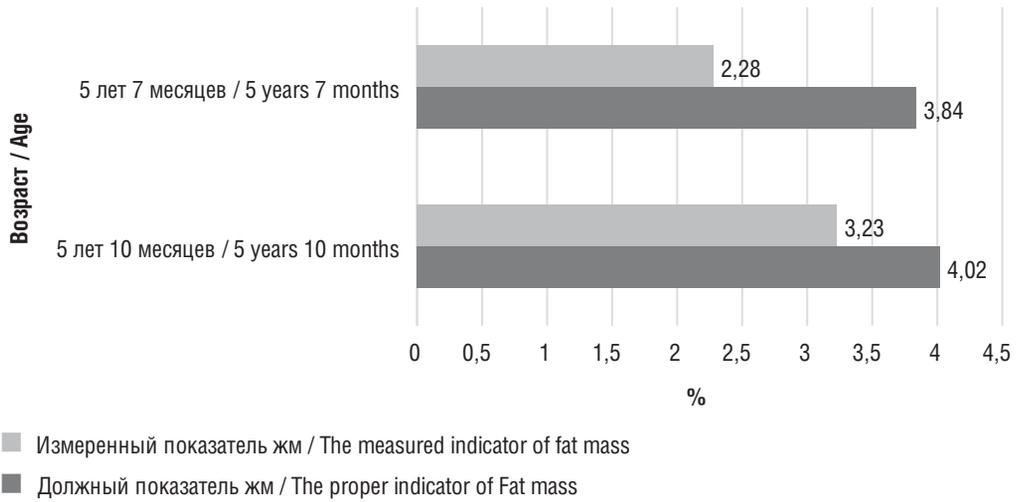


Рис. 4. График динамики жировой массы

Fig. 4. A graph of the dynamics of fat mass

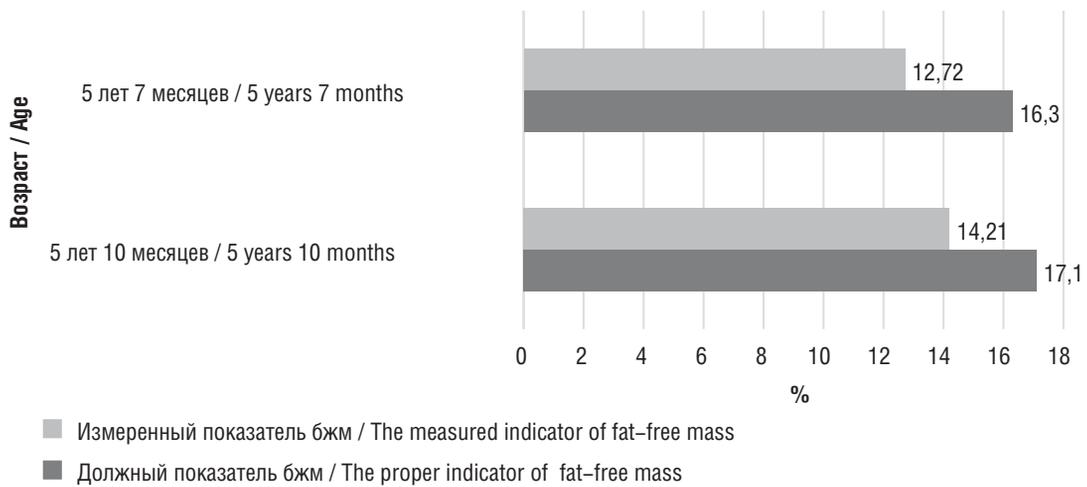


Рис. 5. График динамики безжировой массы

Fig. 5. Graph of the dynamics of fat-free mass



Рис. 6. График соотношения количества общей воды в норме и у данного пациента

Fig. 6. A graph of the ratio of the amount of total water in the norm and in this patient

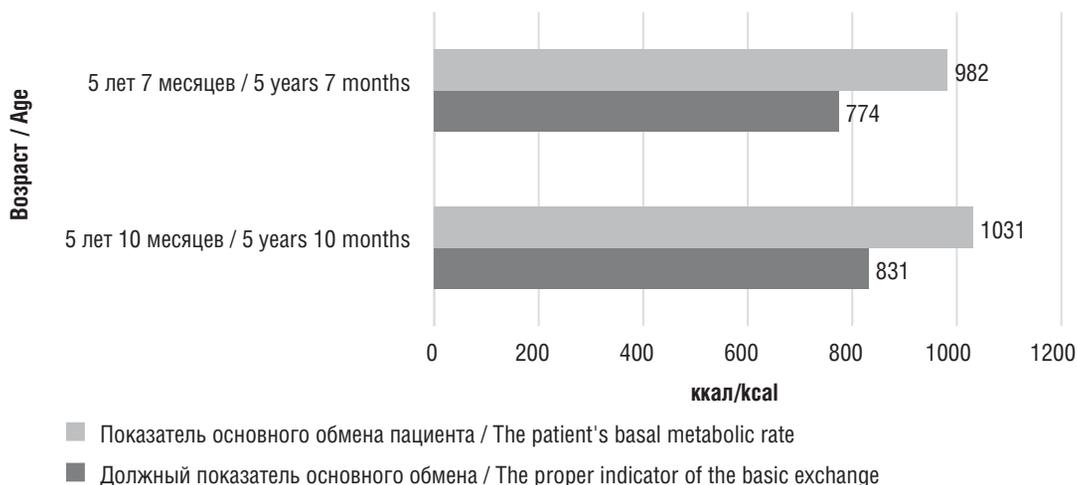


Рис. 7. Динамика изменений основного обмена

Fig. 7. The dynamics of changes in the basic exchange

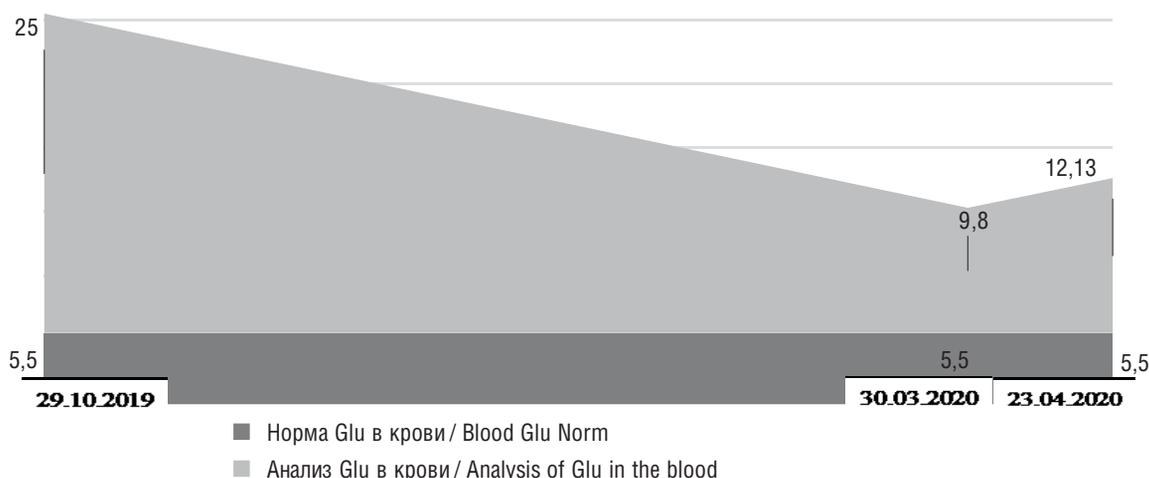


Рис. 8. Динамика изменения концентрации GLU в крови

Fig. 8. Dynamics of changes in the concentration of GLU in the blood

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final

approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова. А.Ю. и др. Острые осложнения сахарного диабета. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802.

2. Леонова Т.С., Вихина М.В., Гришина Т.В., Леонова Л.Е. Фролов А.А., Романовская Е.В. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;12-1(78):194–185. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.034.
3. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. М.; 2020. DOI: 10.14341/DM202015.
4. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей. М.; 2022.
5. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н., Акулин И.М., Чурилов Л.П. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. *Педиатр*. 2020; 11(2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257-65.
6. Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н. Особенности манифестации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, проживающих в Пермском крае. *Педиатр*. 2019; 10(5):56–51. DOI: 10.17816/PED10551-56.
7. Eslami Gharaati M., Nahavandi A., Baluchnejad Mojarad T., Roghani M. Diabetic Encephalopathy Affecting Mitochondria and Axonal Transport Proteins. *Basic Clin Neurosci*. 2020;11(6):793–781. DOI: 10.32598/bcn.11.6.1657.1.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 2022;77(3):824–807. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
9. Jiang L., Yuan N., Zhao N., Tian P., Zhang D. Advanced glycation end products induce A β ₁₋₄₂ deposition and cognitive decline through H19/miR-15b/BACE1 axis in diabetic encephalopathy. *Brain Research Bulletin*. 2022;1(188):196–187. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.08.007
10. John E. H., Arthur C.G. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Jackson, Mississippi: Elsevier Inc; 2018.
11. John W., Wiebke A., Robert S. eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3 rd ed. Oxford England: Oxford University Press; 2021.
12. Joseph I.W., Nicole G., Michael A. eds. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(27):177–155. DOI: 10.1111/pedi.12701.
13. Marois C., Quirins M., Hermann B., Mouri S., Bouzib C., Rudler M. Metabolic encephalopathies. *La Revue de Médecine Interne*. 2019;40(2):97–87. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.006.
14. Ralph Z., Andreas N. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:13–1. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
15. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):71. DOI: 10.1186/s12902-019-0398-8.
16. Zhang R., Jiang L., Li G., Wu J. Advanced Glycosylation End Products Induced Synaptic Deficits and Cognitive Decline Through ROS-JNK-p53/miR-34c/SYT1 Axis in Diabetic Encephalopathy. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(2):861–843. DOI: 10.3233/JAD-215589.
17. Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Новикова В.П., Гринева Е.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. Учебное пособие. М.: 2016.

REFERENCES

1. Dedova I.I., Shestakova M.V., Majorova. A.Yu. i dr. Algoritmy` specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'ny'm saxarny'm diabetom. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Moskva; 2021. DOI: 10.14341/DM12802. (in Russian).
2. Leonova T.S., Vikhinina M.V., Grishina T.V., Leonova L.E. Frolov A.A., Romanovskaya E.V. Vliyanie konechnykh produktov glubokogo glikirovaniya na kletochnye protsessy. [The influence of deep glycation end products on cellular processes]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2018;12-1(78):194–185. (in Russian).
3. Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.B. i dr. Obshhestvennaya organizaciya Rossijskaya associaciya e`ndokrinologov. [Public organization Russian Association of Endocrinologists]. *Klinicheskie rekomendacii*. Moskva; 2020. DOI: 10.14341/DM202015. (in Russian).
4. Klinicheskie rekomendacii. Saxarny`j diabet 1 tipa u detej. [Type 1 diabetes mellitus in children]. 2022. (in Russian).
5. Soprun L.A., Utehin V.I., Gvozdeczkij A.N., Akulin I.M., Churilov L.P. Antropogenny`e faktory` okruzhayushhej sredy` kak trigger`y` saxarnogo diabeta 1-go tipa u detej. [Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes mellitus in children]. 2020; 11(2):65–57. DOI: 10.17816/PED11257-65. (in Russian).
6. Xudorozhkova O.M., Smirnova E.N. Osobennosti manifestacii saxarnogo diabeta 1-go tipa u detej i podrostkov, prozhivayushhix v Permskom krae. [Features of the manifestation of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents living in the Perm Region]. 2019; 10 (5):51–56. DOI: 10.17816/PED10551-56. (in Russian).
7. Eslami Gharaati M., Nahavandi A., Baluchnejad Mojarad T., Roghani M. Diabetic Encephalopathy Affecting Mitochondria and Axonal Transport Proteins. *Basic Clin Neurosci*; 2020;11(6):793–781. DOI: 10.32598/bcn.11.6.1657.1

8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):824–807. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
9. Jiang L., Yuan N., Zhao N., Tian P., Zhang D. Advanced glycation end products induce A β ₁₋₄₂ deposition and cognitive decline through H19/miR-15b/BACE1 axis in diabetic encephalopathy. *Brain Res Bull.* 2022;1;188:196–187. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.08.007.
10. John E. H., Arthur C.G. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Jackson, Mississippi: Elsevier Inc; 2018.
11. John W., Wiebke A., Robert S. eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3 rd ed. Oxford England: Oxford University Press; 2021.
12. Joseph I.W., Nicole G., Michael A. eds. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(27):177–155. DOI: 10.1111/pedi.12701.
13. Marois C., Quirins M., Hermann B., Mouri S., Bouzbib C., Rudler M. Metabolic encephalopathies. *La Revue de Médecine Interne.* 2019;40(2):97–87. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.006.
14. Ralph Z., Andreas N. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:13–1. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
15. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):71. DOI: 10.1186/s12902-019-0398-8.
16. Zhang R., Jiang L., Li G., Wu J. Advanced Glycosylation End Products Induced Synaptic Deficits and Cognitive Decline Through ROS-JNK-p53/miR-34c/SYT1 Axis in Diabetic Encephalopathy. *J Alzheimers Dis.* 2022;87(2):861–843. DOI: 10.3233/JAD-215589.
17. Nikitina I.L., Skorodok Yu.L., Ditkovskaya L.V., Novikova V.P., Grineva E.N. Saxarny'j diabet u detej i podrostkov. [Diabetes mellitus in children and adolescents]. *Uchebnoe posobie.* Moskva: 2016. (in Russian).

УДК 929.52+614.23+001.891
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.95.75.002

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ГУЗЕВОЙ ВАЛЕНТИНЫ ИВАНОВНЫ

© Оксана Валентиновна Гузева, Виктория Валентиновна Гузева,
Михаил Анатольевич Разумовский, Инна Владимировна Охрим

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

Контактная информация:

Оксана Валентиновна Гузева — д.м.н., доцент, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.
E-mail: oksanadoc@bk.ru AuthorID: 837456

Для цитирования: Гузева О.В., Гузева В.В., Разумовский А.М., Охрим И.В. К юбилею профессора Гузевой Валентины Ивановны // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 220–223. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.95.75.002>

Поступила: 05.04.2024

Одобрена: 21.05.2024

Принята к печати: 05.06.2024

FOR THE ANNIVERSARY OF PROFESSOR VALENTINA IVANOVNA GUZEVA

© Oksana V. Guzeva, Victoria V. Guzeva, Mikhail A. Razumovsky, Inna V. Okhrim

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

Контактная информация:

Oksana V. Guzeva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. E-mail: oksanadoc@bk.ru AuthorID: 837456

Для цитирования: Guzeva OV, Guzeva VV, Razumovsky MA, Okhrim IV. For the anniversary of Professor Guzeva Valentina Ivanovna// Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 220–223. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.95.75.002>

Поступила: 05.04.2024

Одобрена: 21.05.2024

Принята к печати: 05.06.2024



Валентина Ивановна Гузева (Иванова) родилась 15 апреля 1944 г. — в год Великой Отечественной войны, когда победа нашего народа над фашистами уже не вызывала сомнений, в русском селе Ключищи Княгининского района Горьковской области. Ее отец, Иванов Иван Иванович, воевал с фашистами, пока не получил тяжелое ранение и был признан инвалидом ВОВ. Мать, Иванова Лидия Ивановна как труженик тыла все силы отдавала для нашей победы. В семье было еще трое младших детей. Как

старшая Валентина Ивановна приняла на себя многие заботы о младших детях — следила, чтобы они были одеты и обуты, вовремя накормлены, не обижали друг друга.

После рождения детей семья перебралась в Павловск, пригород Ленинграда, отец работал прорабом на стройке, мать трудилась на двух, а иногда сразу на трех работах. Со временем семье предоставили в Павловске благоустроенную трехкомнатную квартиру, все дети хорошо учились в Павловской школе.

Ответственность за младших детей приучила Валентину Ивановну к общительности, самостоятельности и принятию ответственных решений. И поэтому она по окончании школы, ни с кем не советуясь, решила стать детским врачом и подала документы в приемную комиссию Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), в который после успешной сдачи вступительных экзаменов была зачислена на 1-й курс педиатрического факультета.

Чтобы успевать на занятия, приходилось рано вставать, в любую погоду на электричке доезжать до Витебского вокзала и на общественном транспорте добираться до института. В институте, как и в школе, у нее было много друзей, она интересовалась общественной и научной работой, но особенно увлекалась музыкой и любила петь — в какой-

то момент даже раздумывала, не стать ли певицей. Однако будущей профессии не изменила и в 1967 г. успешно окончила вуз, получив диплом врача по специальности «Педиатрия».

В те годы выпускники высших учебных заведений распределялись на работу по разрядке соответствующего министерства. Валентина Ивановна могла получить направление на работу в Ленинграде или том же Павловске, однако предпочла должность врача-педиатра в Старицкой центральной районной больнице. Там она быстро заслужила уважение коллектива больницы и местных жителей. До настоящего времени Валентина Ивановна поддерживает добрые отношения с бывшими коллегами по работе, и многие в Старице ее вспоминают добрыми словами. Несколько лет назад, уже будучи Главным внештатным детским специалистом Минздрава России по специальности «Неврология», она по приглашению районного Минздрава посещала Старицкую больницу, где ее тепло встретили нынешний Главный врач и сотрудники больницы.

Рамки практической работы врача уже не удовлетворяли Валентину Ивановну, ей хотелось расширить свои научные и практические знания, и сделать это можно было только в ведущем педиатрическом учебном и научно-исследовательском центре. Именно поэтому по окончании трехлетнего срока работы в Старицкой больнице Валентина Ивановна попросила руководство больницы ее уволить для переезда в Ленинград. Ей пошли навстречу, хотя не каждый день встречаются врачи, которые за 3 года работы заслужили благодарность самого Министра здравоохранения РСФСР с формулировкой «За многолетнюю хорошую работу по организации и оказанию лечебно-профилактической помощи населению объявляю благодарность».

В ЛППМИ Валентину Ивановну сначала приняли в Клиническую больницу института на должность врача детского приемного отделения (1970 г.), в 1971 г. перевели на должность старшего лаборанта кафедры нервных болезней, в 1973 г. — на должность врача клиники нервных болезней, а в 1978 г. избрали по конкурсу на должность ассистента кафедры нервных болезней.

В 1979 г. Валентина Ивановна вышла замуж за преподавателя технического вуза и изменила свою фамилию на Гузеву. В 1982 г. у нее родилась дочь Виктория, а в 1983 г. — дочь Оксана. При этом Валентина Ивановна не прерывала научную и педагогическую деятельность отпусками по уходу за детьми, часто недосыпала, работая даже по ночам. Обе дочери закончили педиатрический университет, стали неврологами, защитили докторские диссертации и имеют звание профессора. Муж — Гузев Валентин Васильевич, доктор технических наук, профессор.

На кафедре Валентина Ивановна выполняет не только лечебную и преподавательскую нагрузку, но и ведет большую научно-исследовательскую работу в области детской неврологии, результатом которой в 1983 г. стала диссертация «Эпилептические и неэпилептические пароксизмы у детей раннего возраста (клиника, диагностика и лечение)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Нервные болезни». После успешной защиты диссертации Валентина Ивановна публикует около 30 научных и методических работ, посвященных разработке и совершенствованию диагностических методов и терапии больных с тяжелыми неврологическими заболеваниями, оказывает лечебную и консультативную помощь больным детям и их родителям, активно занимается научной работой со студентами в рамках студенческого научного общества.

В 1991 г. Валентина Ивановна представляет к защите диссертацию «Пароксизмальные расстройства сознания у детей раннего возраста (диагностика и реабилитация)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «Педиатрия» и «Нервные болезни», и в 1992 г. ей утверждают ученой степень доктора медицинских наук.

В 1993 г. ей присваивают ученое звание доцента, а в 1994 г. — ученое звание профессора по кафедре нервных болезней и нейрохирургии.

В 1993 г. Валентину Ивановну избирают заведующей кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, а в 1994 г. она назначается проректором по учебной и научной работе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ). Несмотря на высокую административную нагрузку, Валентина Ивановна продолжала нести педагогическую нагрузку и научные исследования в области детской неврологии. За период 1993–1994 гг. она опубликовала около 160 научных и учебно-методических работ, руководила интернами и аспирантами.

Сотрудники и преподаватели университета высоко оценили деятельность Валентины Ивановны Гузевой на посту проректора в сложные для страны годы, ее отношение к людям, честность и принципиальность при решении вопросов, касающихся основных направлений работы университета, и в 1999 г. избрали ее ректором. Пришлось приводить в порядок протекающие крыши, обветшалые фасады корпусов университета, решать и другие многочисленные проблемы университета.

С 2000 г. Валентина Ивановна сосредоточилась на руководстве кафедрой, решении научных проблем детской неврологии. Кроме подготовки студентов различных специальностей по дисциплинам кафедры, оказывалась лечебная и консультативная

помощь больным с тяжелыми неврологическими заболеваниями, разрабатывались и совершенствовались методы диагностики и терапии детей с пароксизмальными расстройствами сознания. Кафедра служила клинической и научно-методической базой по детской неврологии для всех регионов России. С 2003 г. при кафедре постоянно работает школа по эпилепсии «Эпилепсия: достижения и надежды».

Валентина Ивановна в рамках педагогической деятельности проводит лекционные и практические занятия со студентами, ординаторами, аспирантами и лечащими врачами с использованием современной компьютерной техники, оказывает консультативную помощь студентам по организации учебной и научной работы для получения лучших результатов в учебе, а также длительную консультативную и лечебную помощь родителям детей с тяжелыми заболеваниями.

В качестве Главного внештатного детского специалиста Минздрава России по специальности «Неврология» с 2012 г. выполняет поручения и указания Министерства здравоохранения. За этот период подготовлен и утвержден Минюстом и Минздравом порядок оказания медицинской помощи детям по специальности «Неврология», разработаны стандарты оказания медицинской помощи детям по специальности «Неврология» и Федеральные клинические рекомендации по детской неврологии, создана и работает профильная комиссия главных внештатных детских неврологов, проводятся совещания главных внештатных специалистов Минздрава России по детской неврологии.

Валентина Ивановна является членом Центральной методической комиссии по неврологии Минздрава России, членом аттестационной комиссии по неврологии при Главном управлении здравоохранения Санкт-Петербурга, членом президиума Российского общества неврологов, членом специализированного диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и председателем диссертационного совета Педиатрического университета по специальностям «Педиатрия» и «Неврология», членом Европейской противоэпилептической лиги, членом редакционного совета трех журналов — «Жизнь с ДЦП. Проблемы и решения», «Педиатр», «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», и заместителем редактора журнала «Неврология и нейрохирургия детского возраста».

Под руководством Валентины Ивановны защищены 35 кандидатских и 4 докторских диссертации по актуальным проблемам неврологии. Она является руководителем научной школы в области теоретической разработки и практического внедрения научных результатов исследования па-

роксизмальных состояний у детей, ведет научную работу по разработке новых методов прогноза и терапии больных с тяжелыми неврологическими заболеваниями, ею, в частности, разработаны и внедрены в практику научно-обоснованные алгоритмы диагностики эпилепсии и неэпилептических расстройств сознания у детей, создана современная программа клинично-инструментально-лабораторной диагностики и коррекции когнитивных расстройств при различных неврологических заболеваниях в детском возрасте, исследованы особенности поражения нервной системы у доношенных и недоношенных новорожденных, сосудистых заболеваний у детей и лиц молодого возраста и другие.

С 2007 г. ежегодно под руководством Валентины Ивановны организуется и проводится Балтийский конгресс по детской неврологии, с 2014 г. — с международным участием, в котором принимают участие около 1000 детских врачей не только неврологов, но и неонатологов, педиатров, хирургов, урологов и других специалистов из различных регионов России и ближнего зарубежья. Участники конгресса делятся своими достижениями и проблемами, узнают о новых научных результатах в области детской неврологии; на конгрессе работают научные школы и проводятся обучающие семинары.

Валентина Ивановна выступает с докладами и лекциями, принимает участие в обсуждении и разработке научно-практических рекомендаций по детской неврологии в различных регионах России и за рубежом.

Только за последние 5 лет она опубликовала 143 научных и методических труда. В их числе 21 научная статья в журналах, рекомендованных ВАК, 15 учебно-методических рекомендаций, Федеральное руководство по детской неврологии, изданное под ее редакцией и в котором она является автором или соавтором 28 глав, 21 глава в 7 монографиях, 40 докладов на 17 российских конгрессах и конференциях с международным участием по актуальным проблемам неврологии. Под ее руководством проведены очередные пять Балтийских конгрессов (IX, X, XI, XII, XIII).

За указанный период ею проведены исследования функциональной активности эндокринной системы в зависимости от гендерной принадлежности и формы эпилепсии у детей, разработаны эффективные методы коррекции терапии детей с пароксизмальными расстройствами сознания и комплексный этиопатогенетический подход к диагностике и лечению эпилепсии у детей, обоснована концепция персонализированной терапии эпилепсии у детей, разработаны новые методы диагностики, прогноза и лечения последствий черепно-мозговой травмы у детей, обоснованы методы терапии взрослых больных с посттравматической

эпилепсией в зависимости от характера травмы и сроков госпитализации, выявлено диагностическое и прогностическое значение уровня антител к основному белку миелина в крови детей с черепно-мозговой травмой, а также разработаны новые научные направления исследований, по которым на кафедре в указанный период успешно защищены 4 кандидатские диссертации по специальности «Неврология».

Общий список опубликованных научных и методических работ Валентины Ивановны содержит около 850 наименований, среди которых 25 монографий, патент на изобретение, 94 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК.

В настоящее время Валентина Ивановна является заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1999 г. награждена Почетной грамотой Минздрава России за многолетнюю плодотворную организационную, научно-педагогическую деятельность, в 2014 г. — медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», в 2017 г. — государственной наградой «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 14.05.2024 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's Medicine of the North-West (Детская медицина Северо-Запада)» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуа-

ции. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru, а также через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Chiidmed>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

Для публикации в Журнале необходимо предоставить рукопись и направление на публикацию от учреждения с разрешением на публикацию в открытой печати.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор переда-

ет, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's Medicine of the North-West» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, ученая степень, место работы, почтовый адрес места работы, **e-mail, ORCID, SPIN-код**. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. **Резюме (Abstract)** (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's Medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура резюме: введение (Introduction), цели и задачи (Purposes and tasks), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Предпочтительно использовать ключевые словосочетания из 2–4 слов, наиболее точно отражающих тему статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.

5. **Заголовки таблиц, подписи к рисункам**, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

б. Сокращений, кроме общеупотребительных, **следует избегать**. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. **Литература** (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся **в порядке упоминания** (1, 2, 3 и т.д.). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000; 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности росто-вых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52 EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121 EDN: CXRCMN. (In Russian).

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske studenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести офи-

циальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые не англоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «М.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание Интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth.

2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).

2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available from: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).

2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не

должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах приводятся на русском и английском языках.** Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.