

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



5

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1.0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

Ответственный секретарь: И.А. Скляник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Редакционный совет:

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Р. Валента, Д. Видера, В.-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

Выпускающий редактор: Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

2023/том 78/№5

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

Editorial council:

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

Publishing editor: Tkacheva N.I.; **Designer:** Ignashchenko F.A.; **Proof-reader:** Parkani T.G.

2023/ 78 (5)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Unit 4/1, 54–4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИPEDIATRICS:
CURRENT ISSUES

*А.А. Баранов, А.Г. Баиндурашвили, Н.Н. Володин,
А.В. Горелов, С.Н. Иллариошкин, О.П. Ковтун,
Л.И. Колесникова, М.А. Курцер, С.И. Куцев, А.В. Лисица,
Д.Ю. Логунов, А.Д. Макацария, Л.С. Намазова-Баранова,
В.А. Петеркова, В.Г. Поляков, А.Г. Румянцев, Д.А. Сычев,
Г.Т. Сухих, О.И. Аполихин, Л.А. Балыкова, И.В. Игнатко,
И.Ю. Коган, М.П. Костинов, В.Е. Радзинский,
Л.В. Рычкова, Н.С. Серова, Е.В. Уварова*

Обращение к читателям
членов профильной комиссии
по педиатрии Научного совета РАН

381

В.И. Стародубов, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов
Научные исследования в области здоровья
и развития детей

384

*А.В. Пашков, И.В. Наумова, К.И. Воеводина,
А.Е. Пашкова, В.И. Попадюк, Н.В. Устинова,
А.М. Мамедьяров*

Психофизические и электрофизиологические
показатели слухового анализатора как индикаторы
эффективности кохлеарной имплантации у детей
с двусторонней глухотой

400

*Г.А. Каркашадзе, Е.В. Кайтукова, Т.Ю. Гогберашвили,
Т.А. Константиноиди, О.Б. Гордеева, А.М. Газалиева,
М.А. Солошенко, С.Э. Кондратова, Э.А. Абашидзе,
Г.В. Ревуненков, Е.В. Комарова, М.И. Ивардава,
О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, К.С. Межидов,
Л.С. Намазова-Баранова*

Одномоментное популяционное исследование
связи параметров когнитивного и соматического
здоровья у детей среднего школьного возраста

408

*А.И. Рыкунова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова,
Г.А. Каркашадзе, Е.Ю. Захарова, А.И. Фирумянц,
А.Н. Сурков*

Структурные параметры головного мозга
и костных структур головы и шеи у пациентов
с различными типами мукополисахаридозов
по данным магнитно-резонансной томографии
головного мозга

431

Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов

Вопросы выживаемости генно-инженерной
биологической терапии у пациентов детского
возраста, страдающих псориазом: ретроспективно-
проспективное обсервационное исследование

441

*A.A. Baranov, A.G. Baindurashvili, N.N. Volodin,
A.V. Gorelov, S.N. Illarioshkin, O.P. Kovtun,
L.I. Kolesnikova, M.A. Kurcer, S.I. Kucev, A.V. Lisica,
D.YU. Logunov, A.D. Makacariya,
L.S. Namazova-Baranova, V.A. Peterkova, V.G. Polyakov,
A.G. Romyancev, D.A. Sychev, G.T. Suhih, O.I. Apolihin,
L.A. Balykova, I.V. Ignatko, I.YU. Kogan, M.P. Kostinov,
V.E. Radzinskij, L.V. Rychkova, N.S. Serova, E.V. Uvarova*

Address to readers from members of the specialized
commission on pediatrics of the Scientific Council
of the Russian Academy of Sciences

V.I. Starodubov, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov
Scientific Research in the Field of Children's Health
and Development

*A.V. Pashkov, I.V. Naumova, K.I. Voevodina,
A.E. Pashkova, V.I. Popadyuk, N.V. Ustinova,
A.M. Mamedyarov*

Psychophysical and Electrophysiological Parameters
of the Auditory Analyzer as Indicators of the
Effectiveness of Cochlear Implantation in Children
with Bilateral Deafness

379

*G.A. Karkashadze, E.V. Kaytukova, T.Yu. Gogberashvili,
T.A. Konstantinidi, O.B. Gordeeva, A.M. Gazaliev,
M.A. Soloshenko, S.E. Kondratova, E.A. Abashidze,
G.V. Revunenkov, E.V. Komarova, M.I. Ivardava,
O.M. Drapkina, R.N. Shepel, K.S. Mezhidov,
L.S. Namazova-Baranova*

A Single-Stage Population-Based Study of the
Relationship between Cognitive and Somatic Health
Parameters in Children of Secondary School Age

*A.V. Rykunova, N.D. Vashakmadze, N.V. Zhurkova,
G.A. Karkashadze, E.Yu. Zakharova, A.I. Firumyants,
A.N. Surkov*

Structural Parameters of the Brain
and Bone Structures of the Head and Neck in Patients
with Various Types of Mucopolysaccharidoses
According to Magnetic Resonance Imaging
of the Brain

N.N. Murashkin, R.A. Ivanov

Biologic Drug Survival in Pediatric Psoriasis:
A Retro-Prospective Observational Study

**Т.С. Лепешкова, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков,
В.В. Наумова, С.А. Царькова, В.В. Базарный, Л.Г. Полушина**
Современные возможности прогнозирования
системных проявлений пищевой аллергии
по результатам проспективного когортного
исследования

455

**T.S. Lepeshkova, O.P. Kovtun, E.K. Beltyukov,
V.V. Naumova, S.A. Tsarkova, V.V. Bazarny, L.G. Polushina**
Modern Possibilities for Predicting Systemic
Manifestations of Food Allergy Based
on the Results of a Prospective
Cohort Study

**Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, К.Е. Эфендиева,
А.А. Алексеева, К.С. Волков, Е.А. Вишнева,
Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, В.А. Булгакова**
Распространенность профилей сенсibilизации
к различным аллергенам у детей в Московской
агломерации

467

**J.G. Levina, V.G. Kalugina, K.E. Efendieva,
A.A. Alekseeva, K.S. Volkov, E.A. Vishneva,
E.T. Ambarchian, V.V. Ivanchikov, V.A. Bulgakova**
The Prevalence of Sensitization Profiles to Various
Allergens in Children in the Moscow Metropolitan
Area

Г.А. Новичкова, Л.И. Папуша, А.Е. Друй
Инновационные технологии в детской
нейроонкологии

483

G.A. Novichkova, L.I. Papusha, A.E. Druy
Innovative Technologies in Pediatric
Neuro-Oncology

Е.Ю. Селина, А.Ю. Щербина
Первичный иммунодефицит с активацией PI3K
дельта: клиника и перспективы терапии

492

S.Yu. Selina, A. Shcherbina
Primary Immunodeficiency with the PI3K Delta
Activation: Clinical Features and Prospective Therapy

**К.Б. Алексеева, Т.К. Кручина, М.Ш. Малярова,
Г.А. Новик**
Эффективность пропafenона в терапии
идиопатической желудочковой экстрасистолии
у детей

498

**K.B. Alekseeva, T.K. Kruchina, M.Sh. Maliarova,
G.A. Novik**
Efficacy of Propafenone for Treating
Idiopathic Premature Ventricular Contractions
in Children

В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов
Юбилейный год отечественной педиатрии

505

V.Yu. Albitsky, A.A. Baranov
Anniversary year of the national pediatrics

Обращение к читателям членов профильной комиссии по педиатрии Научного совета РАН

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Новый номер журнала «Вестник РАМН» по решению редакции посвящен педиатрии, и это не случайно, ведь **в этом году государственная система детского здравоохранения страны отмечает свое 260-летие.**

В Российской Федерации функционирует уникальная, ребенок-ориентированная система охраны здоровья детского населения. Ее уникальность определяется тремя факторами: во-первых, система функционирует автономно — специально для детей созданы детские поликлиники, детские больницы, детские консультативно-диагностические и реабилитационные центры и т.д.; во-вторых, для работы с детьми в системе готовятся кадры еще с додипломного этапа (педиатрические факультеты), и, в-третьих, система трехзвеневая — кроме амбулаторно-поликлинического и стационарного этапа исторически все должно завершиться восстановлением здоровья пациента в санаториях или реабилитационных центрах/отделениях. Истоки создания системы уходят в глубь веков.

В 1758 г. в Российской Империи начинается подготовка национальных врачебных кадров: в 1755 г. по инициативе великого русского ученого М.В. Ломоносова и выдающегося государственного деятеля и просветителя графа И.И. Бецкого в Москве открывается первый в стране университет (сегодня — МГУ им. М.В. Ломоносова), одним из трех первых факультетов которого был медицинский.

В царствование Императрицы Екатерины II во второй половине XVIII в. многие деятели культуры, а также врачебная и педагогическая общественность осознали острую необходимость сохранения жизни детей, особенно младенцев, и воспитания здорового поколения. Первым ответом на данную проблему становится создание системы медико-социального сопровождения детей, находящихся в опасном для жизни положении (незаконно рожденные, сироты), в основу которой легло открытие двух Императорских Воспитательных домов в Москве (1763 г.) и Петербурге (1770 г.) и создание Приказов общественного призрения (1775 г.). Многопрофильный детский госпиталь Московского Императорского Воспитательного дома по праву считается первой специализированной структурой, положившей начало **государственной системе детского здравоохранения России.**

Вторым центральным событием в истории охраны здоровья детей в Российской Империи стало **формирование практической и научной педиатрии.** Педиатрическая практика с открытием трех детских больниц стала повседневной. Первая больница была построена в Петербурге в 1834 г., став после парижской вторым в Европе специально спроектированным детским стационаром. Причем в Париже этот был лишь детский корпус в составе многопрофильного госпиталя для взрослых, **а в северной столице России построена именно отдельная детская больница.** Через восемь лет распахнула двери детская боль-

ница в Москве (ныне знаменитая Филатовская), а затем в 1844 г. — еще одна в Петербурге — Елизаветинская, первый в мире стационар для детей раннего возраста. В воспитательных домах и первых детских больницах были разработаны и внедрены многие эффективные организационные и лечебно-профилактические технологии оказания педиатрической помощи.

Окончательное оформление педиатрии в качестве самостоятельной науки, практической деятельности и предмета преподавания произошло в эпоху великих реформ Александра II, когда согласно Университетскому уставу 1863 г., определявшему устройство и порядки в университетах Империи, российским университетам была предоставлена широкая автономия и в них стали функционировать детские клиники и организовываться кафедры детских болезней. В 1865 г. в Петербургской военно-медицинской академии открылась **первая в Европе кафедра детских болезней**, а в 1885 г. в Петербурге создано **Общество детских врачей** (второе после Германии).

Другим выдающимся событием в истории России в целом и в сфере охраны здоровья детей в частности явилась земская реформа. Ее результатом стала не имеющая аналогов в мире земская медицина, в рамках которой бедным крестьянам бесплатно оказывалась врачебная медицинская помощь. Многие земские врачи, столкнувшись в повседневной практике с острыми проблемами в состоянии здоровья крестьянских детей, выносили эти вопросы для общественного обсуждения. Именно во второй половине XIX столетия в российском обществе благодаря трудам земских врачей была вскрыта вся совокупность причин смертности грудных детей, показана ведущая роль социальных факторов. Во весь голос звучало требование сбережения жизни и здоровья детей, утверждалось, что **забота об охране здоровья детского населения должна осуществляться не только органами местного самоуправления и частной благотворительностью, но и государством.** В 1897 г. в Москве состоялся XII Международный съезд врачей. Примечательно не то, что он собрал более 7500 участников из всех европейских стран, США, Южной Америки, Азии, и даже не то, что из 1300 докладов каждый пятый был сделан российскими медиками, а то, что внимание участников больше всего привлекли доклады о земской медицине, ведь по общему признанию аналогов в мире на тот момент не существовало.

В начале XX столетия в стране начинают открываться ясли, создаются так называемые «Капли молока», на которые возлагалась функция не только раздачи молока грудным детям, но и слежения за их здоровьем. Именно по этому пути пошли в России, в отличие от Европы, где «Капли молока», как правило, только выдавали детское питание. В 1907 г. состоялось открытие первой детской консультации в Москве, в 1908 г. — в Одессе.

В 1912 г. принят Закон о страховании рабочих, в котором предусматривалось введение пособия на две недели

до и четыре недели после родов женщинам, работающим на крупных фабриках. В этом же году **по инициативе российских и французских педиатров создается Международная педиатрическая ассоциация**, объединяющая сегодня детских врачей всех континентов и отметившая в прошлом году свой 110-летний юбилей. Примечательно, что российские педиатры избирались в руководящие органы на заре создания ассоциации (профессор И.В. Троицкий был одним из девяти ее учредителей), а в новом тысячелетии профессор Л.С. Намазова-Баранова в 2010–2019 гг. трижды избиралась членом Исполкома от Европейского региона, а с 2019 по 2023 г. была членом бюро Исполкома ассоциации.

В 1913 г. организовано Всероссийское попечительство по охране материнства и младенчества. Таким образом, **имперская Россия фактически стояла на пороге построения на практике отдельной системы охраны здоровья матери и ребенка**. Однако этому помешали начавшаяся Первая мировая война и революция 1917 г.

После Октябрьской революции 1917 г. начинается **строительство государственной системы охраны материнства и детства (ОМД)**, создается Отдел охраны материнства и младенчества Наркомздрава. О темпах строительства системы можно судить по следующим данным: если в 1918 г. в стране насчитывалось 28 учреждений ОМД, то в 1927 г. — уже 2475.

Иначе как прорывным, стратегическим событием периода становления советской системы охраны материнства и детства не назовешь решение о создании фундаментальной базы для развития научной педиатрии. В 1922 г. в Москве на базе педиатрической клиники Императорского Воспитательного дома открывается Государственный научный институт охраны материнства и младенчества. Спустя три года аналогичный институт появился в Ленинграде (сегодня это Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет), а в 1927 г. в обеих российских столицах открываются также институты охраны здоровья детей и подростков. В Ленинграде сейчас это Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, а в Москве — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Наконец заключительным, возможно, самым блестящим, гармоничным аккордом в период становления системы охраны здоровья детского населения, главным содержанием которой являлась профилактика, стало **в 1930 г. решение открыть в медицинских вузах педиатрические факультеты по подготовке кадров детских врачей, прежде всего для первичного звена здравоохранения**.

Таким образом, можно вполне обоснованно заключить: создание самостоятельной системы охраны здоровья детей в СССР с приоритетной ролью государства в ее организации, оказанием первичной медико-санитарной помощи детям специально подготовленным со студенческого этапа участковым педиатром, подготовкой кадров детских врачей на специальном факультете медицинского

вуза является весомым вкладом в развитие мировой медицины. Советская система оказания медико-санитарной помощи детскому населению на специальной сессии ВОЗ в 1978 г. была признана эффективной и наиболее ребенок-ориентированной, она была внедрена в систему здравоохранения многих стран, однако в первоначальном виде в настоящее время остается доступной только детям Российской Федерации.

Создание в СССР врачебной педиатрической службы с соответствующей материальной и кадровой инфраструктурой позволило:

- в 1920-е годы потушить пожар социальной патологии — детского туберкулеза и сифилиса;
- в 1930-е годы заметно уменьшить детскую смертность от главной в то время причины — острых желудочно-кишечных заболеваний;
- в 1940-е годы не допустить эпидемий детских инфекций в военное и послевоенное время;
- в 1950–1960-е годы существенно сократить разрыв между инфраструктурой педиатрической службы в городской и сельской местностях. Впервые в истории уровень младенческой смертности в СССР стал сопоставимым с таковым в ряде стран Европы и США;
- в 1970–1980-е годы обеспечить динамичное развитие специализированной медицинской помощи детям, что стало базисом для развития в начале нового тысячелетия высокотехнологичной помощи.

Далеко не проста была ситуация с охраной здоровья детей в первые 10–15 лет в постсоветской России — в Российской Федерации. В это время задача состояла не в том, чтобы развивать, а в том, чтобы хотя бы сохранить лучшие традиции и достижения советской государственной системы охраны материнства и детства. К чести российских детских врачей, несущих на своих плечах бремя ответственности за основные демографические показатели страны, педиатрическая служба в тяжелейших социально-экономических условиях с этой невероятно сложной задачей справилась. На фоне обвального ухудшения большинства показателей здоровья населения младенческая смертность не только сохранила статус-кво, но и проявила тенденцию к снижению. Педиатры стали наблюдать детей до 18 лет, что позволило лучше управлять здоровьем подростков, в том числе репродуктивным. В это кризисное десятилетие наиболее важными в сфере охраны здоровья детей стали президентская программа «Дети России», предусматривающая выполнение 12 федеральных программ по самым актуальным направлениям охраны материнства и детства («Дети-сироты», «Дети-инвалиды», «Профилактика безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних», «Безопасное материнство» и др.), а также присоединение к международной Конвенции о правах ребенка. Система детского здравоохранения сохранила свою трехзвенную структуру. Началась работа по созданию отдельной от взрослых законодательной базы охраны здоровья детей от периода внутриутробного развития до окончания подросткового возраста (Закон об охране здоровья детей).

В первое-второе десятилетия XXI в. наиболее важными для дальнейшего развития педиатрической службы

стали: реализация национального проекта «Здоровье»; выделение значительных средств на модернизацию здравоохранения; решение о финансировании охраны здоровья детей в размере не менее 25% бюджета системы здравоохранения; создание детских центров здоровья; переход на взовские критерии живорожденности. В этих условиях, в том числе благодаря слаженной работе педиатров разных специальностей и их коллег акушеров-гинекологов, показатели младенческой смертности продолжили свое победное снижение, достигнув исторического минимума в последние годы, став ниже аналогичного показателя в США и сравнявшись с европейскими, а показатели ранней неонатальной смертности в Российской Федерации по итогам 2022 г. вообще стали самыми низкими на Европейском континенте.

Укрепление здоровья детей и подростков — общегосударственная задача (приоритет детства внесен в статью новой Конституции РФ три года назад), требующая межведомственного подхода и действий практически всех министерств и ведомств. Важность такого подхода убедительно демонстрируется в Указе Президента № 240

от 29 мая 2017 г., в соответствии с которым 2018–2027 гг. объявлены Десятилетием детства. Названный документ вполне может быть обозначен как дорожная карта развития государственной политики в сфере здоровьесбережения детского населения России в третьем десятилетии XXI в. Роль Российской академии наук — главного экспертного органа планируемых и выполняемых научных исследований в сфере педиатрии и охраны здоровья детей — переоценить невозможно.

*Члены профильной комиссии по педиатрии
Научного совета РАН, члены РАН:
академики РАН А.А. Баранов, А.Г. Баиндурашвили,
Н.Н. Володин, А.В. Горелов, С.Н. Иллариошкин,
О.П. Ковтун, Л.И. Колесникова, М.А. Курцер,
С.И. Куцев, А.В. Лисица, Д.Ю. Логунов, А.Д. Макацария,
Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Петеркова, В.Г. Поляков,
А.Г. Румянцев, Д.А. Сычев, Г.Т. Сухих,
члены-корреспонденты РАН О.И. Аполихин,
Л.А. Балыкова, И.В. Игнатко, И.Ю. Коган,
М.П. Костинов, В.Е. Радзинский, Л.В. Рычкова,
Н.С. Серова, Е.В. Уварова*

В.И. Стародубов¹,
Л.С. Намазова-Баранова^{2,3}, А.А. Баранов^{2,4}

¹Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

²НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Научные исследования в области здоровья и развития детей

Ориентированность на интересы детей всегда была присуща Российскому государству, но наиболее эффективные меры были осуществлены уже в нынешнем столетии — еще за четыре года до анонсирования Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков В.В. Путиным был подписан Указ Президента РФ от 01.06.2012 № 761 «О Национальной стратегии в интересах детей на 2012–2017 гг.». В 2017 г. Президент РФ объявил Десятилетие детства, а в 2020 г. приоритет детства был закреплен в Конституции РФ. В Российской Федерации выстроена наиболее ребенок-ориентированная система детского здравоохранения, в медицинских и научных организациях педиатрического профиля России трудятся специально подготовленные для работы с детьми разного возраста специалисты с медицинским, медико-биологическим, психолого-педагогическим, социальным образованием, а научные исследования в области педиатрии выполняются профильными научными работниками в рамках специальных программ, ориентированных на потребности детского здравоохранения и образования. Проведен детальный анализ структуры и содержания реализуемых в 2022 г. научных проектов с участием детей в сравнении с 2018 г., когда началась реализация программы «Десятилетие детства», который свидетельствует о том, что научные исследования в области здоровья и развития детей объемны, но дискоординированы. Многие темы одновременно выполняются несколькими научными и медицинскими или образовательными организациями, и при этом они не скоординированы в единых научно-методологических подходах. Существуют системные проблемы, для решения которых необходимо перейти на сетевые научные исследования популяционного здоровья, усилить комплексирование научных коллективов в разрезе как межведомственного взаимодействия (Минобрнауки России и Минздрав России — Роспотребнадзор — Федеральное медико-биологическое агентство), так и совместного выполнения научных работ с другими министерствами (Минпросвещения России, Минспорта России, Минкультуры России и др.); а также усовершенствовать финансовые механизмы управления научной деятельностью.

Ключевые слова: медицинская наука, педиатрия, охрана здоровья детей, фундаментальные и прикладные научные исследования, Десятилетие детства, 7П-педиатрия

Для цитирования: Стародубов В.И., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Научные исследования в области здоровья и развития детей. Вестник РАМН. 2023;78(5):384–399. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16007>

Введение

В Стратегии научно-технологического развития России заявлена необходимость перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) [1]. Однако основные аспекты реализации других направлений указанной стратегии, например переход к передовым цифровым и интеллектуальным технологиям или создание безопасных и качественных, в том числе функциональных, продуктов питания, или противодействие глобальным угрозам, в той или иной степени отражены в основной модели развития медицинской науки и современного здравоохранения — персонализированной, прогностической, профилактической и партисипативной медицине (4П-медицине).

7П-педиатрия — новая научная парадигма о программировании здоровья и развития ребенка

Российские педиатры и другие детские специалисты, в своих исследованиях последнего десятилетия суще-

ственно расширили это понятие и обосновали концепцию 7П-Педиатрии: с учетом знаний о программировании здоровья и развития ребенка современная педиатрия выходит за рамки персонализированной, предиктивной (прогностической или предсказательной), профилактической, партисипативной (с участием пациента и его семьи), но исповедует также полипрофессиональный (плюриэкспертный) педиатрический подход к сопровождению каждого ребенка от момента начала жизни и, как минимум, до 18-го дня рождения [2]. Исходя из новой парадигмы, в основе которой лежит холистический подход (с позиции целостного организма ребенка), межведомственное взаимодействие, партнерство и кооперация имеют важное значение на всех этапах построения этой модели — начиная с научных исследований до внедрения инновационных методов в клиническую практику, медико-социального и психоневрологического сопровождения.

В Российской Федерации выстроена лучшая в мире система детского здравоохранения, наиболее ребенок-ориентированная, которая до сих пор вызывает уважение и даже восторг у жителей других регионов мира. Признанная на специальной сессии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1979 г. высокоэффективной,

в свое время она была внедрена в систему здравоохранения многих стран, однако в настоящее время в своем первоначальном виде остается доступной практически только детям России [3].

Не меньшую гордость вызывает и отечественная система образования, в основе которой лежат достижения педагогической и психологической науки, с одной стороны, и стремление к сохранению и укреплению единого образовательного пространства, с другой, когда в выстроенном континууме «дошкольное образовательное учреждение — школа (включая средние специальные образовательные организации) — университет или другие учреждения высшего профессионального образования» удается добиться наилучших результатов в образовании молодых поколений российских граждан.

Немаловажно, что в настоящее время в российских медицинских и научных организациях педиатрического профиля по-прежнему работают специально подготовленные для работы с детьми разного возраста специалисты с медицинским, медико-биологическим, психолого-педагогическим, социальным образованием. Научные исследования в области педиатрии также выполняются профильными научными работниками в рамках специальных программ, ориентированных на потребности детского здравоохранения.

К сожалению, в настоящее время здоровье и развитие детей, представляющие неразрывные части единого целого, как объекты исследования отнесены к разным областям науки (медицинским, общественным, гуманитарным) и поделены между министерствами — Минздравом России, Минобрнауки России, Минпросвещения России, а также РПН, ФМБА России, Минкультуры России и Минспортом России, что создает ряд объективных

трудностей и для проведения научных исследований, и для их трансляции в практику.

Стратегический государственный приоритет: здоровье детей — здоровье нации

Ориентированность на интересы детей всегда была присуща Российскому государству, но наиболее эффективные меры были осуществлены уже в нынешнем столетии. Еще за четыре года до анонсирования ВОЗ в 2016 г. глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков был подписан Указ Президента РФ от 01.06.2012 № 761 «О Национальной стратегии в интересах детей на 2012–2017 гг.». В 2017 г. Президент РФ В.В. Путин объявил Десятилетие детства, а в 2020 г. приоритет детства был закреплен в Конституции РФ [4]. Согласно распоряжению Правительства РФ от 23.04.2021 № 122-р федеральным органам исполнительной власти и организациям, ответственным за реализацию плана основных мероприятий в рамках Десятилетия детства, предписано осуществлять финансирование этих мероприятий из бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год [5].

Важными мероприятиями в плане Десятилетия детства на период до 2027 г. являются организация и проведение научных исследований по оценке качества жизни детей, научных исследований современного детства, включая физиологический, психологический и социальный портреты ребенка, а также состояния социальной инфраструктуры детства и прогнозной оценки перспектив направлений ее развития. С целью повышения эффектив-

385

V.I. Starodubov¹, L.S. Namazova-Baranova^{2, 3}, A.A. Baranov^{2, 4}

¹Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

²Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Scientific Research in the Field of Children's Health and Development

The focus on the interests of children has always been inherent in the Russian State, but the most effective measures have been implemented already in this century: 4 years before WHO announced the Global Strategy for Mothers and Children in 2016, Russian President Vladimir Putin signed the Decree on the National Strategy for Children for 2012–2017, in 2017. The President announced the “Decade of Childhood”, and in 2020 The priority of childhood was enshrined in the Constitution of the Russian Federation. In the Russian Federation, the most child-oriented system of children's healthcare has been built, in medical and scientific organizations of the pediatric profile of the Russian Federation, specialists with medical, biomedical, psychological, pedagogical, and social education are specially trained to work with children of different ages, and scientific research in the field of pediatrics is carried out by specialized researchers within the framework of special programs focused on the needs of children's healthcare. A detailed analysis of the structure and content of the projects implemented in 2022 has been carried out. Scientific projects involving children compared to 2018, when the implementation of the “Decade of Childhood” program began, which indicates that scientific research in the field of children's health and development is voluminous, but uncoordinated. Many topics are carried out simultaneously by several scientific and medical or educational organizations, but they are not coordinated in unified scientific and methodological approaches. At the same time, there are systemic problems, to solve which it is necessary to switch to network scientific research of population health; to strengthen the integration of research teams both in the context of interdepartmental cooperation (the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation — Rospotrebnadzor — Federal Medical and Biological Agency), and joint scientific work with other ministries (the Ministry of Education of the Russian Federation, the Ministry of Sports of the Russian Federation, the Ministry of Culture of the Russian Federation, etc.); as well as to improve financial mechanisms for managing scientific activities.

Keywords: medical science, pediatrics, child health, fundamental and applied scientific researches, decade of childhood, 7P-Pediatrics

For citation: Starodubov VI, Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Scientific Research in the Field of Children's Health and Development. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):384–399. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16007>

ности реализации мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, определены основные задачи, среди которых повышение эффективности межведомственного взаимодействия в целях реализации мероприятий плана, тиражирование лучших практик, организация и проведение популяционных, лонгитюдных и других научных исследований современного детства и популяризация результатов исследований среди родительского и педагогического сообщества.

Помимо Стратегии научно-технологического развития России, ключевыми документами, обеспечивающими реализацию научно-технической политики, являются национальный проект «Наука» и государственная программа «Научно-технологическое развитие Российской Федерации на 2019–2030 годы», в рамках которой принята Программа фундаментальных научных исследований на очередной долгосрочный период с общим объемом финансирования до 2030 г. из средств федерального бюджета более 2,1 трлн руб. [6, 7]. Программа содержит детализированный План приоритетных направлений фундаментальных и поисковых научных исследований по разным отраслям науки на 2021–2030 гг., в том числе медицинским, общественным и гуманитарным областям научных знаний [8].

Прикладные научные исследования в сфере общегосударственных вопросов, образования, медицины и здравоохранения реализуются в рамках государственных программ, национальных и федеральных проектов.

Так, прикладные исследования в интересах медицины и здравоохранения выполняются в рамках федеральных проектов «Развитие производства лекарственных средств», «Развитие производства медицинских изделий», «Развитие инвестиционной инфраструктуры исследований и разработок в области фармацевтической и медицинской промышленности» государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» (постановление Правительства РФ от 31.03.2021 № 514 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности”», Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 г. и на плановый период до 2030 г., утвержден распоряжением Правительства РФ от 01.10.2021 № 2765-р). В федеральном бюджете на 2022 г. и на плановый период 2023 и 2024 гг. на реализацию государственной программы предусмотрены ассигнования в следующем объеме, млрд руб.: 2022 г. — 4,81; 2023 г. — 2,68; 2024 г. — 0,25.

В рамках инициативного федерального проекта «Медицинская наука для человека» (распоряжение Правительства РФ от 06.10.2021 № 2816-р «Об утверждении перечня инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года», с изм. и доп. от 14.03.2022 № 499-р) на реализацию приоритетных направлений прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения выделено около 503 млн руб. (распоряжение Правительства РФ от 18.03.2023 № 620-р).

С 2022 г. реализуется федеральная программа академического лидерства «Приоритет–2030» (постановление Правительства РФ от 13.05.2021 № 729 «О мерах по реализации программы стратегического академического лидерства “Приоритет–2030”»), специальная часть финансирования проекта направлена на развитие университетов, обеспечивающих проведение прорывных научных исследований и создание наукоемкой продукции и технологий,

наращивание кадрового потенциала сектора исследований и разработок.

Таким образом, *финансирование науки для выполнения как фундаментальных, так фундаментально-ориентированных и прикладных научных исследований осуществляется в весьма значительном объеме.*

Медицинская наука: направления и исполнители проектов

Среди всех направлений клинической медицины (относится к области научных знаний «медицинские науки») лидируют исследования по областям, определяющим преждевременную смертность взрослого населения, таким как кардиология, онкология, неврология и психиатрия, с существенно большим финансированием по сравнению с педиатрией.

По данным Единой государственной информационной системы учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР) в 2022 г. на средства федерального бюджета по государственному заданию выполнялось 249 научно-исследовательских работ (НИР) в сфере детства, из них [9]:

- 43 НИР — по приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований в 18 организациях, подведомственных Минобрнауки России (32 НИР), Минпросвещению России (8 НИР), Минкульту России (3 НИР);
- 206 поисковых и прикладных научных исследований выполнялось в 54 учреждениях, подведомственных Минздраву России (125 НИР), Минобрнауки России (35 НИР), Федеральному медико-биологическому агентству (ФМБА) (17 НИР), Роспотребнадзору (12 НИР), Минпросвещению России (9 НИР), Минспорту России (8 НИР).

Таким образом, *исследования в сфере детства по медицинскому/медико-социальному/медико-психолого-педагогическому направлению выполняют коллективы как научных, так и медицинских и образовательных организаций разной ведомственной принадлежности — Минобрнауки России, Минздрава России, ФМБА, Роспотребнадзора, Минкультуры России, Минспорта России, Минпросвещения России (табл. 1).*

Кроме того, 2023 г. является «экватором» Десятилетия детства (2018–2023 гг.), поэтому анализ научных исследований также проведен в разрезе сравнения ситуации 2022 г. с тем, что было в 2018 г.

Следует отметить, что *из более тысячи исследований по медицине и здравоохранению, реализованных в 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР [9]), на средства федерального бюджета по государственному заданию проводилось только 17% научных исследований в области здоровья и развития детей (рис. 1).*

По данным Росстата, численность постоянного населения России на 1 августа 2022 г. составила 145,1 млн человек, из них примерно 21,8% — дети до 18 лет. В Российской Федерации действует отдельная от взрослых система охраны здоровья детей. *Все это важно учитывать при составлении бюджетов научно-исследовательских программ, как минимум выделяя финансирование в соответствии с представленностью детской популяции в общей.*

Большинство научных исследований в сфере педиатрии и охраны здоровья детей финансировалось федеральным бюджетом: 215 научных исследований, в том

Таблица 1. Учреждения — исполнители научных исследований в сфере детства, выполнявших на средства федерального бюджета по государственному заданию, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР: всего 249 НИР / 64 учреждения / 7 ведомств)* [9]

Фундаментальные исследования (18 учреждений / 43 фундаментальных научных исследования / 3 ведомства)	Поисковые и прикладные исследования (54 учреждения / 206 прикладных научных исследований / 6 ведомств)
<p>Минобрнауки России (32): всего 67** ННИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (7); НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (1); МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова (7); ФИЦ питания и биотехнологии (3); ННИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (1); НЦПЗ (1); Томский НИМЦ РАН (2); Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (2); Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (1); Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН (1); Институт психологии РАН (2); Институт педагогики, психологии и социальных проблем РАН (1); Психологический институт РАО (3)</p>	<p>Минздрав России (всего 125): МНТК микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова (1); НМИЦ здоровья детей (24); НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (9); НМИЦ ССХ ИМ. А.Н. Бакулева (13); НМИЦ АГП ИМ. В.И. Кулакова (10); НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (10); НМИЦ эндокринологии (7); НМИЦ им. В.А. Алмазова (5); НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера (3); НМИЦ ФПИ (1); НМИЦ ТО им. Г.А. Илизарова (2); Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова (6); Уральский НИИ охраны материнства и младенчества (5); Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (1); Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (1); Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (3); РНИМУ им. Н.И. Пирогова (2); РНЦРР (1); Ростовский ГМУ (6); Северный ГМУ (г. Архангельск) (1); СПбГПМУ (2); Ставропольский ГМУ (2); Читинская ГМА (1); ЦНИИС и ЧЛХ (1); НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (1); Башкирский ГМУ (1); ПИМУ (1); НГМУ (1); НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (1); Тверской ГМУ (1); Сибирский ГМУ (1); Кубанский ГМУ (1)</p>
<p>Минкульт России (3): ВГИК (3)</p>	<p>Минобрнауки России (35): всего 67 Томский НИМЦ (6); МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова (7); ННИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (11); НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (4); ННИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (1); ФИЦ питания и биотехнологии (3); ЦНИИ туберкулеза (3)</p>
<p>Минпросвещения России (8): всего 17 Институт возрастной физиологии РАО (2); Институт изучения детства, семьи и воспитания (3); Институт коррекционной педагогики РАО (2); Институт стратегии развития образования (1)</p>	<p>Роспотребнадзор (12): Новосибирский НИИ гигиены (5); ФНЦ гигиены им. Эрисмана (3); ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения (2); ЦНИИ эпидемиологии (2). ФМБА России (17): Детский НКЦ инфекционных болезней (15); НМИЦ оториноларингологии (2)</p> <p>Минпросвещения России (9): всего 17 Институт возрастной физиологии РАО (1); Институт стратегии развития образования (1); Психолого-педагогический университет (6); Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена (1)</p> <p>Минспорт России (8): Волгоградская государственная академия физической культуры (1); Дальневосточная государственная академия физической культуры (1); Санкт-Петербургский НИИ физической культуры (2); Смоленский государственный университет спорта (1); ФНЦ физкультуры и спорта (3)</p>

*Поскольку поисковые фундаментально-ориентированные научные исследования, как и прикладные научные исследования, должны закончиться созданием определенного «продукта», который можно тиражировать и коммерциализировать (потенциально), для анализа они были объединены в одну группу.

**Для каждого ведомства в скобках указано количество тем ФНИ или ПНИ, выполняемых всеми соответствующими подведомственными учреждениями; всего — суммарное число всех тем (ФНИ и ПНИ) по конкретному ведомству.

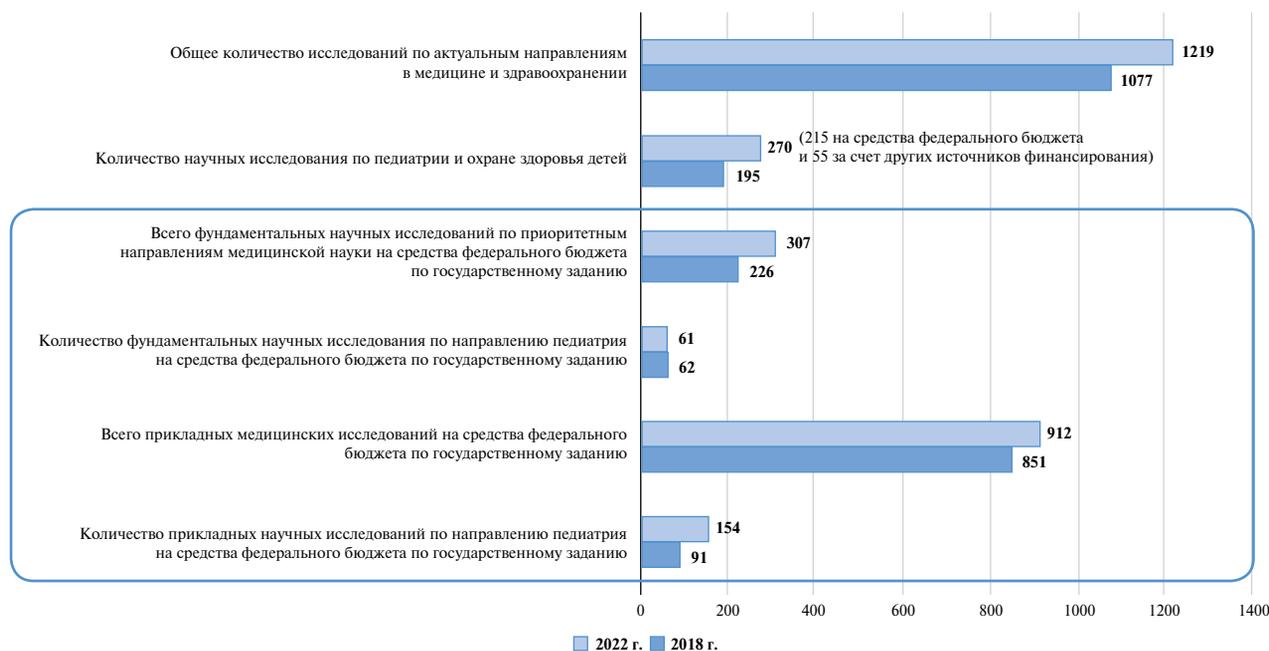


Рис. 1. Научные исследования в медицине и здравоохранении, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]

388

числе за счет других источников финансирования (региональных, внебюджетных) выполнялось 55 научных работ (рис. 2).

Как видно из рис. 2, на средства федерального бюджета по государственному заданию в 2022 г. выполнялось 26 фундаментальных, 35 поисковых и 154 прикладных исследований по педиатрии и охране здоровья детей. При этом прикладные НИР имели интегративный характер и были нацелены одновременно на два или три различных вида научной деятельности, но в основном включали «разработку новых материалов, научно-методических материалов, продуктов, процессов, программ, устройств, типов, элементов, услуг, систем, методов, методик, рекомендаций, предложений, прогнозов» (согласно Приложению 7 Приказа Минобрнауки России от 06.02.2023 № 108).

Фундаментальные, поисково-ориентированные и прикладные научные исследования различных аспектов здоровья детской популяции ведутся не только по при-

оритетным направлениям педиатрии, но и по другим смежным разделам медицинской науки (рис. 3–6). Кроме того, есть исследования, которые находятся на стыке нескольких специальностей (педиатрии, педагогики, психологии, социологии и т.д.).

Однако финансирование масштабных научных исследований, выполняемых разными учреждениями по единому протоколу, в настоящее время не предусмотрено. Кроме того, отсутствует обсуждение планируемых исследований в области охраны здоровья детей, выполняемых коллегами из учреждений, относящихся к общественным и гуманитарным областям знаний (Минпросвещения России, Минкульта России и Минспорта России). Нет финансового инструмента возврата финансов в бюджет в ситуации, когда отчет о проведенной НИР, поступающий в ЕГИСУ, или сама НИР низкого качества и это является причиной отрицательного экспертного заключения РАН.



Рис. 2. Научные исследования в сфере педиатрии и охраны здоровья детей, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]



Рис. 3. Виды исследований в сфере педиатрии и охраны здоровья детей, выполненные на средства федерального бюджета, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]

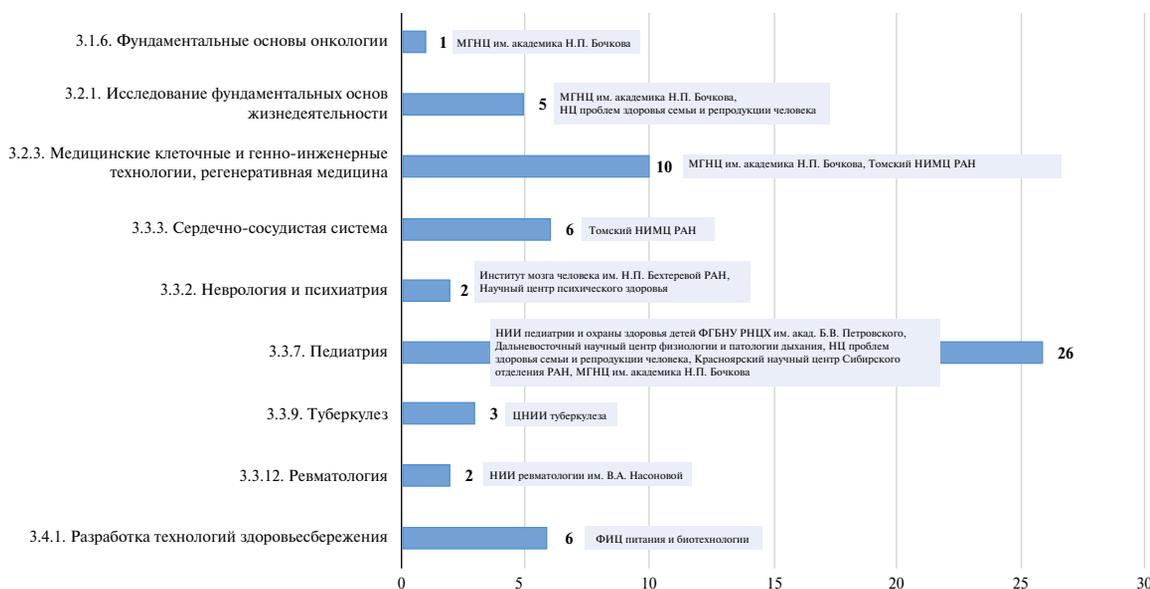


Рис. 4. Приоритетные направления фундаментальных и поисковых (ориентированных фундаментальных) научных исследований в области педиатрии и охраны здоровья детей, выполнявшихся по государственным заданиям по науке в 2022 г. (в соответствии с Планом приоритетных направлений фундаментальных и поисковых научных исследований по разным отраслям наук на 2021–2030 гг., по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]



Рис. 5. Научные исследования по педиатрии, выполнявшиеся согласно компетенции учреждений-исполнителей, на стыке тематических направлений за счет средств федерального бюджета в соответствии с государственным заданием, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]

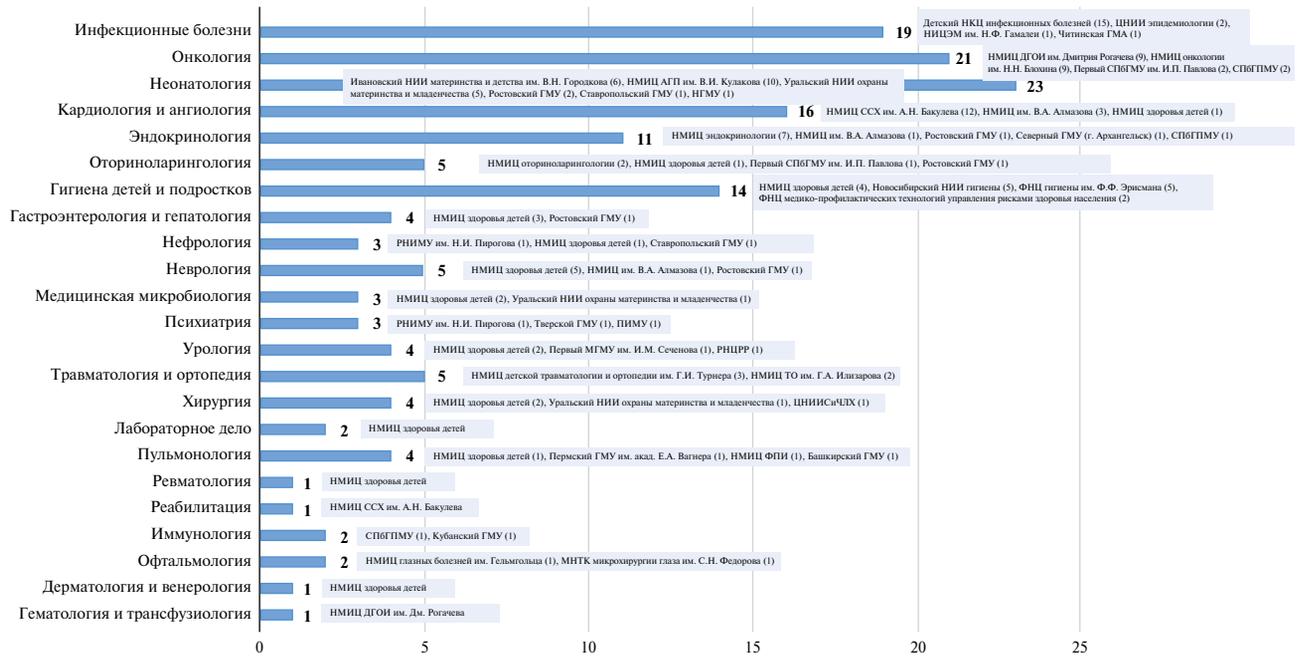


Рис. 6. Прикладные исследования по педиатрии, выполнявшиеся согласно компетенции учреждений-исполнителей, на стыке тематических направлений за счет средств федерального бюджета в соответствии с государственным заданием, 2022 г. (по данным ЕГИСУ НИОКТР) [9]

390

Однако представленность коллективов в разных темах разная, хотя определенная приоритизация научных исследований в области здоровья детей, безусловно, существует.

Нарушения программирования здоровья ребенка как основа формирования болезней, инвалидности и смертности населения — в фокусе научной педиатрии

В настоящее время основная парадигма в отношении здоровья человека формулируется как «Программирование здоровья в течение первых 1000 дней» (270 дней внутриутробной и 730 дней или 2 года внеутробной жизни)

[10]. Именно в это время закладывается здоровье, с которым человеку предстоит прожить всю жизнь.

Существует хорошо описанная модель формирования болезней (на примере злокачественных новообразований), когда кластерная заболеваемость у детей наблюдается либо сразу после рождения, в первые месяцы жизни, либо уже в подростковом или молодом возрасте. На протяжении детства заболеваемость этими (как и многими другими) болезнями очень низкая (рис. 7).

Эта модель еще раз иллюстрирует мысль о том, что, если зачатие и внутриутробный период жизни человека (период программирования) проходят с нарушениями, малыш появляется на свет уже больным, иногда задолго до положенного срока (глубоко недоношенный ребенок с очень и экстремально низкой массой тела),

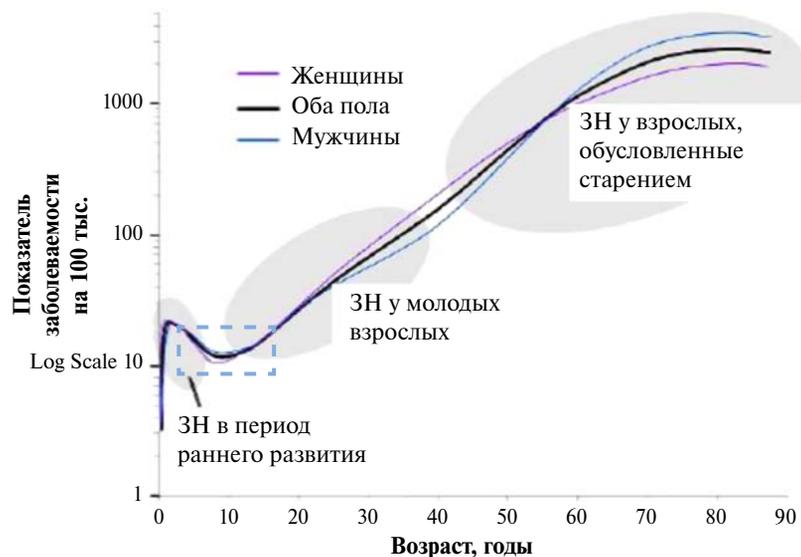


Рис. 7. Модель развития болезни (на примере злокачественных новообразований)

или, если этот период протекает гладко, — в срок и здоровым. На протяжении детских лет, пока большинство родителей строго контролируют питание, физическую активность, сон, игры и т.д. своего ребенка, его здоровью ничего не угрожает. Но с наступлением подросткового периода (и даже с начальной школы), когда дети начинают активно употреблять малоздоровые виды перекусов и напитков, пробуют табак, алкоголь и другие «взрослые радости», здоровье начинает ухудшаться, стартуют многие болезни, в том числе тяжелые хронические. Иногда патология манифестирует под влиянием школьно-обусловленных факторов.

Именно поэтому в фокусе активного внимания ученых, занимающихся сохранением и укреплением здоровья детей, находятся такие актуальные для исследования темы, как:

- 1) профилактика нарушения внутриутробного программирования, рождения раньше срока, а также сохранение здоровья детей в периоде новорожденности и младенчества;
- 2) раннее выявление и таргетная терапия курбельных редких болезней (которые сегодня выявляются в ходе дорогостоящего неонатального скрининга и для лечения которых имеются супердорогостоящие лекарства);
- 3) своевременная диагностика, лечение и реабилитация пациентов с хронической патологией;
- 4) сохранение и укрепление не только соматического, но и когнитивного и интеллектуального здоровья детей (в том числе сохранение здоровья здоровых для их наилучшего развития в континууме образовательной среды);
- 5) общие вопросы организации медико-психолого-педагогического или медико-социального сопровождения детей, в том числе на этапе нахождения в образовательной организации, профилактики инвалидности.

Такие блоки были сформулированы при разработке в 2010–2012 гг. научной платформы «Педиатрия» [11]. Подразумевалось, что ее создание позволит внедрить новые управленческие решения для более эффективной организации научных исследований.

Однако детальный анализ структуры и содержания реализуемых в 2022 г. научных проектов с участием детей по этим пяти крупным исследовательским блокам в сравнении с 2018 г., когда началась реализация программы «Десятилетие детства», свидетельствует об определенных диспропорциях (см. рис. 8–13).

Как видно на рис. 8, имеет место явный перевес количества выполняемых научных работ в одном блоке, видимо, наиболее простом для реализации, — это изучение состояния здоровья детей с тяжелой хронической патологией. В то же время исследования по программированию здоровья, профилактике формирования хронической патологии и инвалидности в периоде новорожденности и грудном возрасте, а особенно по охране когнитивного и интеллектуального здоровья продолжают оставаться вне фокуса внимания большинства научных коллективов — таких проектов в разы меньше.

Это закономерно привело к тому, что в последние годы были получены серьезные результаты прорывных научных исследований, в основном касающиеся стационарных пациентов с тяжелыми хроническими болезнями (злокачественными новообразованиями, болезнями эндокринной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС и др.), удельный вес которых в детской популяции в целом невысок. В то же время научные исследования, изучающие состояние здоровья здоровых или детей с функциональными отклонениями, составляющих большую часть детской популяции, немногочисленны.

Например, по блоку I «Формирование здоровья, профилактика развития хронических, потенциально инвалидизирующих и жизнеугрожающих болезней, диагностика и лечение детей в периоде новорожденности и грудном возрасте» к 2022 г. по сравнению с 2018-м, к сожалению, уменьшилось количество проектов по преконцепционной и антенатальной профилактике, связанных, по сути, с предотвращением нарушения программирования здоровья и развитием болезней у внутриутробных детей (рис. 9).

В последнее десятилетие отмечено повышение частоты случаев применения вспомогательных репродук-

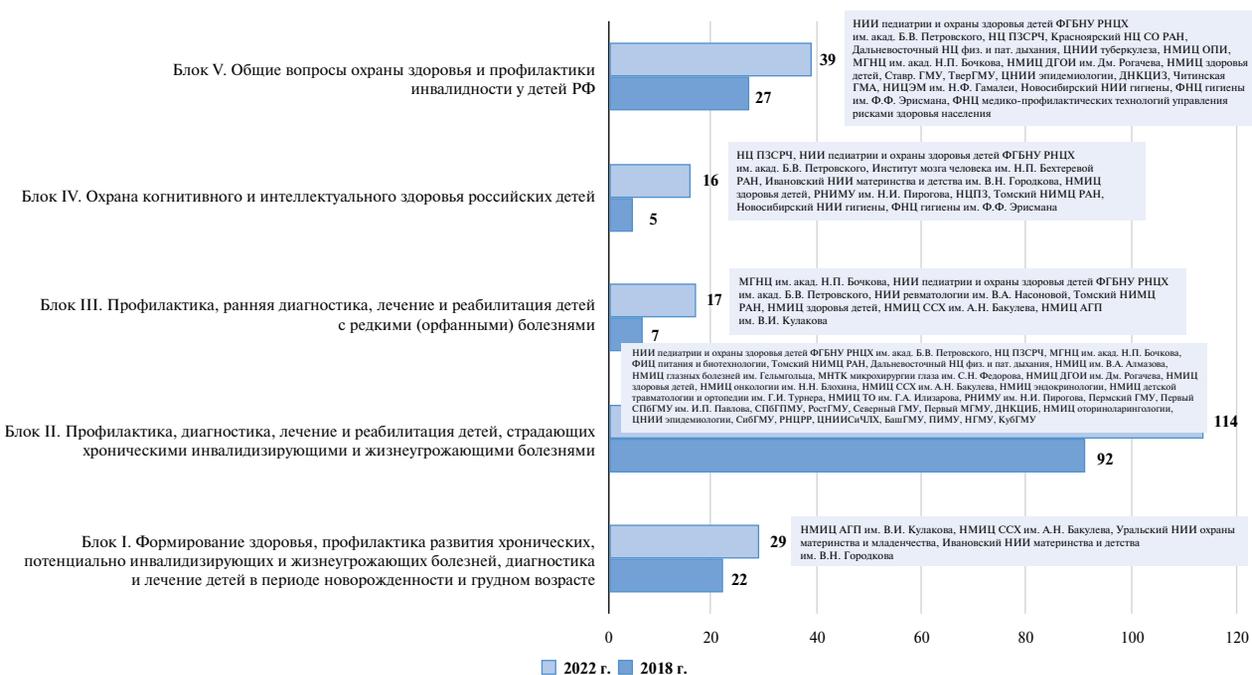


Рис. 8. Основные направления исследований в Российской Федерации в сфере детства

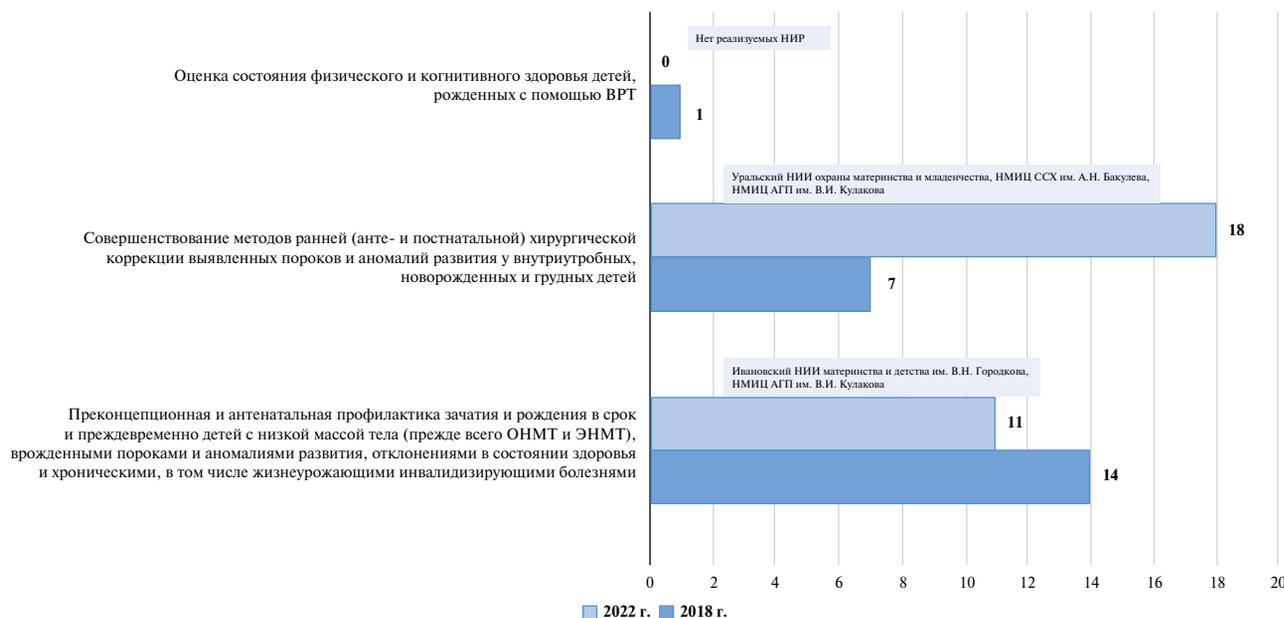


Рис. 9. Блок I «Формирование здоровья, профилактика развития хронических, потенциально инвалидирующих и жизнеугрожающих болезней, диагностика и лечение в периоде новорожденности и грудном возрасте»

392

тивных технологий (ВРТ) и, соответственно, увеличение в популяции доли «детей из пробирки» [12]. Сведения о развитии этих детей противоречивы; описан ряд факторов риска нарушений онтогенеза, сопряженных как со здоровьем родителей, так и непосредственно с самими процедурами ЭКО/ИКСИ. Однако проектов по оценке состояния физического и когнитивного здоровья детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, несмотря на значительную финансовую поддержку государством этих технологий в акушерстве и гинекологии, к 2022 г. не осталось.

Основные исследования, проводимые коллективами учреждений, подведомственных Минздраву России, касались большей частью совершенствования хирургических методов коррекции врожденных пороков и аномалий у новорожденных и грудных детей, причем число их увеличилось в 2,5 раза за пять лет.

Например, в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России в 2022 г. завершено прикладное исследование «Разработка и клиническая оценка инновационных имплантируемых изделий для хирургической коррекции сложных форм врожденных пороков сердца у новорожденных и детей младшего возраста», по результатам которого впервые в стране созданы оригинальные конструкционные решения и технологии, позволяющие изготавливать биопротезы клапанов и клапаносодержащие кондуиты малых размеров. Новые изделия предназначены для хирургического лечения новорожденных и младенцев со сложными формами врожденных пороков сердца. Результаты стендовых испытаний новых педиатрических клапанов и кондуитов подтверждают перспективность применения новых конструкционных решений для создания клапаносодержащих имплантатов малых и сверхмалых размеров [13]. Внедрение в клиническую практику новых имплантатов позволит существенно расширить разновидности реконструктивных операций при сложных формах врожденных пороков сердца у новорожденных и младенцев не только в России, но и в зарубежных кардиохирургических клиниках.

В блоке II «Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация детей, страдающих хроническими инвалиди-

рующими и жизнеугрожающими болезнями» — 114 тем, что больше, чем в четырех остальных блоках вместе взятых. Доминировали темы по ранней диагностике, терапии и реабилитации таких пациентов, причем число этих исследований за пять лет увеличилось еще практически на треть (рис. 10). В ходе их выполнения использовались преимущественно лекарственные средства и диагностическое оборудование зарубежного производства. Лишь единичные НИР финализированы созданием тест-систем и изделий медицинского назначения или БАД.

Так, в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в рамках завершено в 2022 г. прикладного исследования «Внедрение комплексной неионизирующей мультимодальной диагностики ретинобластомы у детей младшего возраста (сканирование ретиальной камерой, высокочастотное УЗИ и МРТ ультратонкими срезами)» разработан оригинальный протокол магнитно-резонансной томографии орбит ультратонкими срезами для детей с подозрением на ретинобластому [14]. Разработана магнитно-резонансная семиотика ретинобластомы, которая позволяет более точно характеризовать опухоль и проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, имеющими схожую картину. По результатам также завершено в 2022 г. прикладной НИР «Временные интервалы-критерии своевременности лечения детей, больных онкологическими заболеваниями» выявлена связь задержки сроков установления диагноза с двумя факторами: низкой онкологической настороженностью педиатров (реже — детских хирургов) и невнимательным отношением родителей к начальным проявлениям онкологического заболевания у ребенка. Показано, что, повышая уровень онкологической настороженности медицинских работников и населения, можно улучшить ситуацию по раннему выявлению злокачественных новообразований.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках прикладной НИР «Создание алгоритма молекулярно-генетической диагностики солидных опухолей у детей с целью индивидуализации лечения и прогнозирования ответа на терапию» разработан и ва-



Рис. 10. Блок II «Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация детей, страдающих хроническими инвалидирующими и жизнеугрожающими болезнями»

лидирован метод молекулярной диагностики опухолей сосудистого сплетения головного мозга. Выявлены молекулярно-генетические маркеры нейроэпителиальных опухолей у детей. Разработан метод анализа экспрессии химерных онкогенов с использованием секвенирования РНК. Внедрен в клиническую практику метод диагностики опухолей ЦНС и мягкотканых сарком на основании исследования профиля метилирования ДНК. Разработан диагностический тест, позволяющий оценивать эпителиально-мезенхимальный переход клеток нейробластомы под воздействием химиотерапии. Создана система для одновременной оценки экспрессии множества генов для выявления поражения костного мозга субстратом нейробластомы [15].

В ФГБНУ НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой в 2022 г. завершено изучение спектра аутовоспалительных заболеваний с фокусом на редкие и ультраредкие нозологические формы, что создает условия для совершенствования ранней диагностики наиболее тяжелых заболеваний. Выделены биомаркеры системного воспаления и отдельные генетические факторы, которые могут использоваться для оценки течения, эффективности терапии и исходов аутовоспалительных заболеваний [16].

Второе место по частоте, как и в предыдущем блоке, занимали НИР, имевшие целью совершенствование хирургических подходов, их количество также увеличилось.

В ФГБУ «НМИЦ ДТО им. Г.И. Турнера» Минздрава России в рамках текущего прикладного исследования «Комплексное лечение детей с вялыми параличами и парезами верхних конечностей» проведен сравнительный анализ результатов транспозиции большой грудной и широчайшей мышц спины в позицию сгибателей предплечья с целью выявления оптимальной донорской области для восстановления активного сгибания в локтевом суставе у детей с артрогрипозом; доказана эффективность метода МРТ-трактографии плечевых сплетений в комплексном обследовании больных с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения, позволяющего уточнить характер и протяженность поражения корешков спинномозговых нервов, формирующих плечевое

сплетение, а также разработать тактику лечения больного и прогнозировать его результаты; разработан прототип экзоскелета, дающий возможность пациенту сгибать руку в локтевом суставе с использованием управляющего сигнала от миограммы пересаженной мышцы [17].

К сожалению, исследования профилактической направленности были малочисленны, а их количество за пять лет еще уменьшилось.

Редкие (орфанные) болезни сегодня находятся в фокусе особого внимания в связи с высокой эффективностью работы Фонда «Круг добра», открывшего возможности для продления жизни самым тяжелым пациентам с редкими генетическими заболеваниями, и с запуском с текущего года беспрецедентной программы неонатального скрининга.

Однако НИР, посвященных редким пациентам, — блок III «Профилактика, ранняя диагностика, лечение и реабилитация детей с редкими (орфанными) болезнями» — среди всех исследований по направлению «Педиатрия» явно недостаточно (рис. 11). Поиском научных данных по доказательству целесообразности антенатального и неонатального скрининга занимаются только 3 коллектива (9 НИР); и лишь одна работа посвящена созданию всероссийской базы геномных данных.

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по результатам завершившегося в 2022 г. прикладного исследования «Разработка методологии формирования расширенного генетического паспорта (карты генетического здоровья) новорожденных и плодов с признаками врожденной патологии и обоснование алгоритмов генетического обследования при различных клинических состояниях» предложены простые критерии для выделения неспецифических особенностей фенотипа, которые могут быть использованы врачами-неонатологами самостоятельно при оценке общего состояния новорожденного; разработана автоматизированная система, позволяющая анализировать и приоритизировать варианты, обнаруженные в клинических параметрах пациентов, как в полуавтоматическом, так и в ручном режиме; разработаны предложения по информированию родителей

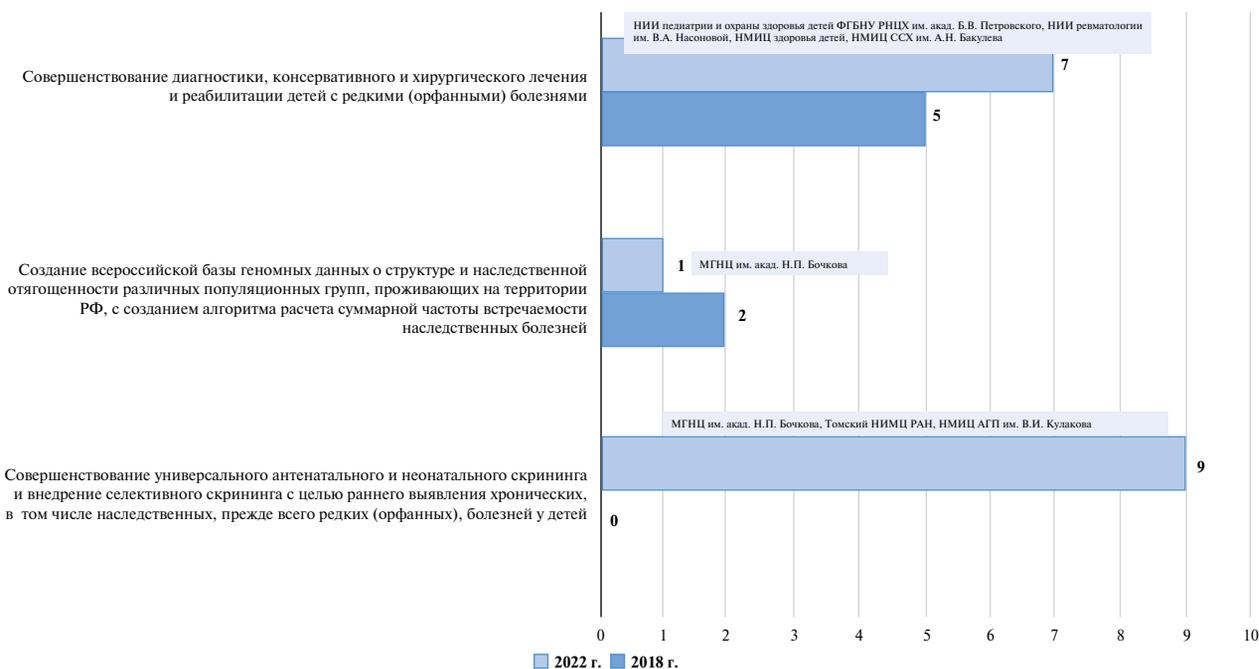


Рис. 11. Блок III «Профилактика, ранняя диагностика, лечение и реабилитация детей с редкими (орфанными) болезнями»

394

о результатах скрининга, опирающиеся на сведения анкетирования участников исследования [18].

В ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова в 2022 г. завершено исследование «Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе», в рамках которого разработан оптимизированный протокол форсколинового теста, существенно увеличивающий производительность метода по сравнению с лабораторным протоколом. Получаемые с использованием оптимизированного протокола результаты форсколинового теста позволяют в короткие сроки и с меньшими затратами персонализированно изучать функцию белка CFTR при различных генетических вариантах CFTR и оценивать влияние таргетных препаратов на восстановление активности CFTR (в том числе для мутаций, характерных только для российских больных) для назначения патогенетической терапии российским пациентам с муковисцидозом [19].

Кроме того, в 9 НИР изучаются эффективность и безопасность консервативного и хирургического лечения орфанных больных.

За последние десятилетия количество выявляемых нарушений в психоэмоциональном развитии детей возросло в десятки раз [20]. Особенно острой эта проблема стала с момента начала пандемии COVID-19.

Однако по блоку IV «Охрана когнитивного и интеллектуального здоровья российских детей» исследовательских проектов в рамках медицинских наук по совершенствованию ранней диагностики когнитивных расстройств у российских детей (профилактике школьной и трудовой неуспешности, суицидов и девиантных форм поведения), а также научных работ по изучению развития мозга в онтогенезе и созданию системы социально-гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в цифровой среде, прежде всего виртуальном пространстве, также недостаточно, хотя их количество к 2022 г. увеличилось (рис. 12).

Так, проблемы развития мозга в онтогенезе и влияния на мозг ребенка цифровизации, в том числе в образовании, изучаются в 7 НИР в рамках медицинских наук

(в 5 учреждениях), а различные аспекты когнитивного здоровья — еще в 9 НИР (в 6 учреждениях).

В НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в 2022 г. завершены фундаментальные исследования «Параллели сенсорного развития в формировании когнитивного здоровья у детей с различными нарушениями здоровья» и «Воздействие современных информационно-коммуникационных технологий на состояние здоровья, когнитивный профиль и психоневрологические особенности детей». Изучение параллелей сенсорного развития детей с различными нарушениями здоровья позволило сформировать представления о нейрональных нейрофизиологических процессах при норме и патологии [21]. Впервые в мире получены данные, позволяющие сформулировать фундаментальные основы формирования когнитивно-интеллектуальных фенотипов в зависимости от типа врожденного дефекта нервной системы, включая ее сенсорный отдел. Разработан дифференцированный подход к ведению и лечению детей с сенсорными и когнитивными дефицитами, включающий адекватный выбор нутритивной поддержки, медикаментозного сопровождения высокой функциональной активности и нейропластичности, режимов и модальностей сенсорной стимуляции, психологических методов активации лево- или правополушарных функций, гигиены общих, учебных и коррекционных нагрузок. В другой НИР при изучении воздействия современных информационно-коммуникационных технологий на состояние здоровья, когнитивный профиль и психоневрологические особенности детей выявлены характерные паттерны использования подростками цифровых устройств и интернета, установлена распространенность психоневрологических симптомов, проанализированы параметры когнитивных функций и эмоциональной сферы школьников в аспекте цифровой активности [22]. Сформированы концептуальные положения перспективной политики в отношении цифровизации жизни российских детей.

Наконец по общим вопросам охраны здоровья детей и профилактики инвалидности (блок V «Общие вопросы

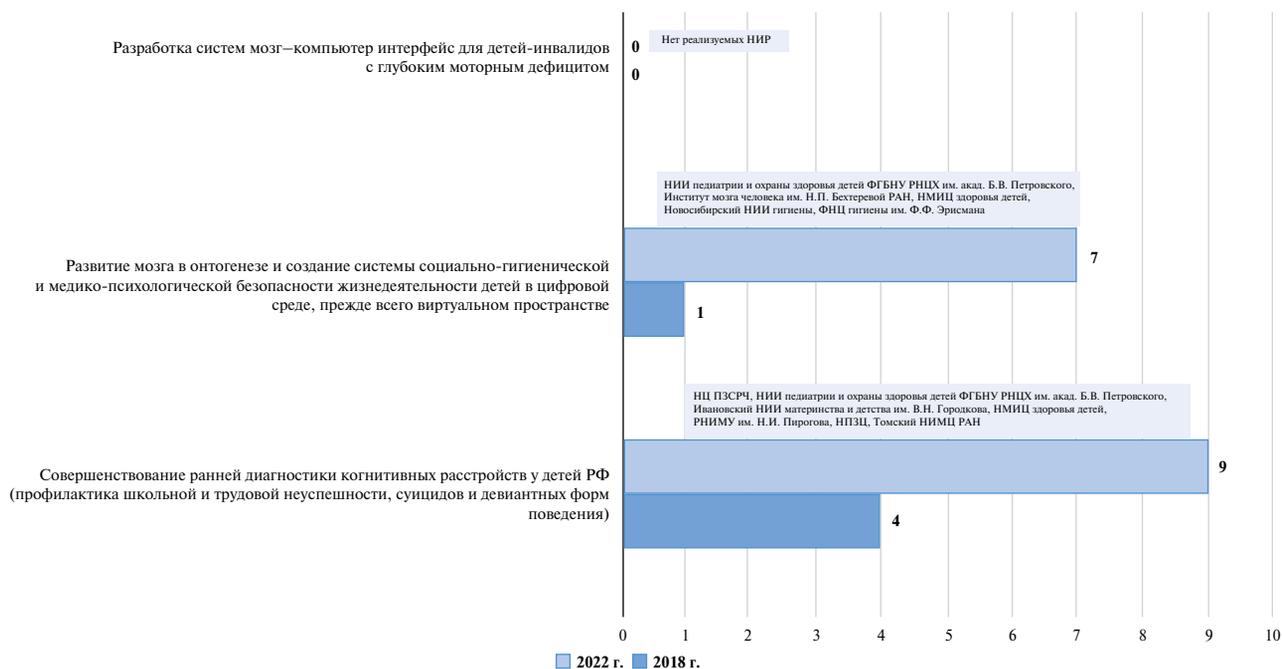


Рис. 12. Блок IV «Охрана когнитивного и интеллектуального здоровья российских детей»

охраны и профилактики инвалидности у детей в Российской Федерации») исследовательские коллективы в 2022 г. работали над созданием пациентских регистров, новых лекарств и средств медицинского назначения, анализировали большие массивы данных, в том числе для создания референсных показателей физического и когнитивного здоровья детей разного возраста, оценивали роль микробиома в программировании здоровья, изучали факторы риска и региональные особенности инвалидности в Российской Федерации. Однако число таких НИР было незначительным — от 1 до 6 по каждому направлению (рис. 13).

Так, в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в ходе проведения фундаментальной НИР «Ключевые закономерности

и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии» разработаны референсные значения ацилкарнитинов у новорожденных Сибирского региона; определено, что терапевтический лекарственный мониторинг может быть эффективным методом оценки приверженности антиретровирусной терапии; установлено, что новая коронавирусная инфекция у детей независимо от степени тяжести индуцирует процессы свободнорадикального окисления и формирование окислительного стресса, способствует развитию дефицита антиоксидантов и недостаточности неспецифической резистентности в период реконвалесценции [23].

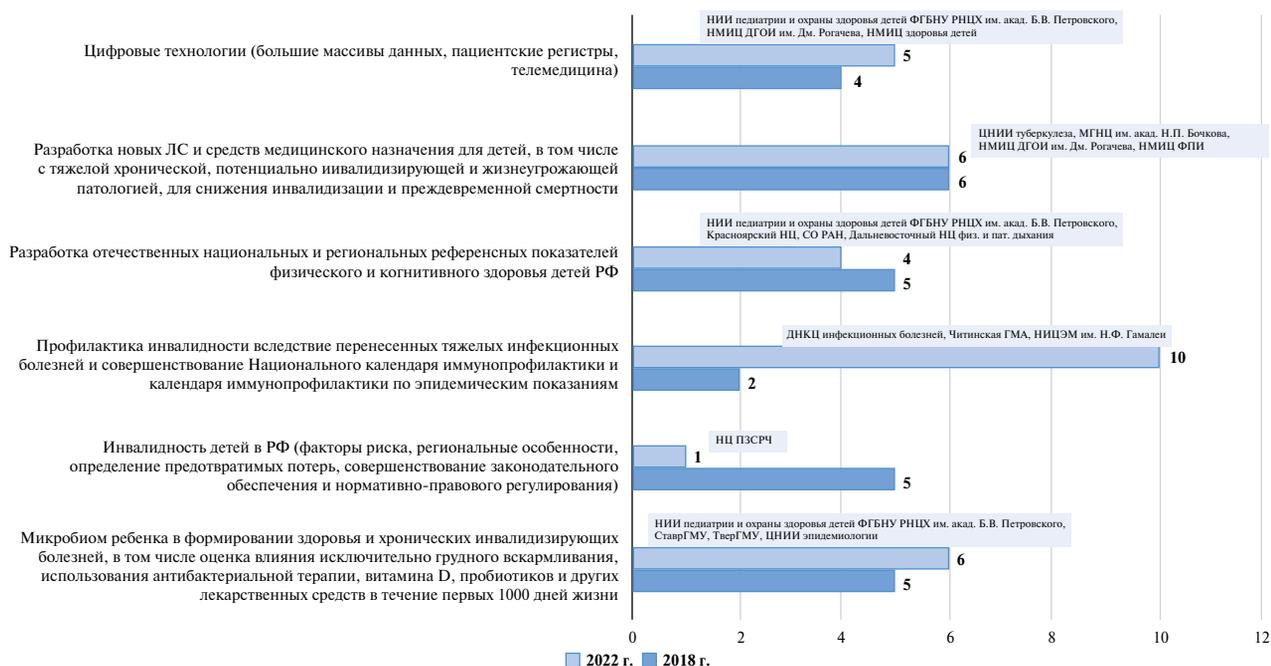


Рис. 13. Блок V «Общие вопросы охраны и профилактики инвалидности у детей в Российской Федерации»

Закономерно в 2022 г. по сравнению с допандемийной эрой увеличился научный интерес к теме профилактики инвалидности вследствие перенесенных тяжелых инфекционных болезней, к теме специфической иммунопрофилактики (10 НИР). Тем не менее, это направление, очевидно, должно разрабатываться более активно.

Следует подчеркнуть, что до сих пор в качестве итогового «продукта» выполнения прикладных и фундаментально ориентированных поисковых НИР по медицинским наукам в подавляющем большинстве случаев фигурируют многочисленные статьи и лекции, методические рекомендации и диссертации, иногда патенты; при этом реальных «продуктов» зафиксировано очень ограниченное количество — лишь несколько диагностических систем и клеточных материалов, металлоконструкций и лекарств/БАД с пробиотическими свойствами.

Десятилетие детства — вектор на межотраслевое взаимодействие

Учредителями научных и образовательных организаций, которые осуществляли научно-исследовательские работы в 2022 г. по тематике Десятилетия детства в Российской Федерации по общественным и гуманитарным областям знаний, выступили Минпросвещения России, Минобрнауки России, Минкульт России, Минспорта России.

Виды научной (научно-технической) деятельности, осуществленной научными и образовательными организациями в рамках проведения мероприятий Десятилетия детства в РФ (по 17 фундаментальным и 17 поисково-ориентированным и прикладным НИР), в основном включали разработку научно-методических материалов и проведение специализированных опросов, мониторингов, имели интегративный характер и чаще были нацелены одновременно на два или три различных вида научной деятельности, что целесообразно. В 2022 г. на основании выделенного экспертами критерия соответствия НИР наименованию и ожидаемым результатам Плана основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, установлено, что 7 из 34 тем научной (научно-технической) деятельности, выполненной научными и образовательными организациями по этой тематике, направлены на реализацию п. 62 «Создание современной и безопасной цифровой образовательной среды, позволяющей обеспечить доступность и качество образования для всех обучающихся» и п. 63 «Организация мероприятий и реализация мер в сфере информационной безопасности и цифровой грамотности для детей, родителей (законных представителей) и работников образовательных организаций» плана Десятилетия детства. Однако они выполнялись без участия специалистов в области здоровья детей (педиатров).

Безусловного внимания заслуживают фундаментальные НИР ВГИК им. С.А. Герасимова Минкультуры России, цели которых — исследование тематико-жанровой структуры молодежного отечественного кино, социологический опрос школьников, родителей и учителей на предмет потребности в кинообразовании, апробирование методики создания киноклуба с подбором контента и спикеров. Однако представляется целесообразным привлечение к такого рода научно-исследовательским работам специалистов психологического и педиатрического профиля, обладающих научными знаниями об особенностях восприятия информации современными школьниками и молодежью (например, о феномене присущего

современным детям и молодежи клипового мышления и т.д.), в том числе в зависимости от состояния их здоровья. Кроме того, исследования в учреждениях Минспорта России имели своей целью отработку нормативов для разных категорий детей. Однако выполнялись они в основном по анализу данных из медицинской документации или сведений иных информационных систем. Представляется, что к такого рода работам, лежащим на стыке медицинских, общественных и гуманитарных наук, безусловно, должны привлекаться специалисты педиатрического профиля. Состояние здоровья каждого ребенка должно быть тщательно проанализировано, и лишь при исключении любой соматической и/или психоневрологической патологии такие дети могут быть отобраны в референтную группу для создания отечественных нормативов. Это приведет в том числе и к сокращению внезапных смертей на уроках физкультуры и при занятиях спортом. То же общее замечание касается значительной части исследований, проводимых учеными в области психологии и педагогики. Необходимо тесное комплексирование, совместное обсуждение дизайна каждой НИР с определением принципа формирования выборок детей для достижения наилучших научных результатов.

Следует отметить, что в последние годы сделан огромный шаг вперед по совершенствованию системы управления научными исследованиями. Так, в настоящее время экспертиза и координация научных исследований, закрепленные за РАН, осуществляются с применением ресурсов Информационно-аналитической системы Российской академии наук [24], системы ЕГИСУ НИОКТР [9], информация из которых позволяет в онлайн-режиме осуществлять оценку проводимых и планируемых работ, в том числе выявлять дублированность исследований по одним темам и недостаточность по другим. Однако эта система не позволяет выявлять НИР недобросовестных авторов, имеющих из года в год один и тот же контент, в которых от цикла к циклу лишь несколько видоизменяются названия. Кроме того, информационно-аналитическая система определяет в планах или отчетах НИР некорректное заимствование из ранее опубликованных научных работ, но не регистрирует полное совпадение текстов, например, в отчетах (не публикуемых в научной печати) одного учреждения, что говорит о необходимости ее совершенствования.

В 2023 г. Секция клинической медицины Отделения медицинских наук РАН реформировала работу своего научного совета (в том числе профильной комиссии по педиатрии), для того чтобы восстановить существовавшую ранее систему тщательного обсуждения планируемых и уже выполняемых научных исследований в области охраны здоровья детей. Эту площадку планируется использовать в пилотном режиме для обсуждения и научно обоснования запуска двух-трех масштабных многоцентровых популяционных лонгитюдных проектов на стыке нескольких медицинских наук. Следует также отметить, что с 2020 г. по настоящее время существует Координационный совет РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи». На площадке МИА «Россия сегодня» и в рамках проводимых ежегодно конгрессов педиатров России прошло пять заседаний (<https://pediatrussia.ru/zdorove-i-obrazovanie-detey/>), в ходе которых ученые и практики в области педиатрии, психологии, педагогики, социальной работы вместе с родительским сообществом обсудили наиболее актуальные темы охраны физического, когнитивного, интеллектуального здоровья детей, в том числе в образовательном континууме.

Кроме того, по согласованию с Минпросвещения России практикоориентированные результаты проанализированных НИР будут представлены на площадке ежегодной Всероссийской конференции по вопросам реализации Десятилетия детства (ноябрь 2023 г.) для последующего внедрения.

Заключение

В последние годы благодаря объемному финансированию науки, прежде всего из федерального бюджета, были достигнуты серьезные результаты прорывных научных исследований, позволившие существенно расширить границы 7П-педиатрии и осуществлять более эффективную диагностику и лечение, как консервативное, так и хирургическое, пациентов с тяжелыми хроническими болезнями (злокачественными новообразованиями, болезнями эндокринной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС и др.). Научные достижения широко транслируются в педиатрическую практику, обеспечивая раннее выявление, эффективную терапию и в конечном счете продление жизни пациентам с тяжелыми жизнеугрожающими и инвалидирующими болезнями. Однако структура смертности детской популяции значительно отличается от взрослой: в ней первые ранговые места занимают внешние причины, а также врожденные пороки и болезни перинатального периода, профилактике которых следует уделять существенно большее внимание. Проведенный анализ научной деятельности коллективов разной ведомственной принадлежности в области педиатрии и детского здравоохранения показал, что научные исследования, изучающие состояние здоровья здоровых или детей с функциональными отклонениями в состоянии здоровья, составляющих большую часть детской популяции, а также вопросы профилактики нарушения программирования здоровья детей, остаются пока немногочисленными.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что в настоящее время научные исследования в области здоровья и развития детей объемны, но дискоординированы. Многие темы выполняются одновременно во многих научных и медицинских или образовательных организациях, но не скоординированы в единых научно-методологических подходах.

При этом есть системные проблемы, в частности:

1) исследуемые группы в НИР медицинского направления в силу специфики контингента (пациенты детского возраста) достаточно немногочисленны, в то время как современные принципы доказательной медицины требуют сбора больших массивов данных (так называемые big data);

2) немногие поисковые фундаментально-ориентированные и прикладные научные исследования имеют реальный выход на продукты, которые можно транслировать в клиническую практику и коммерциализировать, что особенно критично в сегодняшней ситуации;

3) в настоящее время научные исследования по направлению медицинских знаний в основном сосредоточены на детях с тяжелой хронической патологией, при этом отсутствуют хорошо спланированные, с четким дизайном и описанием принципа создания выборок лонгитюдные популяционные исследования (а те, что заявлены с такой формулировкой, на самом деле таковыми не являются);

4) дизайн научного исследования с четким описанием формирования исследуемых групп и методологии сбора научной информации присутствует лишь в НИР по направлению медицинских знаний;

5) не прописан механизм многоцентровых популяционных исследований по направлениям медицинских, общественных и гуманитарных наук.

Исходя из вышеописанного в настоящее время необходимо оптимизировать выполнение научных исследований в области здоровья и развития детей за счет:

- совершенствования финансовых механизмов управления научной деятельностью;
- перехода на сетевые научные исследования популяционного здоровья;
- усиленного комплексирования в разрезе как межведомственного взаимодействия (Минобрнауки России и Минздрав России – Роспотребнадзор – ФМБА), так и совместного выполнения научных работ с другими министерствами (Минпросвещения России, Минспорта России, Минкультуры России и др.).

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. В.И. Стародубов — планирование исследования, подготовка публикации; Л.С. Намазова-Баранова — планирование и проведение исследования, подготовка публикации; А.А. Баранов — планирование исследования, подготовка публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», п. 20 «в». Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207967/ (accessed: 10.05.2023).
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. 7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2021. — Т. 76. — № 6. — С. 622–634. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, et al. 7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):622–634. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1756>
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 11–15. [Baranov AA, Albitsky VYu. 100th Anniversary of the Soviet Maternal and Child Healthcare System: Successes, Problems, and Lessons. *Current Pediatrics*. 2018;17(1):11–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1851>
4. Закон РФ о поправке к Конституции РФ от 14 марта 2020 г. № 1-ФКЗ «О совершенствовании регулирования отдельных

- вопросов организации и функционирования публичной власти». Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_346019/ (accessed: 10.05.2023).
5. Распоряжение Правительства РФ от 23 января 2021 г. № 122-р «Об утверждении плана основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, на период до 2027 года» (ред. от 14 марта 2023 г.). Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_375249/800ff6eef5f3e50e3bd8c1a99059042f938e26cc/ (accessed: 10.05.2023).
 6. Паспорт национального проекта «Наука» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319304/ (accessed: 10.05.2023).
 7. Постановление Правительства РФ от 29 марта 2019 г. № 377 «Об утверждении Государственной программы Российской Федерации “Научно-технологическое развитие Российской Федерации”» (с изм. на 9 декабря 2022 г.). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/554102822> (accessed: 10.05.2023).
 8. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р «О программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.)» (с изм. на 21 апреля 2022 г.). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/573319222> (accessed: 10.05.2023).
 9. Единая государственная информационная система учета результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР). Available from: <https://rosrid.ru/information> (accessed: 10.05.2023).
 10. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician’s role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S44–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.002>
 11. Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия» // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — № 6. — С. 13–24. [Namazova-Baranova LS. Scientific Research and Infrastructure of the Programme “Pediatrics”. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(6):13–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i6.280>
 12. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., и др. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 72–82. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, et al. Long-Term Development and Health of Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. *Current Pediatrics*. 2022;21(2):72–82. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2404>
 13. Kostava VT, Telyshev DV, Zelivyanskaya MV, et al. First Experience of Hydrodynamic Testing of Pediatric Heart Valve Bioprostheses in the Aortic Position. *Biomedical Engineering*. 2023;56(1):384–386. doi: <https://doi.org/10.1007/s10527-023-10241-7>
 14. Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Михайлова Е.В., и др. Методы визуализации в дифференциальной диагностике ретинобластомы, болезни Коатса и первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. — 2022. — Т. 9. — № 1. — С. 11–20. [Artemenko YuV, Panferova TR, Mikhailova EV, et al. Imaging methods in the differential diagnosis of retinoblastoma, Coats’ disease and primary persistent hyperplastic vitreous. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(1):11–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-11-20>
 15. Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., и др. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 65–91. [Shaman-skaya T., Varfolomeeva SR, Kachanov DYU, et al. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(2):65–91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91>
 16. Nikishina I, Arsenyeva S, Matkava V, et al. AB1267 Long-term single center experience of the therapy with biologics in multifocal non-bacterial osteomyelitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(Suppl 1):1742. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5237>
 17. Агранович О.Е., Петрова Е.В., Баткин С.Ф., и др. Использование большой грудной мышцы для восстановления активного сгибания предплечья у детей с амиоплазией // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т. 28. — № 4. — С. 546–553. [Agranovich OE, Petrova EV, Batkin SF, et al. Use of the pectoralis major muscle to restore active forearm flexion in children with amyoplasia. *Genij ortopedii*. 2022;28(4):546–553. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-4-546-553>
 18. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., и др. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2022. — Т. 10. — № 4. — С. 4753. [Pomerantseva EA, Dokshukina AA, Degtyareva AV, et al. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2022;10(4):47–53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53>
 19. Ефремова А.С., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л., и др. Исследование функциональной активности CFTR-канала у пациента с муковисцидозом и генотипом E92K/4428insGA // *Вопросы детской диетологии*. — 2022. — Т. 20. — № 5. — С. 72–79. [Efremova AS, Sherman VD, Melyanovskaya YuL, et al. Study of CFTR channel functional activity in a patient with cystic fibrosis and E92K/4428insGA genotype. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(5):72–79. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-5-72-79>
 20. Нестерова Ю.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Лечение когнитивных и поведенческих расстройств у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 498–506. [Nesterova JV, Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, et al. Treatment of Cognitive and Behavioral Disorders in Children Using Transcranial Magnetic Stimulation: Literature Review. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):498–506. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2347>
 21. Яцык Л.М., Каркашадзе Г.А., Алтунин В.В., и др. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия — перспективный метод изучения когнитивных функций у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 6. — С. 479–486. [Yatsyk LM, Karkashadze GA, Altunin VV, et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy as Promising Method for Studying Cognitive Functions in Children. *Current Pediatrics*. 2022;21(6):479–486. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>
 22. Каркашадзе Г.А., Сергеева Н.Е., Намазова-Баранова Л.С., и др. Цифровая активность подростков и ее связь с когнитивно-эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 6. — С. 501–513. [Karkashadze GA, Sergeeva NE, Namazova-Baranova LS, et al. Adolescents’ Digital activity and its Correlation with Cognitive-Emotional Features, School Performance, and Social and Age Factors: Cross-Sec-

- tional Study. *Current Pediatrics*. 2022;21(6):501–513. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2504>
23. Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Бельских А.В., и др. Оценка референсных интервалов ацилкарнитинов у новорожденных Сибири // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 5–1. — С. 86–99. [Nemchinova NV, Bairova TA, Belskikh AV, et al. Assessment of reference intervals of acylcarnitines in newborns in Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5–1):86–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.10>
24. Информационно-аналитическая системы Российской академии наук (ИАС РАН). Available from: <https://nmr-ed.prn.ru/> (accessed: 10.05.2023).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Leila S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10c1 Fotievoy str., 119333, Moscow, Russia]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com, **SPIN-код:** 1312-2147, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** starodubov@mednet.ru, **SPIN-код:** 7223-9834, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexandr A. Baranov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru, **SPIN-код:** 3570-1806, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

А.В. Пашков^{1,2}, И.В. Наумова¹,
К.И. Воеводина¹, А.Е. Пашкова¹, В.И. Попадюк³,
Н.В. Устинова¹, А.М. Мамедьяров¹

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

²Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Психофизические и электрофизиологические показатели слухового анализатора как индикаторы эффективности кохлеарной имплантации у детей с двусторонней глухотой

Обоснование. Результаты реабилитации пациентов с глухотой после операции кохлеарной имплантации (КИ) зависят от множества факторов, связанных как с индивидуальными особенностями пациента, так и с техническими параметрами стимуляции слухового нерва — программированием процессора системы КИ. В статье представлены результаты исследования взаимосвязи психофизических (субъективных) слуховых ощущений и электрофизиологических (объективных) ответов структур слухового анализатора на электро-стимуляцию. **Цель исследования** — оценить взаимосвязь электрофизиологических ответов слухового анализатора и психофизических параметров порогов звуковосприятия и разборчивости речи у пациентов с глухотой после КИ. **Методы.** В исследовании приняли участие 88 пациентов с двусторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени, пограничной с глухотой, в возрасте от 6 до 17 лет 11 мес, среди которых 54,5% (n = 48) девочек и 45,5% (n = 40) мальчиков. Из пациентов, включенных в наблюдение, 40% (n = 35) была проведена односторонняя КИ; 60% (n = 53) детей — двусторонняя (билатеральная) последовательная КИ. В данном исследовании чуть больше половины пациентов (51,1%) имели опыт использования системы КИ свыше 5 лет. На первом этапе исследования была изучена взаимосвязь между порогом звуковосприятия (тональная аудиометрия в свободном звуковом поле) и зарегистрированными порогом ASSR (auditory steady state response) у пациентов с глухотой, получающих реабилитацию после операции КИ. Оценку взаимосвязи между поведенческими и электрофизиологическими (объективными) порогом проводили путем сравнения результатов тональной пороговой аудиометрии и ответов, полученных при регистрации ASSR, на акустическую стимуляцию в свободном звуковом поле. На втором этапе пациентам с показаниями к настройке процессора (снижение разборчивости речи, дискомфортные ощущения) проводили речевую аудиометрию, регистрацию электрически вызванного потенциала действия слухового нерва (ЭВПДСН), по результатам которых осуществляли изменение параметров процессора КИ. **Результаты.** Данные исследования показали эффективность подхода включения теста регистрации ЭВПДСН с последующим созданием настроечной карты и коррекцией уровня стимуляции слухового нерва под контролем речевой аудиометрии в протокол настройки процессора КИ. **Заключение.** Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать к использованию разработанную методику объективной регистрации порогов звуковосприятия пациентами с КИ в качестве одного из индикаторов эффективности КИ в раннем периоде слухоречевой реабилитации у пациентов с неразвитыми речевыми навыками и при невозможности проведения объективных тестов, сопровождающихся надпороговой стимуляцией слухового нерва.

Ключевые слова: глухота, кохлеарная имплантация, слуховые потенциалы, реабилитация

Для цитирования: Пашков А.В., Наумова И.В., Воеводина К.И., Пашкова А.Е., Попадюк В.И., Устинова Н.В., Мамедьяров А.М. Психофизические и электрофизиологические показатели слухового анализатора как индикаторы эффективности кохлеарной имплантации у детей с двусторонней глухотой. *Вестник РАМН.* 2023;78(5):400–407. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10922>

Обоснование

Среди всех органов чувств важнейшую роль в развитии личности и когнитивных функций человека играет слуховой анализатор: развитие ребенка основывается на его способности понимать речь и говорить, а эти навыки развиваются только при реализации полноценной возможности слышать. Нарушения слуха различной степени широко распространены, в мире снижение слуха имеют около 34 млн детей, значительная часть которых страдает тугоухостью глубокой степени. Эффективность установки системы электростимуляции слухового нерва, т.е. кохлеарной имплантации (КИ), с последующей реабилитацией пациентам с глухотой, большая часть из которых — дети младшего возраста, зависит от ряда факторов. К таким

условиям относят возраст вмешательства, продолжительность и причину возникновения тугоухости, степень развития когнитивных и слухоречевых навыков, анатомические особенности улитки внутреннего уха, технику установки электродной решетки импланта и др.

Настройка процессора системы КИ — создание индивидуальной настроечной карты процессора — является основой картины звуковосприятия пациентом и во многом определяет эффективность реабилитации в послеоперационном периоде. Ежегодно в Российской Федерации проводят около 1200 таких вмешательств пациентам с двусторонней сенсоневральной глухотой, что обуславливает потребность в реабилитации, в том числе адаптации к новым слуховым ощущениям. Далеко не все пациенты, например дети младшего возраста и лица с со-

четанной неврологической патологией, способны предъявлять очевидную обратную связь на вызываемые слуховые ощущения в процессе создания настроечной карты, в результате чего в практику оценки уровней электростимуляции включены так называемые объективные тесты регистрации ответа слухового анализатора, не зависящие от реакции пациента.

Принято считать, что оптимально установленные параметры динамического диапазона позволяют воспринимать тональные стимулы пациентом с КИ в свободном звуковом поле в диапазоне значений, соответствующих первой степени тугоухости, — от 20 до 40 дБ над нормальным порогом слуха на частотах в диапазоне 500–4000 Гц. Для этого проводят тест тональной пороговой аудиометрии в свободном звуковом поле — регистрацию порогов звуковосприятия на различных речевых частотах. В ходе тестирования пациент сам сигнализирует о восприятии им звуков (порог восприятия) на той или иной частоте тестирования. Объективно (при невозможности провести аудиометрию) оценить данную характеристику у пациентов с КИ возможно с помощью альтернативного теста регистрации стационарных слуховых потенциалов мозга (auditory steady state response, ASSR) на акустические стимулы, подаваемые через активированный процессор.

В общепринятой клинической практике тест регистрации стационарных слуховых потенциалов исполь-

зуют для регистрации частотно-специфических порогов слуха, такие данные востребованы для диагностики слуха и слухопротезирования маленьких детей, не способных предъявлять устойчивую реакцию на звуки. ASSR представляет собой синхронизированный по фазе, происходящий из разных областей слухового пути (в зависимости от частоты модуляции) продукт общей нервной активности [1]. В клинической практике у детей применяют регистрацию ответов ASSR, которые генерируются стволом мозга (частота модуляции — 80–100 Гц), поскольку они не связаны с созреванием структур слухового анализатора или состоянием возбуждения [2].

Однако пороги звуковосприятия нельзя считать определяющим критерием эффективной настройки процессора, так как показатели порогов звуковосприятия не коррелируют с уровнем разборчивости речи у опытных пользователей КИ [3] даже внутри однородных групп пациентов с сопоставимыми уровнями разборчивости речи.

Поскольку основным предназначением проведения КИ является социальная интеграция пациента с глухотой в речевую среду, у пациентов с развитыми речевыми навыками необходимо применять тесты речевой аудиометрии для оценки эффективности реабилитационного процесса. Речевая аудиометрия — исследование, при котором пациент должен повторять услышанные им слова, предъявляемые в виде аудиотрека с фиксированными

A.V. Pashkov^{1, 2}, I.V. Naumova¹, K.I. Voevodina¹, A.E. Pashkova¹,
V.I. Popadyuk³, N.V. Ustinova¹, A.M. Mamedyarov¹

¹Pediatric and Child Health Research Institute of the Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

Psychophysical and Electrophysiological Parameters of the Auditory Analyzer as Indicators of the Effectiveness of Cochlear Implantation in Children with Bilateral Deafness

Background. The results of rehabilitation of patients with deafness after cochlear implantation (CI) depends on many factors related on both the individual characteristics of the patient and the technical parameters of auditory nerve stimulation — fitting of the CI system processor. Article presents the results of a study of the relationship between psychophysical (subjective) auditory sensations and electrophysiological (objective) responses of the structures of the auditory analyzer to electrical stimulation. **Aims** — to evaluate the relationship between the electrophysiological responses of the auditory analyzer and the psychophysical parameters of the thresholds of sound perception and speech intelligibility in patients with deafness after CI. **Methods.** The study involved 88 patients with IV bilateral sensorineural hearing loss, borderline with deafness, aged 6 to 17 years 11 months, among whom 54.5% (n = 48) of girls and 45.5% (n = 40) of boys. Of the patients included in the follow-up, 40% (n = 35) underwent unilateral CI; 60% (n = 53) of children underwent bilateral sequential CI. In our study, slightly more than half of the patients (51.1%) had experience using the CI system for more than 5 years. At the first stage of the study, we studied the relationship between sound perception thresholds (tonal audiometry in a free field) and registered ASSR (auditory steady state response) thresholds in patients with deafness receiving rehabilitation after CI surgery. The relationship between behavioral and electrophysiological (objective) thresholds was assessed by comparing the results of tonal threshold audiometry and the responses received during ASSR registration to acoustic stimulation in a free field. At the second stage, patients with indications for processor fitting (decreased speech intelligibility, uncomfortable sensations) underwent speech audiometry, evoked compound action potentials (ECAP) registration, according to the results of which the parameters of the CI processor were changed. **Results.** Research data showed the effectiveness of the approach of including the ECAP registration test, followed by the creation of a fitting card and correction of the level of auditory nerve stimulation under the control of speech audiometry in the protocol of fitting the CI processor. **Conclusions.** The results of the conducted studies allow us to recommend the use of the developed method of objective recording of sound perception thresholds in patients with CI as one of the indicators of the effectiveness of CI in the early period of auditory-speech rehabilitation in patients with undeveloped speech skills and when it is impossible to conduct objective tests accompanied by supra-threshold stimulation of the auditory nerve.

Keywords: deafness, cochlear implantation, auditory potentials, rehabilitation

For citation: Pashkov AV, Naumova IV, Voevodina KI, Pashkova AE, Popadyuk VI, Ustinova NV, Mamedyarov AM. Psychophysical and Electrophysiological Parameters of the Auditory Analyzer as Indicators of the Effectiveness of Cochlear Implantation in Children with Bilateral Deafness. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):400–407. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10922>

характеристиками (интенсивность звука, частотные соотношения компонентов речи); результатом теста выступает количество правильно повторенных пациентом слов, выраженное в процентах. Существует множество исследований, посвященных взаимосвязи объективных тестов и показателей речевого восприятия. Общепринятыми рутинными объективными тестами оценки уровня ответа слухового нерва на электростимуляцию от кохлеарного импланта являются регистрация электрически вызванного стапедального рефлекса (electrically evoked stapedius reflex threshold, ESRT) и потенциала действия слухового нерва (evoked compound action potentials, ECAP). Из двух данных тестов регистрацию электрически вызванного потенциала действия слухового нерва (ЭВПДСН) применяют в 59% (наиболее часто применяемый тест) центров, оказывающих помощь пациентам после КИ, при этом наблюдается тенденция роста использования данного инструмента оценки [4].

Значения порога ЭВПДСН используют в клинической практике для получения данных о поведенческих порогах на этапе программирования процессора. При регистрации порогов ЭВПДСН на каждом канале системы оценивают функцию роста амплитуды ответа. Сочетание показателей наклона кривой роста и порога возникновения ответа может иметь множество вариаций, характеризующих компонент «электрод — слуховой нерв», к которым можно отнести зависимость от типа стимуляции (моно- или биполярная), расстояние «электрод–нейрон», сохранность нейронов слухового нерва и пр.

Потенциал действия — это изменение электрического напряжения в процессе изменения заряда нейронов. ЭВПДСН является синхронизированным комплексным ответом, генерируемым активированными одновременно нейронами спирального ганглия слухового нерва на серии тестовых электрических импульсов от различных электродов импланта в соответствии с топтопическими характеристиками органа Корти. Все современные системы КИ имеют модуль регистрации ЭВПДСН с использованием интракохлеарных электродов импланта с переменными функциями стимуляции и регистрации. За счет сравнительного удобства теста регистрации ЭВПДСН (не требуется дополнительного оборудования, сравнительно меньше время тестирования при сопоставимой корреляции с параметрами звуковосприятия) это исследование в настоящее время является основой протокола настройки процессора.

Множество исследований посвящено использованию результатов регистрации ЭВПДСН как пособию для создания конфигурации настроечной карты [5]. Создание и коррекция настроечной карты процессора системы КИ (настройка) — медицинская манипуляция, которую проводит врач сурдолог-оториноларинголог для создания динамического диапазона звуковосприятия пациентом с учетом его индивидуальных слуховых ощущений порогов звуковосприятия и максимального комфорта для каждого канала системы. Несмотря на то что авторы многих исследований указывают на слабую корреляцию значений уровней стимуляции карты процессора и порогов ЭВПДСН, сама конфигурация (профиль) настроечной карты может быть использована для программирования. Развитие данной технологии показывает, что использование профиля порогов максимального комфорта (максимальный уровень стимуляции на каждом канале) для настройки может быть перспективным для создания оптимальной настроечной карты с точки зрения разборчивости [6].

Цель исследования — оценить взаимосвязь электрофизиологических ответов слухового анализатора и психофизических параметров порогов звуковосприятия и разборчивости речи у пациентов с глухотой после КИ.

Методы

Дизайн исследования

На первом этапе исследования нами была изучена взаимосвязь между порогами звуковосприятия (тональная аудиометрия в свободном звуковом поле) и зарегистрированными порогами ASSR у пациентов с глухотой, получающих реабилитацию после операции КИ. Оценку взаимосвязи между поведенческими и электрофизиологическими (объективными) порогами проводили путем сравнения результатов тональной пороговой аудиометрии и ответов, полученных при регистрации ASSR, на акустическую стимуляцию в свободном звуковом поле.

На втором этапе пациентам с показаниями к настройке процессора (снижение разборчивости речи, дискомфортные ощущения) проводили речевую аудиометрию, регистрацию ЭВПДСН, по результатам которых изменяли параметры процессора КИ.

Описание медицинского вмешательства

Тональная аудиометрия. Для определения поведенческих порогов всем испытуемым проводили тональную пороговую аудиометрию с процессором КИ в свободном звуковом поле при помощи клинического аудиометра Interacoustics AC 40 на частотах 500, 1000, 2000, 4000 Гц. Акустическую стимуляцию осуществляли в стандартном режиме с использованием громкоговорителя SP-90 (входная мощность — 40–80 Вт, частотный диапазон — 125–8000 Гц, максимальный уровень звукового давления — до 100 дБ), расположенного под углом 45° на расстоянии 1 м от микрофона речевого процессора. Уровень фонового шума не превышал 60 дБ.

Регистрация стационарных слуховых потенциалов (ASSR). Регистрацию ASSR осуществляли с помощью системы регистрации слуховых вызванных потенциалов «Нейро-Аудио» (производитель — «Нейрософт», Россия). Применяемый метод — мультичастотная регистрация ASSR (число записываемых каналов — 2). В качестве типа стимула использовали частотно-специфический Chirp-стимул (частотная модуляция — 90 Гц, глубина частотной модуляции — 20%, амплитудной — 100%, фильтр ЭЭГ-активности — 10–300 Гц). Монтаж электродов проводили по традиционной схеме: заземляющий электрод (нижняя часть области лба по средней линии), центральный — на границе волосистой части лба по средней линии, отрицательные электроды — на сосцевидных отростках. Подачу стимула осуществляли в свободном звуковом поле. Источником звуковой стимуляции являлась мультимедийная акустическая система 2.0 SVEN® SPS-608 (выходная мощность — 6 Вт, частотный диапазон — 75–20 000 Гц, максимальный уровень звукового давления — до 100 дБ), расположенная на расстоянии 1 м от микрофона речевого процессора. Измерение проводил один исследователь в одних и тех же акустических условиях на одном и том же оборудовании. Для регистрации ответов ASSR с подачей стимула в свободном звуковом поле была проведена модификация используемого оборудования, изменен вход для громкоговорителя — он был калиброван с помощью программного обеспечения, входящего в стандартную модификацию системы регистра-

ции вызванных потенциалов «Нейро-Аудио». Во время регистрации стационарных слуховых потенциалов с речевым процессором испытуемый находился в состоянии естественного сна или спокойного бодрствования. Начальный уровень стимуляции составлял 50 дБ над нормальным порогом слуха на традиционных несущих частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц.

Предложенная нами техника регистрации ASSR на акустические стимулы (патент РФ № 2652733) является методом объективной оценки порогов восприятия звуков на различных речевых частотах (500–4000 Гц) к активированному процессору.

У пациентов с билатеральной КИ тональную пороговую аудиометрию и регистрацию ASSR проводили отдельно для правого и левого уха.

Регистрация ЭВПДСН. Пороговые значения ЭВПДСН регистрировали в автоматическом режиме при помощи соответствующего модуля программного обеспечения системы КИ. Использовали алгоритм нарастания электрических импульсов при одновременной регистрации общего потенциала действия волокон слухового нерва. Функции стимуляции и регистрации обеспечивали рядом расположенные электроды согласно установкам теста по умолчанию. При регистрации потенциала действия на тестирующем канале алгоритм теста переходит к тестированию следующего канала. Для исследования проводили регистрацию порогов ЭВПДСН на каждом канале импланта.

Речевая аудиометрия. Всем участникам исследования до коррекции настроек речевого процессора проводили речевую аудиометрию в свободном звуковом поле с подачей речевого материала интенсивностью 65 дБ уровня звукового давления через громкоговорители (колонки), расположенные под углом 45° на расстоянии 1 м от микрофона речевого процессора. В качестве речевого материала в зависимости от возраста использовали две батареи тестов открытого выбора на русском языке. У пациентов возрастной группы 7 лет применяли детскую батарею тестов с использованием разносложных слов для тестирования детей 3–7 лет (8 таблиц из 6 слов), у испытуемых в возрасте от 8 до 17 лет — батарея тестов для взрослых с использованием разносложных слов (14 таблиц из 10 слов).

Настройка процессора. Все включенные в исследование пациенты являлись опытными пользователями КИ, поэтому стратегию кодирования не меняли. Коррекции подвергали только значения максимально комфортного уровня стимуляции (уровня комфорта) — одного из критических параметров настройки, который определяет верхнюю границу динамического диапазона звуковосприятия для каждого канала системы, т.е. слуховое ощущение от электростимуляции, воспринимаемое пациентом как громкое, но не дискомфортное. Нижняя граница динамического диапазона (уровень пороговой стимуляции) устанавливался автоматически как 10% от значения уровня комфорта для каждого канала. Для каждого канала устанавливали исходные уровни комфорта, соответствующие порогам ЭВПДСН. Получившийся профиль порогов корректировали за счет изменений значений отдельных каналов, отличающихся более чем на 20% от близко расположенных электродов, что обеспечивало «сглаживание» профиля и равномерные слуховые ощущения. Далее активировали программу и на основании слуховых ощущений пациента повышали или понижали общий уровень стимуляции всех каналов.

Повторная речевая аудиометрия. При показателях разборчивости речи менее 90% пациентов проводили

коррекцию (повышение) профиля настроечной карты под контролем психофизических ощущений (возможный дискомфорт). При достижении уровня разборчивости речи не менее 90% настроечную сессию прекращали. В отдельных случаях при первичной речевой аудиометрии с результатами теста менее 60–70% разборчивости и росте показателей разборчивости выше 80% после настройки, но менее 90% пациенту назначали повторный визит через неделю с целью адаптации. Комбинация тестов речевой аудиометрии с настройкой процессора на основе теста регистрации ЭВПДСН, совмещенные в единый алгоритм, защищены патентом РФ на изобретение № 2778903.

Этическая экспертиза

Экспертом проведен анализ представленных материалов. Усовершенствованный комплекс объективных и индивидуальных показателей, протокол настройки процессора у пользователей систем КИ позволят оценить исходный уровень слухоречевых навыков и провести анализ эффективности вмешательства. В рамках проводимого научного исследования незарегистрированные медицинские изделия и лекарственные препараты для лечения не используются. Необходимые рекомендации будут даваться по клиническим показаниям и только в соответствии с официальной инструкцией медицинского изделия, лекарственного препарата. Представленные данные исследования свидетельствуют о достаточном уровне безопасности. По мнению эксперта, предполагаемая польза участия в настоящем научном исследовании значительно превышает риск. Протокол заседания НЭК ЦКБ РАН № 148 от 15 декабря 2020 г.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета IBM®: статистический пакет социальных наук (SPSS Statistics New Seas Subscription) v 25.0.0. for Windows. Проверку на нормальность распределения для выборок $n \geq 50$ проводили вычислением одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова, для выборок $n < 50$ — методом Шапиро–Уилка. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для проверки различий между выборками использовали T -критерий для парных выборок. Для проверки гипотез о связи между переменными применяли корреляционный анализ с использованием простой линейной регрессионной модели, с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона. Проверку коэффициента корреляции на значимость проводили вычислением t -критерия Стьюдента.

Результаты

Объекты (участники) исследования

За период с 2020 по 2022 г. на базе Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» находилось под наблюдением 88 пациентов ($n = 88$) с двусторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени, пограничной с глухотой, в возрасте от 6 до 17 лет 11 мес ($Me = 8,0$), среди которых 54,5% ($n = 48$) девочек и 45,5% ($n = 40$) мальчиков. Представленные в данной работе пациенты были

участниками исследований, выполненных в рамках НИР «Совершенствование оказания медицинской помощи детям с сенсоневральной тугоухостью» № FUSS-2020-0011 и «Стандартизация методологии настройки процессора у пациентов с глухотой, использующих системы кохлеарной имплантации» № FUSS-2021-0014 (протокол заседания НЭК ЦКБ РАН № 148 от 15 декабря 2020 г.).

Все дети ($n = 88$), наблюдавшиеся на базе Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», имели прелингвальную глухоту. Прелингвальная глухота (наступление глухоты произошло до начала формирования речевых центров коры головного мозга) является наиболее сложной с точки зрения реабилитационного процесса разновидностью данной патологии, что обосновывает особую востребованность в применении «объективных» тестов.

Кохлеарная имплантация проводилась пациентам в возрасте от 10 мес до 4,5 лет (средний возраст — $2,4 \pm 0,87$ года). Из пациентов, включенных в наблюдение, 40% ($n = 35$) была проведена односторонняя КИ; 60% ($n = 53$) детей — двусторонняя (билатеральная) последовательная КИ. Выбор пациентов как с односторонней, так и с билатеральной КИ обусловлен целью исследования с точки зрения оценки воспроизводимости изучаемых электрофизиологических и психофизиологических тестов в обеих группах пациентов, получивших данный вид реабилитации.

Всем пациентам диагноз двусторонней сенсоневральной тугоухости был установлен в возрасте до 3 лет.

Опыт использования системы КИ, т.е. временной отрезок от момента первичного подключения процессора, имеет большое значение в первую очередь для оценки эффективности вмешательства. Послеоперационная реабилитация после хирургического этапа КИ состоит из регулярных занятий со специалистами медицинского (врач-сурдолог проводит настройку процессора) и немедицинского (сурдопедагоги и логопеды развивают навыки звуковосприятия и речи) профиля; все эти компоненты реабилитации входят в понятие «опыт». В нашем исследовании чуть больше половины пациентов (51,1%) имели опыт использования системы КИ свыше 5 лет, т.е. можно предположить, что пациент достиг максимального результата в ходе слухоречевой реабилитации в послеоперационном периоде.

Все пациенты являлись пользователями КИ более года, что позволяло провести субъективную оценку звуковосприятия — тональную аудиометрию в свободном звуковом поле. Обязательным критерием включения в исследование являлось наличие подписанного информированного согласия от законного представителя пациента.

Критерии включения в первое исследование:

- возраст от 6 до 17 лет 11 мес.;
- развитые речевые навыки;
- наличие подписанного информированного согласия от законных представителей всех испытуемых и детей старше 15 лет.

Критерии невключения:

- возраст, отличный от критериев включения;
- отсутствие подписанного информированного согласия от законных представителей всех испытуемых и детей старше 15 лет;
- отказ от проведения исследования.

Критерии исключения:

- неспособность пройти тест тональной пороговой аудиометрии;
- повышенная электроэнцефалографическая активность во время проведения ASSR-теста.

Во второе исследование было включено 30 пациентов из ранее включенных 88 детей. Возраст пациентов составлял от 7 до 17 лет ($Mean = 10,07 \pm 3,3$ года), 18 мальчиков и 12 девочек. Все дети являлись учащимися общеобразовательных учреждений, что подразумевало хороший уровень развития речевых навыков и, соответственно, однородность выборки по данному критерию.

Критериями включения в данное исследование были:

- возраст от 7 до 17 лет;
- посещение общеобразовательного учебного заведения;
- наличие жалоб на нарушение разборчивости речи при прослушивании через речевой процессор;
- наличие подписанного информированного согласия от законного представителя/родителя пациента и ребенка старше 15 лет.

Критерии невключения:

- аномалия развития улитки;
- перенесенная ранее менингококковая инфекция;
- неполное введение в улитку электродной решетки;
- деактивация одного или нескольких электродов;
- высокие (более 20 кОм) значения межэлектродного сопротивления.

Критерии исключения:

- отсутствие развитых речевых навыков;
- нежелание участия в тесте речевой аудиометрии;
- выявленные нарушения (техническая неисправность) в работе процессора.

Для анализа показателей были включены пользователи имплантов с прямой электродной решеткой (CLASSIC Series: Тип Standart, Active Stimulation Range (ASR): 26,4 мм) производителя систем КИ Med-El (Австрия), использующие процессор OPUS2. Это позволило оценить взаимосвязь конфигурации настроечной карты применительно к количеству электродов — уникальной характеристике для каждого производителя.

Опыт использования системы КИ у всех испытуемых, включенных во второй этап исследования, составлял более трех лет.

Все наблюдаемые на втором этапе ($n = 30$) предъявляли жалобы на нарушение разборчивости речи при прослушивании через речевой процессор. Кроме того, 26,7% ($n = 8$) детей предъявляли жалобы на наличие дискомфорта, что было связано с чрезмерной стимуляцией на отдельных каналах электродной решетки импланта.

Основные результаты исследования

В ходе первого этапа исследования была определена корреляция порогов регистрации стационарных слуховых потенциалов у пациентов с кохлеарными имплантами на акустическую стимуляцию и поведенческих порогов звуковосприятия в свободном звуковом поле. У пациентов с системами КИ различных производителей значимых отличий между средними порогоми тональной пороговой аудиометрии не выявлено. Результаты сравнения поведенческих порогов и ответов ASSR продемонстрировали наименьшую разность среднего на частотах 2000 и 4000 Гц. На частотах 500 и 1000 Гц разность среднего варьировала в пределах статистической погрешности методик (табл. 1).

Полученные результаты показывают незначительную разность среднего, вплоть до минимальных различий в показателях (для частот 2000 и 4000 Гц), что создает основу для применения методики регистрации ASSR у пациентов с КИ в ситуациях, когда проведение традиционного теста регистрации тональной пороговой аудиометрии невозможно.

Чтобы рекомендовать методику для внедрения в клиническую практику, нами была произведена дополнительная статистическая оценка взаимосвязи поведенческих порогов и ответов ASSR на всех исследуемых частотах (табл. 2).

Установленная в результате проведенного исследования прямая взаимосвязь поведенческих порогов в свободном звуковом поле с пороговыми значениями ASSR у пациентов — пользователей систем КИ подтверждает перспективность разработанного метода.

Аналізу возможностей применения комбинации традиционного «объективного» теста регистрации потенциала действия слухового нерва (ЭВПДСН) и психофизического теста, позволяющего оценить состояние коммуникативных навыков, — речевой аудиометрии был посвящен следующий этап исследования.

Нами было изучено влияние алгоритма настройки процессора с созданием траектории регистрации порогов (ЭВПДСН) на разборчивость речи у пациентов с развитыми речевыми навыками, которые обращались с жалобами на недостаточную разборчивость речи (табл. 3).

Полученные результаты показали эффективность подхода, при котором в процедуру настройки включают тест регистрации ЭВПДСН с последующим созданием настроечной карты и коррекцией уровня стимуляции слухового нерва под контролем речевой аудиометрии.

На данном этапе исследования нами не проводилась оценка разности параметров для прогнозирования характеристик оптимальной настроечной карты, так

как на значения максимальных уровней стимуляции дополнительное влияние оказывают такие факторы, как этиология глухоты, скорость стимуляции (стратегия кодирования), ширина импульса, двусторонняя установка системы КИ и т.д.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Применение разработанной методики регистрации стационарных слуховых потенциалов на акустические стимулы позволяет получать объективные данные о слуховых ощущениях у пациентов младшего возраста, в том числе до начала развития речевых навыков, в период, когда показатели звуковосприятия наиболее критичны для оценки эффективности слухоречевой реабилитации. Данная разработка может быть использована как независимый инструмент у пациентов с системами КИ различных производителей, поскольку в основе теста заложен алгоритм анализа ответов слухового анализатора без привязки к конкретной стратегии кодирования и/или программному обеспечению КИ, что позволяет внедрить методику повсеместно в любых лечебных учреждениях, где есть сурдологическое подразделение, оснащенное системой регистрации слуховых потенциалов мозга, а не только в медицинских организациях, имеющих специализированное оборудование для настройки систем КИ (любого производителя). Это существенно расширяет возможности пациента получить услугу диагностики состояния звуковосприятия, в том числе по месту жительства, что значительно увеличивает реабилитационный потенциал [3].

В ходе внедрения методики были выявлены дополнительные возможности при определении «картины» слухового восприятия у пациентов с патологией улитки

Таблица 1. Результаты сравнения средних поведенческих порогов с электрофизиологическими ответами ($n = 88$)

Средние пороги	500 Гц	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц
Поведенческий порог	41,61 ± 5,4	38,72 ± 6,25	33,72 ± 5,16	36,67 ± 5,08
Порог ASSR	46,11 ± 6,9	43,67 ± 7,41	33,68 ± 1,01	37,33 ± 6,83
Разность среднего	4,5	4,95	0,04	0,66

Таблица 2. Взаимосвязь поведенческих порогов и ответов ASSR

Сравниваемые показатели		N	r
Пара 1	Порог ТПА в СЗП на частоте 500 Гц — порог ASSR на частоте 500 Гц	88	0,517
Пара 2	Порог ТПА в СЗП на частоте 1000 Гц — порог ASSR на частоте 1000 Гц	88	0,563
Пара 3	Порог ТПА в СЗП на частоте 2000 Гц — порог ASSR на частоте 2000 Гц	88	0,634
Пара 4	Порог ТПА в СЗП на частоте 4000 Гц — порог ASSR на частоте 4000 Гц	88	0,665

Примечание. ТПА — тональная пороговая аудиометрия; СЗП — свободное звуковое поле.

Таблица 3. Показатели разборчивости речи до и после настройки процессора ($n = 30$)

Разборчивость речи, % в СЗП	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
До настройки	17	89	70,73	15,54
После настройки с учетом результатов регистрации (ЭВПДСН)	67	100	91,73	8,69

Примечание. СЗП — свободное звуковое поле; ЭВПДСН — электрически вызванный потенциал действия слухового нерва.

и слухового нерва, когда традиционный тест регистрации ЭВПДСН невыполним вследствие низкого суммарного потенциала действия, а также у пациентов с нарушением нейроразвития, например с расстройствами аутистического спектра. В первом случае пациенту с сочетанным поражением слухового анализатора проведен ASSR-тест на акустические стимулы и на основании полученных данных произведена коррекция параметров настройки процессора КИ. В результате применения методики было отмечено улучшение качества восприятия речевого материала, зафиксированное сурдопедагогом. Во втором случае пациент с расстройством аутистического спектра из-за особенностей поведения не позволял провести регистрацию ЭВПДСН (тест подразумевает подачу серии надпороговых электрических стимулов к слуховому нерву). В данной клинической ситуации в состоянии естественного сна для исключения пробуждения от надпороговой стимуляции пациенту модифицировали настроечную карту процессора на фоне регистрации ASSR на акустические стимулы вплоть до появления картины звуковосприятия, характерной для критериев удовлетворительной настройки. Последующее сурдопедагогическое тестирование подтвердило корректность созданных настроек КИ.

Полученные в ходе выполнения исследования результаты показали возможность использования методики регистрации стационарных слуховых потенциалов на акустические стимулы в качестве замены теста тональной пороговой аудиометрии у пациентов с КИ, что может быть информативно в процессе слухоречевой реабилитации или при неочевидных результатах. Также данное исследование может быть востребовано при проведении обследования при верификации порогов звуковосприятия по запросу медико-социальной экспертизы или в спорных ситуациях определения функционирования всей системы КИ для обоснованности гарантийного ремонта за счет способности метода оценивать работу системы КИ в целом: «процессор — имплант — слуховой нерв — генератор ответа ASSR».

Идея применения объективных тестов, не требующих для настройки процессора субъективной оценки пациентом своих слуховых ощущений, обоснована тем, что большая доля пользователей КИ — дети раннего и дошкольного возраста, а также лица с сочетанной неврологической патологией и/или когнитивными нарушениями. По сравнению с другими объективными методами диагностики, которые можно использовать для настройки процессора (регистрация электрически вызванных стапедального рефлекса, слуховых коротколатентных или корковых потенциалов мозга), методика регистрации ЭВПДСН не требует применения дополнительного оборудования и при проведении существенно уменьшается время, что критически важно, в том числе для переносимости процедуры настройки пациентами. Данные факты обосновывают перспективность изучения применения регистрации ЭВПДСН в различных аспектах, например в процессе реабилитации пациентов после КИ [7]. Результаты, полученные в ходе второго этапа исследования, свидетельствуют о возможности применения конфигурации (профиля) зарегистрированных порогов ЭВПДСН для создания оптимальной настроечной карты.

У всех наблюдаемых пациентов с хорошим развитием слухоречевых навыков (разборчивость речи — $Me = 91,08$; 85-й перцентиль) установлена статистически значимая взаимосвязь между пороговыми значениями потенциала действия слухового нерва (ЭВПДСН) и уровнями

максимального комфорта (MCL) на всех 12 электродах электродной решетки. Объединение в одной настроечной сессии двух критических характеристик настройки (уровень комфортной стимуляции) и реабилитации (показатель разборчивости речи) позволит сократить процедуру настройки, в первую очередь у детей. Анализ конфигурации медианных значений максимально комфортных уровней стимуляции (Me MCL) и порогов электрически вызванного потенциала действия слухового нерва (Me ЭВПДСН) выявил совпадение профиля обеих кривых.

Следует еще раз подчеркнуть, что бесконтрольное увеличение стимуляции системы КИ недопустимо, поскольку при чрезмерных значениях оно приводит к прогрессирующему падению разборчивости речи и возникновению дискомфортных слуховых ощущений, вплоть до болевых. Поэтому оптимальная настройка — это сбалансированная стимуляция слухового нерва, которая обеспечивает максимальное восприятие речи без дискомфорта. Развитие новых алгоритмов настройки у пациентов с КИ, которые призваны создавать максимально эффективную настроечную карту за минимальное время (что особенно важно у маленьких детей), является актуальным предметом научного поиска современной сурдологии-оториноларингологии.

Полученные нами результаты корреспондируют с результатами других (в том числе зарубежных) исследований, в которых была показана клиническая значимость применения профиля порогов регистрации ЭВПДСН для программирования процессора КИ, но при этом не было предложено подходов к обоснованию остановки увеличения уровней электростимуляции в процессе настройки [7, 8].

Предварительные результаты показывают, что оптимальное соответствие настроечной карты положению электродов применительно к топтопике значительно повышает качество речевого восприятия (разборчивости речи) для пациента.

Применение профиля максимально комфортных уровней стимуляции, созданного на основе зарегистрированных порогов ЭВПДСН, является перспективным подходом, особенно на начальном этапе слухоречевой реабилитации после операции КИ. Динамика изменений пороговых значений (уровней стимуляции) зависит от ряда дополнительных факторов, изучение которых не входило в задачи данного исследования. В работе показана возможность достижения высоких показателей реабилитации (по данным тестов речевой аудиометрии), что также указывает на эффективность подхода к созданию профиля настроечной карты процессора на основании теста регистрации ЭВПДСН.

Пациентам с результатами речевой аудиометрии менее 90% повышали уровни стимуляции с сохранением автоматического порога звуковосприятия на уровне 10% от уровней максимального комфорта с последующим проведением речевой аудиометрии. Таким образом, настройка процессора в конечном итоге была согласована с психофизическими ощущениями.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать к использованию разработанную методику объективной регистрации порогов звуковосприятия пациентами с КИ в качестве одного из индикаторов эф-

фективности КИ в раннем периоде слухоречевой реабилитации у пациентов с неразвитыми речевыми навыками и при невозможности проведения объективных тестов, сопровождающихся надпороговой стимуляцией слухового нерва. Внедрение в клиническую практику разработанной нами методики позволит получать дополнительные объективные данные о слуховых ощущениях у пациентов младшего возраста в раннем периоде слухоречевой реабилитации, когда показатели звуковосприятия наиболее критичны.

Разработанный алгоритм настройки процессора, включающий обязательную регистрацию порогов ЭВПДСН и создание на основе данного теста персонализированной траектории МСЛ настроечной карты с последующей модификацией уровня стимуляции под контролем речевых тестов, позволяет сократить время настройки при одновременной верификации эффективности за счет оценки показателей разборчивости речи — одного из критических показателей слухопротезирования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.В. Пашков — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.А. Баранов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; И.В. Наумова — статистическая обработка; А.Е. Пашкова — сбор и обработка материала; К.И. Воеводина — сбор и обработка материала; В.И. Попадюк — редактирование; Н.В. Устинова — редактирование; А.М. Мамедьяров — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slinger YS, Hunter LL, Hayes D, et al. Evaluation of Speed and Accuracy of Next-Generation Auditory Steady State Response and Auditory Brainstem Response Audiometry in Children with Normal Hearing and Hearing Loss. *Ear Hear.* 2018;39(6):1207–1223. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000580>
2. Наумова И.В., Гадалева С.В., Пашков А.В. Стационарные слуховые потенциалы. Обзор литературы // *Российская оториноларингология.* — 2018. — Т. 3. — № 94. — С. 115–129. [Naumova IV, Gadaleva SV, Pashkov AV. Auditory steady-state responses. Literature review. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2018;3(94):115–129. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-115-129>
3. Наумова И.В., Пашков А.В., Воеводина К.И., и др. Восприятие речи и состояние порогов звуковосприятия у пациентов с кохлеарными имплантатами // *Вестник оториноларингологии.* — 2022. — Т. 87. — № 6. — С. 11–13. [Naumova IV, Pashkov AV, Voevodina KI, et al. Speech perception and the state of sound perception thresholds in patients with cochlear implants. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2022;87(6):11–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/otorino2022870611>
4. Hughes ML, Stille LJ, Baudhuin JL, et al. ECAP spread of excitation with virtual channels and physical electrodes. *Hear Res.* 2013;306:93–103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.09.014>
5. Garcia C, Goehring T, Cosentino S, et al. The Panoramic ECAP Method: Estimating Patient-Specific Patterns of Current Spread and Neural Health in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2021;22(5):567–589. doi: <https://doi.org/10.1007/s10162-021-00795-2>
6. Greisiger R, Shalloo JK, Hol PK, et al. Cochlear implantees: Analysis of behavioral and objective measures for a clinical population of various age groups. *Cochlear Implants Int.* 2015;16(Suppl4):1–19. doi: <https://doi.org/10.1080/14670100.2015.1110372>
7. Garcia C, Deeks JM, Goehring T, et al. An Efficient Method for Estimating Neural Activation Patterns Using Electrically Evoked Compound Action-Potentials in Cochlear Implant Users. *Ear Hear.* 2023;44(3):627–640. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001305>
8. Stronks HC, Biesheuvel JD, de Vos JJ, et al. Test/Retest Variability of the eCAP Threshold in Advanced Bionics Cochlear Implant Users. *Ear Hear.* 2019;40(6):1457–1466. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000721>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пашков Александр Владимирович, д.м.н., профессор [*Aleksandr V. Pashkov*, MD, PhD, Professor]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10c1 Fotievoy str., 119333, Moscow, Russia] e-mail: avpashkov.mail@gmail.com, SPIN-код: 2779-8496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Наумова Ирина Витальевна, к.м.н. [*Irina V. Naumova*, MD, PhD]; e-mail: irinanaumova22@gmail.com, SPIN-код: 4621-6930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-4878>

Воеводина Ксения Игоревна, лаборант [*Ksenia I. Voevodina*, Laboratory Assistant]; e-mail: kuvoko@mail.ru, SPIN-код: 9030-1146, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0249-1662>

Пашкова Александра Елефтьерьевна, научный сотрудник [*Alexandra E. Pashkova*, Research Associate]; e-mail: aepashkova@yandex.ru, SPIN-код: 6103-1033, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2404-8477>

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н. [*Valentin I. Popadyuk*, MD, PhD]; e-mail: lorval04@mail.ru, SPIN-код: 6284-8040, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [*Natalia V. Ustinova*, MD, PhD]; e-mail: ust-doctor@mail.ru, SPIN-код: 5003-3852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Мамедьяров Аяз Магерамович, к.м.н., старший научный сотрудник [*Ayaz M. Mamedyarov*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: ayaz.mamedyarov@yandex.ru, SPIN-код: 4621-5711, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

Г.А. Каркашадзе¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2},
Т.Ю. Гогберашвили¹, Т.А. Константиныди¹,
О.Б. Гордеева^{1, 2}, А.М. Газалиева¹,
М.А. Солошенко¹, С.Э. Кондратова¹, Э.А. Абашидзе¹, Г.В. Ревуненков¹,
Е.В. Комарова^{1, 2}, М.И. Ивардава^{1, 2}, О.М. Драпкина³,
Р.Н. Шепель³, К.С. Межидов³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Российская Федерация

Одномоментное популяционное исследование связи параметров когнитивного и соматического здоровья у детей среднего школьного возраста

408

Обоснование. Одной из четырех важных составляющих формирования когнитивных функций является соматическое здоровье. Однако в настоящее время отсутствуют популяционные исследования связей когнитивных функций, школьной успеваемости с большим спектром соматических факторов, позволяющие сравнить силу их гипотетического вклада в когнитивное функционирование между собой. Данное исследование является вторым этапом популяционного исследования, результаты первого представлены в предыдущей публикации «Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста». **Цель исследования** — определить основные закономерности в связях между когнитивно-академическими и соматическими факторами в когорте российских детей — учащихся 5-х классов. **Методы.** У российских школьников 5-х классов муниципальных образований, представлявших города всех федеральных округов Российской Федерации, проанализированы связи с интегративной когнитивной успешностью, количеством субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений, результатами выполнения отдельных когнитивных субтестов, академической успеваемостью и фактором ведущей руки следующих соматических факторов: наличие патологии кожи, бронхиальной астмы, ортопедических, офтальмологических нарушений, острота зрения, индекс массы тела (ИМТ), нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы, лабораторные анализы крови. **Результаты.** В анализ включены результаты обследования 1036 участников, из них 51% девочек. Установлено, что содержание железа напрямую связано с интегративной когнитивной успешностью и школьной успеваемостью, особенно сильно связь проявляется между подгруппами участников, выделенных по уровню содержания железа выше и ниже 26,45 мкмоль/л. Клинические уровни эритроцитов сильнее других факторов связаны с интегративной когнитивной успешностью и отдельными когнитивными функциями: при эритропении когнитивные параметры хуже. Наличие кист щитовидной железы прямо коррелирует с некоторыми худшими параметрами когнитивной деятельности. Высокий ИМТ и низкое содержание гемоглобина связаны с худшей успеваемостью. **Заключение.** Результаты исследования на когорте российских школьников показали связь с когнитивной деятельностью и школьной успеваемостью ряда соматических факторов, включая содержание железа, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: когнитивные функции, легкие когнитивные нарушения, дети, сывороточное железо, эритропения, киста щитовидной железы, гемоглобин, распределение ширины эритроцитов, индекс массы тела, миолия, левиество

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Кайтукова Е.В., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Гордеева О.Б., Газалиева А.М., Солошенко М.А., Кондратова С.Э., Абашидзе Э.А., Ревуненков Г.В., Комарова Е.В., Ивардава М.И., Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Межидов К.С., Намазова-Баранова Л.С. Одномоментное популяционное исследование связи параметров когнитивного и соматического здоровья у детей среднего школьного возраста. *Вестник РАМН.* 2023;78(5):408–430. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392>

Обоснование

Вопросы когнитивного здоровья детского населения традиционно рассматриваются с позиций превенции, диагностики и лечения различных нервно-психических заболеваний, включая легкие и тяжелые когнитивные нарушения, расстройства психиатрического круга, а также врожденных и приобретенных поражений центральной нервной системы различного генеза [1–3]. В действительности эти состояния вносят значимую долю в различные когнитивные дисфункции детского возраста. В этих условиях остается в тени другая со-

ставляющая когнитивного здоровья — формирование когнитивного фенотипа в процессе индивидуального онтогенеза под воздействием тех или иных неорганических факторов. Особенности формирования когнитивного фенотипа важны с точки зрения когнитивного потенциала будущих взрослых и общества в целом, также они рассматриваются в качестве значимого преморбидного фона манифестации патологических состояний [3]. Таким образом, изучение основных тенденций и закономерностей формирования когнитивного фенотипа является еще одной актуальной задачей в области исследований когнитивного здоровья детей.

Четыре группы факторов определяют формирование когнитивного фенотипа: генетические [4–6], экологические [7, 8], семейно-социальные [9, 10] и факторы соматического здоровья [11, 12]. В данной работе предметом изучения явилось потенциальное воздействие факторов соматического здоровья на когнитивное функционирование и академическую успеваемость детей, так как именно в отношении этого аспекта в настоящее время сохраняются целый ряд основательных пробелов. С одной стороны, достаточно доказательств о вкладе питания и отдельных микронутриентов в когнитивное здоровье ребенка и функционирование организма в целом [13–15], а также о роли хронических соматических заболеваний в когнитивном функционировании детей [16–18]. Однако, с другой стороны, эти сведения базируются в основном на экспериментальных данных, при этом исследования с участием детей носят разрозненный характер и представляют связь когнитивно-познавательной сферы лишь с каким-то одним фактором — заболеванием, микронутриентом или параметром здоровья. Таким образом, существует дефицит конкретных доказательств влияния соматических факторов (включая клинические и лабораторные параметры) на когнитивное здоровье детей. Данная ситуация обусловлена в том числе отсутствием

до настоящего времени и в мире, и в России популяционных исследований, изучающих у детей связь когнитивных функций и широкого спектра соматических факторов. Подобные исследования способны отразить общие и частные закономерности подобных связей, представив возможность цельного восприятия проблемы. Проведенная работа призвана восполнить дефицит подобных исследований.

Цель исследования — определить основные закономерности в связях между когнитивно-академическими и соматическими факторами в когорте российских детей — учащихся 5-х классов.

Данное исследование является частью популяционного изучения параметров когнитивной деятельности детей среднего возраста [19].

Методы

Дизайн исследования

Использовались данные скринингового (одномоментного) обследования российских школьников, проведенного в период с декабря 2016 по апрель 2018 г. в рамках реализации совместного проекта Российской Федерации

G.A. Karkashadze¹, E.V. Kaytukova^{1,2}, T.Yu. Gogberashvili¹, T.A. Konstantinidi¹,
O.B. Gordeeva^{1,2}, A.M. Gazalieva¹, M.A. Soloshenko¹, S.E. Kondratova¹,
E.A. Abashidze¹, G.V. Revunenkov¹, E.V. Komarova^{1,2}, M.I. Ivardava^{1,2}, O.M. Drapkina³, R.N. Shepel³,
K.S. Mezhdidov³, L.S. Namazova-Baranova^{1,2}

¹Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

A Single-Stage Population-Based Study of the Relationship between Cognitive and Somatic Health Parameters in Children of Secondary School Age

Background. One of the four important components of the formation of cognitive functions is somatic health. But to date, there are no population studies that consider the relationship with cognitive functions and school performance of a large range of somatic factors, which allows us to compare the strength of their hypothetical contribution to cognitive functioning with each other. This study is the second part of a population-based study, the first part of which is presented in the previous publication "A Single-Stage Population-Based Study of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Children of Secondary School Age". **Aims** — to determine the main patterns in the relationship between cognitive-academic and somatic factors in a cohort of Russian children, 5th grade students at school. **Methods.** In Russian schoolchildren of the 5th grades of municipalities representing cities of all federal districts of the Russian Federation, the links with integrative cognitive success, the number of subtests performed at the level of mild cognitive impairment, the results of individual cognitive subtests, academic performance and the leading hand factor were analyzed — the following somatic factors: the presence of skin pathology, bronchial asthma, orthopedic, ophthalmological disorders, visual acuity, body mass index, parameters of the study of the function of external respiration, electrocardiography, ultrasound examination of the thyroid gland, laboratory blood tests. **Results.** The results of the survey of 1036 participants, 51% of them girls, were admitted to the analysis. It has been established that iron content is directly related to integrative cognitive success and school performance, the relationship is especially strong between subgroups of iron content above and below 26.4 mmol/l. Clinical levels of erythrocytes are more strongly associated with integrative cognitive success and individual cognitive functions than other factors: in erythropenia cognitive parameters are worse. The presence of thyroid cysts directly correlates with some of the worst parameters of cognitive activity. High body mass index and low hemoglobin are associated with poorer academic performance. **Conclusions.** The results of the study for the first time on a cohort of Russian schoolchildren showed a connection with cognitive activity and school performance of a number of somatic factors, including iron content, which requires further in-depth study.

Keywords: cognitive function, mild cognitive impairment, children, iron, erythropenia, thyroid cyst, hemoglobin, erythrocyte width distribution, body mass index, myopia, left-handedness

For citation: Karkashadze GA, Kaytukova EV, Gogberashvili TYu, Konstantinidi TA, Gordeeva OB, Gazalieva AM, Soloshenko MA, Kondratova SE, Abashidze EA, Revunenkov GV, Komarova EV, Ivardava MI, Drapkina OM, Shepel RN, Mezhdidov KS, Namazova-Baranova LS. A Single-Stage Population-Based Study of the Relationship between Cognitive and Somatic Health Parameters in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):408–430. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392>

и Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [20, 21]. Выборку базового исследования составили школьники муниципальных образований, представлявших города всех федеральных округов России: Дальневосточного (ДФО), Сибирского (СФО), Уральского (УФО), Приволжского (ПФО), Центрального (ЦФО), Северо-Западного (СЗФО), Южного (ЮФО), чтобы отразить все вероятные географические, климатические, социально-экономические и этнические различия населения, для повышения воспроизводимости данных в УФО было принято решение провести скрининговое обследование в двух городах (далее — УФО1 и УФО2). Муниципальные образования в каждом субъекте РФ были выбраны случайным образом местными органами управления образованием. На основании региональных запросов после завершения представленного скринингового обследования группой специалистов была дополнительно проведена оценка углубленного когнитивного тестирования участников исследования, в том числе анализ взаимосвязей с результатами академической успеваемости, а также дополнительно были изучены связи между этими параметрами и данными скринингового соматического обследования.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- учащиеся 5-х классов средних общеобразовательных школ;
- возраст на момент обследования — >10 лет 6 мес 1 дня, < 12 лет 5 мес 29 дней.

Критерии невключения:

- сильная головная боль и другие симптомы ухудшения самочувствия в день обследования, зарегистрированные во время осмотра участником неврологом;
- острое инфекционное заболевание или обострение основного заболевания в день обследования (определялось на основании задокументированного заключения, предоставленного школьным врачом);
- наличие тяжелых двигательных и сенсорных нарушений, зарегистрированных во время осмотра неврологом.

Условия проведения

Исследование проводили в указанных городах на базе государственных средних общеобразовательных школ — в каждом городе от 3 до 5 школ. Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования, которые получали от местных органов здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо — приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ было: обучение школьников по стандартной среднееобразовательной программе и расположение школ в различных районах города. В каждой включенной школе приглашали принять участие в исследовании отдельные классы с наибольшей долей устно согласившихся на участие в исследовании родителей. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересылалось родителям администрацией школ. Запланированное время на ответ — 1 нед, повторная рассылка не проводилась. К исследованию в школе допускались дети, чьи законные представители предоставили информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Продолжительность исследования

Обследование участников в школах проводили в учебный период с апреля 2017 по апрель 2018 г. одной и той

же группой исследователей. В течение одного дня обследовали по 1–2 класса. В одной школе обследование проводили в течение 1–3 дней в зависимости от количества включенных классов. Статистическая обработка данных и подготовка публикации проводились в 2022 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: корреляции между параметрами соматических и когнитивно-академических факторов у участников исследования.

Дополнительные исходы исследования: пороговые значения соматических факторов, связанных с когнитивной и академической успешностью; изучение сочетанного вклада в когнитивную и академическую успешность установленных независимых факторов.

Анализ в подгруппах

Для определения связей с кластерами интегративной успешности сформировались две подгруппы детей — «успешный» и «неуспешный» когнитивные кластеры. Для определения связей с различным количеством субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений, сформировалось семь подгрупп с 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 субтестами, выполненными на уровне легких когнитивных нарушений (ЛКН). Также были сформированы две подгруппы — выполнившие менее 3 субтестов и 3 субтеста и более на уровне ЛКН. Отдельно анализ связей осуществлен в двух подгруппах — с ведущей правой и ведущей левой рукой.

Для качественного анализа изучаемых параметров с академической успеваемостью взаимосвязи изучали в четырех подгруппах для дисциплины «математика» и в трех подгруппах для каждой из дисциплин «русский язык» и «литература».

По каждому из качественных соматических признаков образовались по две подгруппы — норма и отклонение от нее.

По количественным соматическим признакам сформировали подгруппы (ниже нормы, норма, выше нормы) для каждого из признаков в зависимости от предусмотренных двух (верхней и нижней) или одной (только нижней или только верхней) референсных границ норм.

Методы регистрации исходов

Проводилась оценка следующих когнитивных и академических факторов:

- результаты выполнения 6 субтестов отдельных когнитивных функций — количественные показатели (%), отражающие точность выполнения каждого субтеста. Все субтесты входят в состав различных психометрических методик и валидированы для применения у детей и подростков: для оценки краткосрочной слухоречевой памяти использовался субтест «Запоминание 10 слов» (из нейропсихологической диагностики по Лурия), для оценки наглядно-образного мышления — субтест «Понимание сюжетных картинок» (из Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-I)), для оценки вербально-логического мышления — субтест «Простые аналогии» (из нейропсихологической диагностики по Лурия), для оценки конструктивного праксиса — субтест «Кубики Коса» (из WISC-I), для оценки зрительно-пространственного восприятия / памяти — субтест «Мнемотест» (из компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат»), для оценки произвольного внимания — субтест «Внимание по расстановке

чисел» (из компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат»);

- принадлежность участника к одному из двух когнитивных кластеров по уровню интегративной когнитивной успешности — качественный (категориальный) показатель принадлежности к группе более успешного или менее успешного когнитивного кластера;
- количество субтестов, выполненных участником на уровне ЛКН, — качественный порядковый показатель от 0 до 6 (минимум — 0 субтестов, выполненных на уровне ЛКН, максимум — 6 субтестов, выполненных на уровне ЛКН);
- принадлежность участника к группе выполнивших менее 3 субтестов на уровне ЛКН или выполнивших 3 и более субтеста на уровне ЛКН — качественный показатель принадлежности к одной из двух подгрупп;
- академическая успеваемость по каждой из трех дисциплин (математика, русский язык, литература) — в баллах от 2 до 5 по итогам ближайшей к моменту обследования завершенной учебной четверти/семестра;
- оценка ведущей руки — результат в виде принадлежности участника к одной из двух подгрупп («ведущая правая рука» и «ведущая левая рука»);

Подробная методология оценки когнитивно-академических факторов изложена в первой части исследования [19].

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле

$$I = m/h^2,$$

где m — масса тела, кг; h — рост, м (измерял педиатр во время физикального осмотра).

Показатель ИМТ анализировали как количественный параметр в относительных единицах. К случаям ожирения относили участников, у которых соотношение «ИМТ/возраст» превышало медианное значение, указанное в стандартных показателях физического развития детей (ВОЗ), более чем на два стандартных отклонения [22].

По результатам физикального осмотра педиатром регистрировались категориальные параметры: отсутствие или наличие патологии кожи; по аускультативным данным — отсутствие или наличие аритмии, отсутствие или наличие сердечных шумов.

По результатам физикального осмотра и на основании сведений медицинской карты аллергологом регистрировались категориальные параметры: отсутствие бронхиальной астмы или наличие легкой интермиттирующей / легкой персистирующей бронхиальной астмы.

Оценка состояния осанки осуществлялась ортопедом при физикальном осмотре. Регистрировались категориальные показатели: отсутствие патологии или наличие кифотического/кифосколиотического/сколиотического нарушения осанки.

Остроту зрения, состояние аккомодации и органа зрения определял офтальмолог с помощью стандартной диагностической процедуры с применением проектора офтальмологических знаков HUVITZ, оправы пробной универсальной ОПУ-01, набора пробных очковых линз Ship Nippon, автокераторефрактометра Topcon KR-800, щелевой лампы Keeler KSL-Z с набором диагностических линз. Остроту зрения определяли для каждого глаза в количественных относительных единицах от 0 до 1 (минимум — 0, максимум — 1). Регистрировались категориальные показатели: отсутствие патологии или наличие астигматизма / гиперметропии / миопии / очковой коррекции.

Клинический анализ крови проводился с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), определяли содержание гемоглобина (г/л), количество эритроцитов ($\times 10^{12}/л$), средний объем эритроцита (MCV — фемтолитры, фл), распределение эритроцитов по ширине (RDW-CV, %), относительное содержание ретикулоцитов (%), содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He — пикограммы, пг).

Биохимические параметры крови определяли автоматическим биохимическим анализатором Cobas C 311 (Roche Diagnostics, Швейцария): содержание общего белка (г/л), С-реактивного белка (СРБ, мг/л), глюкозы (ммоль/л), гликированного гемоглобина (%) и железа (мкмоль/л). В качестве референсных интервалов использовали: для уровня гемоглобина — 120–160 г/л; количества эритроцитов — $4,5\text{--}5,3 \times 10^{12}/л$; MCV — 78–100 фл; RDW-CV — 12–15%; относительного содержания ретикулоцитов — 0,2–1,3%; RET-He — 28,4–35,6 пг; общего белка — 60–80 г/л; СРБ — 0–5 мг/л; глюкозы — 3,3–5,5 г/л; гликированного гемоглобина — < 5,2%; железа — > 12,5 мкмоль/л.

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью портативного спирографа MasterScreen (Германия). Показатели ФВД — количественные (%). Критериями оценки показателей «умеренное снижение форсированной жизненной емкости легких» (ФЖЕЛ) являлось снижение функциональной жизненной емкости легких менее 80% от должного, «значительное снижение ФЖЕЛ» — снижение функциональной жизненной емкости легких менее 65% от должного.

Электрокардиографию (ЭКГ) проводили с помощью электрокардиографа Mortara Eli 150 (США). Единицы измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) — удары в минуту (уд./мин), единицы измерения интервалов PQ, QRS, QT — миллисекунды (мс). Критерием «наличия сердечной аритмии» являлась разница между минимальной и максимальной ЧСС на рутинной ЭКГ более 30 уд./мин. Критерием «нарушение ритма сердца — суправентрикулярная экстрасистолия» являлось наличие на ЭКГ суправентрикулярной экстрасистолы (1 и более). Критерием «нарушение ритма сердца — желудочковая экстрасистолия» являлось наличие на рутинной ЭКГ желудочковой экстрасистолы (1 и более). Критерием «удлинение интервала QT» являлось удлинение интервала QT на рутинной ЭКГ на фоне средней ЧСС более чем 450 мс.

Оценка структурного состояния щитовидной железы (ЩЖ) проводилась с помощью прибора ультразвуковой диагностики Esaote Mylab α (Италия). Регистрировались следующие категориальные параметры: отсутствие или наличие изменений ЩЖ; отсутствие или наличие аномалии развития ЩЖ / диффузных паренхиматозных изменений ЩЖ / кистозных изменений ЩЖ / увеличения объема ЩЖ / диффузных паренхиматозных изменений и увеличения объема ЩЖ / кистозных изменений и увеличения объема ЩЖ / фокальных образований ЩЖ.

Этическая экспертиза

Проведение базового исследования, частью которого является данное исследование, было одобрено локальным независимым этическим комитетом [20, 21]. План непосредственно данного фрагмента исследования с этическим комитетом не согласовывали в связи с наличием информированных добровольных согласий законных представителей на использование результатов обследо-

вания в медицинских, научных и образовательных целях с сохранением врачебной тайны.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки рассчитывали на основе формулы Кохрейна [23] (представлено в публикации первой части исследования [19]). Результаты расчета показали, что для 5%-й погрешности размер выборки должен составлять от 45 (в случае предполагаемой распространенности легких когнитивных нарушений 3%) до 139 (в случае предполагаемой распространенности легких когнитивных нарушений 10%) участников.

Методы статистического анализа данных. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Также статистический анализ выполнялся с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.9 и R версии 4.1.3. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего значения, среднеквадратичного отклонения и медианы (25-й; 75-й перцентили).

Проверка на нормальность распределения по одноблочному критерию Колмогорова–Смирнова показала в целой выборке значимые различия ($p < 0,001$) с нормальностью распределения большинства гематологических параметров. В связи с этим анализ различий по данным результатам между подгруппами осуществлялся с помощью непараметрических статистических критериев.

Сравнение независимых подгрупп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения двух выборок) и критерия Краскела–Уоллиса (3 выборки и более). Для сравнения категориальных признаков в таблицах 2×2 использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Также для сравнения количественных параметров применялся корреляционный анализ по Спирмену (ввиду ненормальности распределения), этот же анализ применялся для сравнения количественных и категориальных параметров.

Для количественных соматических параметров, показавших значимую связь с когнитивными и академическими факторами, определяли точку разделения, применяя модель классификации «дерево решений» с использованием модулей scipy, sklearn, pandas и numpy в Python версии 3.9.

Для определения вероятности отнесения к успешному или неуспешному когнитивному кластеру по соматическим факторам проводился бинарный логистический регрессионный анализ с использованием ROC-кривых.

Для оценки суммарного вклада факторов в когнитивную успешность и успеваемость был проведен линейный регрессионный анализ.

Результаты исследования

Объекты (участники) исследования

Устное согласие на проведение исследования было получено от 1212 родителей детей, обучавшихся в 5-х классах, из них подписанные информированные согласия предоставили 1108 родителей. В день обследования присутствовали 1088 детей (20 детей не явились на обследование), из них в исследование включено 1067 детей (у 11 детей к моменту начала обследования отмечены признаки острой респираторной инфекции, у 10 детей выявлены двигательные и сенсорные нарушения, не совместимые

с выполнением тестов). Завершили исследование 1036 детей (14 детей исключили по причине недомогания (головной боли, боли в животе, слабости), 17 детей — по причине неготовности завершить начатое обследование). В анализ включены данные 1036 участников, завершивших исследование. Из них все прошли когнитивное тестирование, оценку представленности ведущей руки, физикальные осмотры педиатра, аллерголога, ортопеда, офтальмологическое обследование, исследование ФВД, ЭКГ, УЗИ ШЖ, данные об успеваемости были предоставлены на 988 детей. Лабораторная диагностика изучаемых параметров крови была проведена 729 участникам, родители которых дали согласие на процедуру взятия крови, из них по техническим причинам пригодные для анализа результаты лабораторной диагностики были получены от 698–729 участников в зависимости от параметров.

Размер выборки, рассчитанный для максимально ожидаемой 10%-й распространенности легких когнитивных нарушений, превышал почти в 7,5 раза минимально требуемое количество в случае допустимой погрешности 5%.

Основные характеристики когнитивной деятельности, школьной успеваемости и представленности ведущей руки у участников обследованной выборки представлены в соответствующем разделе публикации первой части исследования [19].

Средние показатели крови соответствовали референсным значениям, отмечались гендерные различия по содержанию эритроцитов и ретикулоцитов, объему эритроцитов и распределению эритроцитов по ширине (табл. 1).

Были выявлены гендерные различия как по ИМТ, так и по остроте зрения (табл. 2).

Определена частота различных соматических расстройств в обследованной выборке (табл. 3).

Основные результаты исследования

В первую очередь был проведен анализ связей с качественными и количественными когнитивными факторами уровней СРБ. По его результатам сверхнормативный уровень СРБ был прямо связан с меньшей когнитивной успешностью: в группе нормы представленности менее успешного когнитивного кластера составила 39,5%, тогда как в группе высокого содержания СРБ — 62,5% ($p = 0,024$ по критерию Хи-квадрат Пирсона). По другим когнитивным факторам значимых различий не выявлено, что ожидаемо с учетом того, что успеваемость или легкие когнитивные нарушения являются более стабильными показателями, не подверженными влиянию текущего состояния ребенка. Этот результат подтвердил оправданность исключения из анализа связей участников с высоким уровнем СРБ, так как он влияет на когнитивную успешность по результатам тестирования. Все последующие анализы проводили в когорте без участников с высоким уровнем СРБ.

Принадлежность к более успешному когнитивному кластеру была значимо связана с более высоким содержанием железа, но величина различий была небольшой. Имелась тенденция к «приближению» детей к более успешному когнитивному кластеру при меньшем размере эритроцитов и меньшем содержании общего белка, также с небольшими величинами различий (табл. 4).

Выполнение 3 и более субтестов на уровне ЛКН связано с несколько лучшей остротой зрения правого глаза ($0,71 \pm 0,38$ при выполнении менее 3 субтестов на уровне

Таблица 1. Показатели крови участников исследования

	Показатель	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %
Девочки	<i>N</i>	369	365	369	368	368	368	381	387	384	382	221
	<i>m</i>	133,18	4,81	85,45	13,11	11,58	30,96	72,93	0,91	4,96	16,64	5,03
	<i>δ</i>	8,16	0,34	3,91	0,76	3,53	1,80	4,51	0,76	0,52	6,07	0,38
	<i>Me</i>	134,0	4,80	85,50	13,0	11,20	31,10	72,97	1,0	4,93	16,30	5,0
Мальчики	<i>N</i>	332	331	332	331	330	330	338	342	338	337	201
	<i>m</i>	133,73	4,88	83,81	13,29	10,68	30,76	73,19	1,02	4,98	16,20	5,07
	<i>δ</i>	8,07	0,32	3,45	0,73	3,29	1,74	4,27	0,75	0,48	6,06	0,30
	<i>Me</i>	134,0	4,87	83,95	13,20	10,40	30,85	73,05	1,0	4,98	15,70	5,0
Всего	<i>N</i>	701	696	701	699	698	698	719	729	722	719	422
	<i>m</i>	133,44	4,84	84,67	13,19	11,16	30,86	73,05	0,96	4,97	16,44	5,05
	<i>δ</i>	8,12	0,34	3,78	0,75	3,44	1,77	4,40	0,76	0,50	6,06	0,35
	<i>Me</i>	134,0	4,82	84,70	13,10	10,90	31,0	73,02	1,0	4,95	16,0	5,0
<i>p</i>		0,368	0,003	0,000	0,001	0,000	0,131	0,433	0,057	0,619	0,332	0,271

413

Примечание. *N* — количество; *m* — среднее значение; *δ* — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана; *p* — значимость различий между девочками и мальчиками.

Таблица 2. Индекс массы тела и острота зрения участников исследования

	Показатель	Индекс массы тела	Острота зрения	
			левый глаз	правый глаз
Девочки	<i>N</i>	387	387	387
	<i>m</i>	18,13	0,68	0,69
	<i>δ</i>	3,76	0,38	0,39
	<i>Me</i>	17,60	0,90	1,00
Мальчики	<i>N</i>	342	342	342
	<i>m</i>	19,12	0,80	0,80
	<i>δ</i>	4,62	0,33	0,34
	<i>Me</i>	18,03	1,00	1,00
Всего	<i>N</i>	729	729	729
	<i>m</i>	18,60	0,74	0,74
	<i>δ</i>	4,21	0,37	0,37
	<i>Me</i>	17,74	1,00	1,00
<i>p</i>		0,002	0,000	0,000

Примечание. *N* — количество; *m* — среднее значение; *δ* — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана; *p* — значимость различий между девочками и мальчиками.

Таблица 3. Частота соматических расстройств у участников исследования

Показатель	Категории показателя	Девочки		Мальчики		Всего		<i>p</i>	Частота отклонений в выборке, %
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
Патология кожи при осмотре	Нет	432	49,4	442	50,6	874	100	0,439	6,8
	Да	35	54,7	29	45,3	64	100		
Наличие легкой интермиттирующей бронхиальной астмы	Нет	528	51,2	504	48,8	1032	100	0,364	0,4
	Да	1	25,0	3	75,0	4	100		

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Категории показателя	Девочки		Мальчики		Всего		p	Частота отклонений в выборке, %
		N	%	N	%	N	%		
Наличие легкой персистирующей бронхиальной астмы	Нет	528	51,2	503	48,8	1031	100	0,208	0,5
	Да	1	20,0	4	80,0	5	100		
Умеренное снижение ФЖЕЛ	Нет	522	51,2	498	48,8	1020	100	0,620	1,5
	Да	7	43,8	9	56,3	16	100		
Значительное снижение ФЖЕЛ	Нет	528	51,1	505	48,9	1033	100	0,617	0,3
	Да	1	33,3	2	66,7	3	100		
Наличие сердечной аритмии	Нет	448	52,1	412	47,9	860	100	0,164	13,5
	Да	61	45,5	73	54,5	134	100		
Нарушение ритма сердца СВЭС	Нет	507	51,1	485	48,9	992	100	0,500	0,2
	Да	2	100,0	0	0,0	2	100		
Нарушение ритма сердца ЖЭС	Нет	505	51,2	482	48,8	987	100	1,000	0,7
	Да	4	57,1	3	42,9	7	100		
Удлинение интервала QT	Нет	503	50,9	485	49,1	988	100	0,031	0,6
	Да	6	100,0	0	0,0	6	100		
ССС: аускультативно аритмия	Нет	527	51,0	507	49,0	1034	100	0,50	0,2
	Да	2	100,0	0	0,0	2	100		
ССС: аускультативно патологические шумы	Нет	528	51,0	507	49,0	1035	100	1,00	0,1
	Да	1	100,0	0	0,0	1	100		
Изменения ЩЖ	Нет	468	50,1	467	49,9	935	100	0,09	9,6
	Да	58	58,6	41	41,4	99	100		
Аномалии развития ЩЖ	Нет	529	51,2	505	48,8	1034	100	0,23	0,2
	Да	0	0,0	2	100,0	2	100		
Диффузные паренхиматозные изменения ЩЖ	Нет	519	50,8	503	49,2	1022	100	0,17	1,4
	Да	10	71,4	4	28,6	14	100		
Кистозные изменения ЩЖ	Нет	492	50,9	475	49,1	967	100	0,70	6,7
	Да	37	53,6	32	46,4	69	100		
Увеличение объема ЩЖ	Нет	525	50,9	506	49,1	1031	100	0,374	0,5
	Да	4	80,0	1	20,0	5	100		
Диффузные паренхиматозные изменения и увеличение объема ЩЖ	Нет	526	50,9	507	49,1	1033	100	0,250	0,3
	Да	3	100,0	0	0,0	3	100		
Кистозные изменения и увеличение объема ЩЖ	Нет	528	51,0	507	49,0	1035	100	1,000	0,1
	Да	1	100,0	0	0,0	1	100		
Фокальные образования ЩЖ	Нет	525	50,9	506	49,1	1031	100	0,374	0,5
	Да	4	80,0	1	20,0	5	100		
Астигматизм	Нет	513	51,0	493	49,0	1006	100	0,854	2,9
	Да	16	53,3	14	46,7	30	100		
Гиперметропия	Нет	522	51,2	497	48,8	1019	100	0,469	1,6
	Да	7	41,2	10	58,8	17	100		
Миопия	Нет	356	47,7	390	52,3	746	100	0,001	27,9
	Да	173	59,7	117	40,3	290	100		
Очковая коррекция	Нет	420	49,0	438	51,0	858	100	0,003	17,2
	Да	109	61,2	69	38,8	178	100		

Таблица 3. Окончание

Показатель	Категории показателя	Девочки		Мальчики		Всего		<i>p</i>	Частота отклонений в выборке, %
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
Нарушение осанки кифотическое	Нет	445	52,2	407	47,8	852	100	0,122	17,8
	Да	84	45,7	100	54,3	184	100		
Нарушение осанки сколиотическое	Нет	490	51,0	471	49,0	961	100	0,905	7,2
	Да	39	52,0	36	48,0	75	100		
Нарушение осанки кифосколиотическое	Нет	500	50,4	492	49,6	992	100	0,046	4,2
	Да	29	65,9	15	34,1	44	100		

Примечание. Участники, у которых были обнаружены соматические отклонения, были направлены на углубленное обследование для исключения наличия заболевания. *N* — количество; % — доля; *p* — значимость различий между девочками и мальчиками по критерию Хи-квадрат. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СВЭС — суправентрикулярная экстрасистолия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ССС — сердечно-сосудистая система; ШЖ — щитовидная железа; полужирным выделены значения $p < 0,05$.

Таблица 4. Связи принадлежности к когнитивному кластеру с количественными соматическими показателями с уровнем $p < 0,1$

Когнитивный кластер	Показатель	MCV, фл	Белок общий, г/л	Железо, мкмоль/л
Более успешный	<i>N</i>	435	451	450
	<i>m</i>	84,51	72,87	16,95
	δ	3,85	4,45	6,26
	<i>Me</i>	84,50	72,89	16,20
Менее успешный	<i>N</i>	293	295	288
	<i>m</i>	85,10	73,38	15,68
	δ	3,65	4,22	5,69
	<i>Me</i>	85,10	73,30	15,65
<i>p</i>		0,088	0,092	0,019

Примечание. *N* — количество; *m* — среднее значение; δ — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана; *p* — значимость различий по критерию Манна–Уитни. Полужирным выделены значения $p < 0,05$. С другими количественными соматическими факторами связи с уровнем $p < 0,1$ не установлены.

ЛКН и $0,77 \pm 0,35$ — 3 субтестов и более на уровне ЛКН, $p = 0,012$). Имелась тенденция к связи с выполнением 3 субтестов и более на уровне ЛКН с большей вариабельностью размеров эритроцитов ($p = 0,051$), меньшим содержанием гемоглобина ($p = 0,064$) и большим содержанием ретикулоцитов ($p = 0,090$), также с небольшими значениями различий. Других достоверных связей выявлено не было.

Значимых связей количественных соматических параметров с количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН (0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 субтестов), выявлено не было.

У правой отмечался несколько более высокий уровень содержания эритроцитов, с достаточно высокой достоверностью различий. В то же время у левой регистрировался несколько больший размер эритроцитов (табл. 5).

Так как количество категорий успеваемости было более двух, различия количественных соматических показателей по этим факторам рассчитывали с помощью критерия Краскела–Уоллиса, что включало уточнение результатов по парам категорий. Был получен ряд значимых связей, прошедших проверку поправкой Бонферрони. Низкое распределение ширины эритроцитов, высокий ИМТ, низкая острота зрения обоих глаз и высокий уровень железа связаны с лучшей успеваемостью по всем трем предметам. Высокий уровень гемоглобина связан с лучшей успеваемостью по математике и русскому языку, высокий размер эритроцитов — с лучшей успеваемостью по литературе (см. табл. 5). Достоверные парные различия представлены в табл. 6.

Ранговый корреляционный анализ по Спирмену показал следующие наиболее выраженные связи: для ИМТ — с успеваемостью по математике ($r = -0,137$; $p < 0,001$), по литературе ($r = -0,105$; $p = 0,001$), по русскому языку ($r = -0,089$; $p = 0,005$); для гемоглобина — с успеваемостью по математике ($r = -0,134$; $p < 0,001$); для распределения ширины эритроцитов — с успеваемостью по литературе ($r = -0,164$; $p < 0,001$).

Большинство значимых связей имело очень слабую силу — $r < 0,1$ (табл. 7). Следует отметить слабую положительную связь миопии с высокой успеваемостью по русскому языку ($r = 0,137$; $p < 0,001$), литературе ($r = 0,129$; $p < 0,001$) и математике ($r = 0,99$; $p = 0,006$); наличия очковой коррекции — с успеваемостью по математике ($r = 0,107$; $p = 0,003$).

При анализе связей количественных когнитивных факторов с количественными гематологическими показателями, ИМТ и остротой зрения также, как в предыдущем случае, большинство значимых связей показывает крайне слабую силу — $r < 0,1$ (табл. 8).

Можно отметить связь низкой вариабельности распределения ширины эритроцитов с лучшей краткосрочной памятью ($r = 0,105$; $p = 0,005$). Следует обратить внимание на то, что значимые связи продемонстрировали те же факторы, которые фигурировали и в корреляциях с когнитивными кластерами или успеваемостью (гемоглобин, железо, вариабельность размеров эритроцитов, острота зрения). При этом гематологические показатели почти во всех случаях (6 против 1) показывали значи-

Таблица 5. Соматические факторы, показавшие связь с успеваемостью и ведущей рукой

Фактор	Значение фактора	Показатель	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Железо, мкмоль/л	Индекс массы тела	Острота зрения, у.е.		
									левый глаз	правый глаз	
Математика, успеваемость	Оценка 2	<i>N</i>	2	2	2	2	2	4	4	4	
		<i>m</i>	131,50	4,81	83,50	13,70	20,25	20,59	0,53	0,53	
		δ	2,12	0,15	1,70	0,00	11,95	6,56	0,55	0,55	
		<i>Me</i>	131,50	4,81	83,50	13,70	20,25	17,69	0,55	0,55	
	Оценка 3	<i>N</i>	140	140	140	139	140	192	192	192	
		<i>m</i>	132,26	4,82	84,59	13,40	15,46	19,82	0,77	0,79	
		δ	8,52	0,33	3,71	0,87	5,52	5,04	0,35	0,34	
		<i>Me</i>	133,00	4,80	84,55	13,20	15,35	18,36	1,00	1,00	
	Оценка 4	<i>N</i>	393	390	393	392	399	552	552	552	
		<i>m</i>	133,00	4,83	84,63	13,14	16,32	18,43	0,73	0,73	
		δ	7,95	0,34	3,96	0,71	6,13	3,93	0,37	0,38	
		<i>Me</i>	133,00	4,82	84,80	13,10	16,10	17,73	1,00	1,00	
	Оценка 5	<i>N</i>	156	154	156	156	160	215	215	215	
		<i>m</i>	135,43	4,87	84,90	13,13	17,56	17,93	0,67	0,68	
		δ	7,05	0,32	3,42	0,67	6,11	3,13	0,37	0,38	
		<i>Me</i>	136,00	4,86	84,45	13,00	16,90	17,11	0,90	0,90	
<i>p</i> ²			0,002	0,424	0,905	0,006	0,042	0,000	0,023	0,011	
Русский язык, успеваемость	Оценка 3	<i>N</i>	201	201	201	200	199	266	266	266	
		<i>m</i>	133,15	4,86	84,46	13,31	15,62	19,36	0,77	0,78	
		δ	8,02	0,34	3,81	0,76	5,95	4,54	0,36	0,36	
		<i>Me</i>	133,00	4,87	84,30	13,20	15,10	18,18	1,00	1,00	
	Оценка 4	<i>N</i>	369	365	369	368	380	522	522	522	
		<i>m</i>	132,97	4,82	84,72	13,16	16,81	18,34	0,72	0,72	
		δ	8,05	0,33	3,89	0,75	6,19	3,99	0,37	0,38	
		<i>Me</i>	133,00	4,80	84,90	13,05	16,50	17,62	1,00	1,00	
	Оценка 5	<i>N</i>	121	120	121	121	122	175	175	175	
		<i>m</i>	135,19	4,88	84,90	13,07	16,55	18,27	0,67	0,67	
		δ	7,27	0,33	3,43	0,66	5,74	3,41	0,38	0,38	
		<i>Me</i>	136,00	4,86	84,90	13,00	15,90	17,48	0,90	0,90	
	<i>p</i> ²			0,010	0,108	0,263	0,010	0,036	0,007	0,014	0,014
	Литература, успеваемость	Оценка 3	<i>N</i>	65	65	65	65	67	88	88	88
			<i>m</i>	133,66	4,91	83,92	13,38	16,28	19,85	0,77	0,76
			δ	8,64	0,33	3,68	0,81	6,11	4,26	0,36	0,37
<i>Me</i>			133,00	4,89	83,80	13,20	15,00	18,96	1,00	1,00	
Оценка 4		<i>N</i>	335	333	335	333	339	453	453	453	
		<i>m</i>	133,27	4,84	84,53	13,25	15,91	18,78	0,75	0,76	
		δ	7,66	0,31	3,85	0,72	5,99	4,56	0,36	0,36	
		<i>Me</i>	133,00	4,80	84,50	13,20	15,70	17,70	1,00	1,00	
Оценка 5		<i>N</i>	290	287	290	290	293	420	420	420	
		<i>m</i>	133,60	4,83	85,07	13,07	17,12	18,14	0,68	0,68	
		δ	8,03	0,35	3,64	0,73	6,07	3,37	0,39	0,38	
		<i>Me</i>	134,50	4,81	85,20	13,00	16,50	17,48	0,90	1,00	
<i>p</i> ²			0,684	0,097	0,008	0,000	0,030	0,001	0,003	0,002	

Таблица 5. Окончание

Фактор	Значение фактора	Показатель	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Железо, мкмоль/л	Индекс массы тела	Острота зрения, у.е.	
									левый глаз	правый глаз
Ведущая рука	Правая	<i>N</i>	610	606	610	609	623	868	868	868
		<i>m</i>	133,46	4,86	84,75	13,20	16,36	18,55	0,72	0,73
		δ	8,15	0,34	3,77	0,76	6,00	4,21	0,37	0,37
		<i>Me</i>	134,00	4,84	84,80	13,10	16,00	17,70	1,00	1,00
	Левая	<i>N</i>	47	47	47	47	43	66	66	66
		<i>m</i>	132,02	4,71	85,94	12,99	16,57	18,84	0,74	0,74
		δ	7,77	0,29	3,30	0,53	5,98	3,76	0,37	0,37
		<i>Me</i>	133,00	4,73	85,60	13,00	16,20	17,48	1,00	1,00
	<i>p</i> ¹		0,280	0,006	0,044	0,119	0,649	0,673	0,734	0,861

Примечание. *N* — количество; *m* — среднее значение; δ — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана; *p*¹ — достоверность различий по критерию Манна–Уитни; *p*² — достоверность различий по критерию Краскела–Уоллиса. Полу жирным выделены значения $p < 0,05$. Другие соматические факторы не показали достоверных связей.

Таблица 6. Достоверные ранговые различия (*p*^{*}) между парами оценок успеваемости по результатам непараметрического анализа Краскела–Уоллиса

Фактор	Различия между парами оценок								
	Математика			Русский языки			Литература		
	3–5	3–4	4–5	3–5	3–4	4–5	3–5	3–4	4–5
Гемоглобин	0,004	—	0,003	0,03	—	0,01	—	—	—
RDW-CV	0,055	0,012	—	0,031	0,023	—	0,002	—	0,001
MCV	—	—	—	—	—	—	0,023	—	0,058
Железо	0,035	—	—	—	0,033	—	—	—	0,026
Индекс массы тела	0,000	0,014	—	0,045	0,009	—	0,001	0,039	—
Острота зрения:									
• левый глаз	0,019	—	—	0,011	—	—	0,051	—	0,008
• правый глаз	0,008	—	—	0,012	—	—	—	—	0,002

Примечание. * представлены значения *p* с поправкой Бонферрони для нескольких испытаний; полу жирным выделены значения $p < 0,05$.

мые связи с когнитивными функциями со значимым нейродинамическим (память и внимание), а не с качественным (мышление, конструктивный праксис) компонентом.

Наличие миопии показало слабую положительную связь с вербально-логическим мышлением ($r = 0,151$; $p < 0,001$), наличие кистозных изменений в ЦЖ — обратную связь с конструктивным праксисом ($r = 0,110$; $p = 0,003$; табл. 9). Кроме того, наличие кистозных изменений в ЦЖ характеризовалось очень слабой прямой связью с менее успешным когнитивным кластером ($r = 0,095$; $p = 0,01$; см. табл. 7).

Далее был проведен качественный анализ данных, основанный на делении количественных гематологических показателей и ИМТ на категории по отклонениям от клинической нормы. Из анализа были исключены малочисленные, выявленные в единичных случаях отклонения: высокий уровень гемоглобина (1 участник), низкий уровень глюкозы (3 участника), низкий уровень ретикулоцитов (2 участника) и низкий уровень гликированного гемоглобина (7 участников).

Для клинических уровней эритроцитов получены значимые связи с рядом факторов (табл. 10).

Анализ по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса показал, что при эритропении точность выполнения субтеста на наглядно-образное мышление ($m = 68,75 \pm 29,36$) уступает точности выполнения при нормальном уровне эритроцитов ($m = 77,41 \pm 26,65$) с достоверностью соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,015$ с поправкой Бонферрони и при эритроцитозе ($m = 79,51 \pm 23,54$) с достоверностью соответственно $p = 0,029$ и $p = 0,088$ с поправкой Бонферрони. Таким образом, при эритропении отмечаются более низкая по сравнению с нормой интегративная когнитивная успешность и несколько худшее наглядно-образное мышление, а также преимущественно выполнение 3 субтестов и более на уровне ЛКН по сравнению с эритроцитозом.

Для отклонений в уровне железа получена связь с когнитивными кластерами: при пониженном содержании менее успешный когнитивный кластер встречался несколько чаще, чем при нормальном (44,7 против 36,8%; $p = 0,047$).

Среди участников с анемией значимо реже регистрировалась отличная успеваемость по математике, а также имелась тенденция к более частой регистрации успевающих на «3» (табл. 11).

Таблица 7. Связи категориальных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений с уровнем $p < 0,1$

Когнитивный фактор	Показатель	Щитовидная железа: изменения	Кистозные изменения ЦЖ	Очковая коррекция	Рефракция		Нарушение осанки		
					Астигматизм	Миопия	Кифосколиотическое	Кифотическое	Сколиотическое
Когнитивные кластеры: более успешные — менее успешные	r	0,092*	0,095*	-0,021	0,011	-0,028	-0,008	-0,013	0,005
	p	0,013	0,010	0,578	0,766	0,449	0,831	0,733	0,891
	N	726	729	729	729	729	729	729	729
Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6	r	-0,022	0,010	-0,031	0,060	-0,070*	-0,001	0,056	0,001
	p	0,507	0,761	0,346	0,073	0,035	0,981	0,092	0,988
	N	726	729	729	729	729	729	729	729
3 и более субтестов, выполненных на уровне ЛКН: менее 3 субтестов — 3 и более субтестов	r	-0,034	-0,004	-0,016	0,079*	-0,045	-0,006	0,045	-0,032
	p	0,364	0,911	0,663	0,033	0,222	0,864	0,220	0,394
	N	726	729	729	729	729	729	729	729
Успеваемость по математике: 2, 3, 4, 5	r	-0,019	-0,044	0,107**	0,006	0,099**	-0,082*	-0,042	0,067
	p	0,605	0,223	0,003	0,878	0,006	0,025	0,244	0,065
	N	689	691	691	691	691	691	691	691
Успеваемость по русскому языку: 3, 4, 5	r	0,005	-0,014	0,050	-0,024	0,137**	0,015	-0,095**	0,092*
	p	0,898	0,695	0,167	0,516	0,000	0,673	0,009	0,012
	N	689	691	691	691	691	691	691	691
Успеваемость по литературе: 3, 4, 5	r	-0,010	-0,050	0,082*	0,037	0,129***	0,038	-0,074*	0,042
	p	0,793	0,174	0,025	0,308	0,000	0,308	0,045	0,251
	N	687	689	689	689	689	689	689	689

Примечание. r — коэффициент ранговой корреляции Тау-в Кенделла; p — значимость двусторонняя; N — количество участников; ЦЖ — щитовидная железа. Полу жирным выделены значимые корреляции: * — на уровне 0,05; ** — на уровне 0,01; *** — на уровне 0,001. Для ведущей руки, а также по другим категориальным соматическим параметрам различий с уровнем $p < 0,1$ выявлено не было.

Таблица 8. Связи количественных когнитивных факторов с количественными гематологическими показателями, индексом массы тела и остротой зрения

Когнитивная функция	Показатель	Гемоглобин, г/л	RDW-CV, %	RET-He, пг	Железо, мкмоль/л	Индекс массы тела	Острота зрения, у.е.	
							левый глаз	правый глаз
Объем краткосрочной слухоречевой памяти, точность воспроизведения, %	r	0,089*	-0,105**	0,062	0,080*	-0,006	0,001	-0,011
	p	0,016	0,005	0,093	0,030	0,854	0,968	0,736
	N	728	726	725	738	1012	1012	1012
Вербально-логическое мышление, точность выполнения заданий, %	r	0,068	-0,073*	0,041	0,060	-0,013	-0,072*	-0,084**
	p	0,066	0,048	0,270	0,106	0,672	0,022	0,008
	N	728	726	725	738	1012	1012	1012
Зрительное восприятие / память, % правильных ответов	r	0,010	-0,015	-0,012	-0,069	0,070*	-0,076*	-0,054
	p	0,800	0,685	0,748	0,066	0,029	0,017	0,092
	N	695	693	692	704	969	969	969
Внимание произвольное, % правильных ответов	r	0,067	-0,057	0,089*	0,084*	0,015	-0,039	-0,037
	p	0,078	0,131	0,019	0,025	0,636	0,221	0,254
	N	695	693	692	704	969	969	969

Примечание. r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p — значимость двусторонняя; N — количество участников. Полу жирным выделены значимые корреляции: * — на уровне 0,05; ** — на уровне 0,01; *** — на уровне 0,001. Для наглядно-образного мышления и конструктивного праксиса, а также для других количественных соматических факторов различий с уровнем $p < 0,05$ не выявлено.

Таблица 9. Достоверные связи количественных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений с уровнем $p < 0,05$

Когнитивная функция	Показатель	ЩЖ: изменения	Кистозные изменения ЩЖ	Очковая коррекция	Рефракция		
					Астигматизм	Гиперметропия	Миопия
Объем краткосрочной слухоречевой памяти, точность воспроизведения	r	0,033	-0,015	0,067	-0,049	-0,017	0,082*
	p	0,380	0,677	0,072	0,190	0,650	0,027
	N	726	729	729	729	729	729
Наглядно-образное мышление, точность выполнения заданий	r	-0,003	-0,011	0,010	-0,088*	-0,023	0,051
	p	0,932	0,777	0,787	0,017	0,532	0,170
	N	726	729	729	729	729	729
Вербально-логическое мышление, точность выполнения заданий	r	0,045	0,019	0,094*	-0,008	-0,077*	0,151***
	p	0,224	0,610	0,011	0,828	0,038	0,000
	N	726	729	729	729	729	729
Конструктивный праксис, точность выполнения заданий	r	-0,087*	-0,110**	-0,004	-0,017	-0,011	0,046
	p	0,019	0,003	0,918	0,654	0,777	0,213
	N	726	729	729	729	729	729

Примечание. r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p — значимость двусторонняя; N — количество участников; ЩЖ — щитовидная железа. Полужирным выделены значимые корреляции: * — на уровне 0,05; ** — на уровне 0,01; *** — на уровне 0,001. Для зрительного восприятия, произвольного внимания, а также по другим категориальным соматическим параметрам значимых различий не выявлено.

419

Таблица 10. Достоверные связи отклонений уровня эритроцитов с категориальными когнитивными факторами

Когнитивный фактор	Категория когнитивного фактора	Эритропения (0)		Нормальное содержание эритроцитов (1)		Эритроцитоз (2)		p -критерий, Хи-квадрат
		N	%	N	%	N	%	
3 субтеста и более, выполненных на уровне ЛКН	Менее 3 субтестов на уровне ЛКН	60	60,6²	390	68,5	44	80,0⁰	0,014
	3 субтеста и более на уровне ЛКН	39	39,4²	179	31,5	11	20,0⁰	
Когнитивные кластеры	Более успешные	49	49,5¹	347	61,0⁰	35	63,6	0,032
	Менее успешные	50	50,5¹	222	39,0⁰	25	36,4	
Успеваемость по литературе	Оценка 3	5	5,5	53	9,8	7	13,2	>0,05
	Оценка 4	35	38,5	277	51,2	21	39,6	>0,05
	Оценка 5	51	56,0¹	211	39,0⁰	25	47,2	0,007

Примечание. Полужирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия.

Таблица 11. Достоверные связи отклонений уровня гемоглобина с успеваемостью по математике в категориальном выражении

Категория когнитивного фактора	Анемия (0)		Нормальное содержание гемоглобина (1)		p -критерий, Хи-квадрат
	N	%	N	%	
Оценка 2	0	0,0	2	0,3	>0,05
Оценка 3	11	31,4	129	19,7	>0,05
Оценка 4	22	62,9	371	56,6	>0,05
Оценка 5	2	5,7¹	154	23,5⁰	0,026

Примечание. Полужирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия.

Таблица 12. Достоверные связи отклонений уровня RDW-CV с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категории когнитивного фактора	Сниженный уровень RDW-CV (0)		Нормальное содержание RDW-CV (1)		Повышенный уровень RDW-CV (2)		p-критерий, Хи-квадрат
		N	%	N	%	N	%	
По математике	Оценка 2	0	0,0	2	0,3	0	0,0	>0,05
	Оценка 3	0	0,0²	132	20,0²	7	50,0⁰⁻¹	0,006 ¹⁻² <0,05* ⁰⁻²
	Оценка 4	11	78,6	375	56,7	6	42,9	>0,05
	Оценка 5	3	21,4	152	23,0	1	7,1	>0,05
По литературе	Оценка 3	0	0,0	62	9,4	3	21,4	>0,05
	Оценка 4	3	21,4	323	48,9	7	50,0	>0,05
	Оценка 5	11	78,6¹⁻²	275	41,7⁰	4	28,6⁰	0,017 ⁰⁻¹ 0,024 ⁰⁻²

Примечание. Полужирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия. * — вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным.

Схожие результаты были получены для размеров эритроцитов: при патологически малом размере эритроцитов реже фиксировалось отличная успеваемость по математике (7,1 против 23,3%; $p = 0,046$).

Для показателя распределения эритроцитов по ширине установлены связи с успеваемостью по математике и литературе (табл. 12).

При пониженном уровне вариабельности распределения эритроцитов по ширине отмечалась более высокая частота успевающих на «5» по русскому языку по сравнению с повышенным уровнем этого показателя (35,7 против 0%; $p^* < 0,05$, * — см. примечание к табл. 12). Таким образом, в целом пониженный уровень вариабельности размеров эритроцитов характеризуется лучшей

420

Таблица 13. Достоверные связи отклонений уровня общего белка с успеваемостью по математике в категориальном выражении

Категория когнитивного фактора	Гипопротеинемия (0)		Нормальный уровень общего белка (1)		Гиперпротеинемия (2)		p-критерий, Хи-квадрат
	N	%	N	%	N	%	
Оценка 2	0	0,0	2	0,3	0	0,0	>0,05
Оценка 3	6	31,6	136	19,9	1	16,7	>0,05
Оценка 4	8	42,1	395	57,8	1	16,7	>0,05
Оценка 5	5	26,3	150	22,0²	4	66,7¹	0,027

Примечание. Полужирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия. * — вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным.

Таблица 14. Достоверные связи отклонений ИМТ с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категория когнитивного фактора	Истощение		Норма		Ожирение		p-критерий, Хи-квадрат
		N	%	N	%	N	%	
По математике	Оценка 2	0	0,0	3	0,4	1	0,9	>0,05
	Оценка 3	4	16,7	148	17,9²	39	36,4¹	<0,001
	Оценка 4	13	54,2	482	58,3	53	49,5	>0,05
	Оценка 5	7	29,2	194	23,5²	14	13,1¹	0,046
По русскому языку	Оценка 3	7	29,2	214	25,9²	44	41,1¹	0,003
	Оценка 4	10	41,7	457	55,3	51	47,7	>0,05
	Оценка 5	7	29,2²	156	18,9	12	11,2⁰	<0,05*
По литературе	Оценка 3	2	8,3	69	8,41²	17	16,0¹	0,03
	Оценка 4	10	41,7	379	45,9	60	56,6	>0,05
	Оценка 5	12	50,0²	378	45,8²	29	27,4⁰⁻¹	0,001 ¹⁻² <0,05* ⁰⁻²

Примечание. Полужирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия. * — вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным.

успеваемостью по сравнению с повышенным показателем по всем трем предметам и по сравнению с нормой — по математике и литературе.

Получены достоверная связь уровня белка с успеваемостью по математике и сомнительные связи с другими дисциплинами (табл. 13).

Получена связь между ожирением и успеваемостью: дети с ожирением хуже успевают по всем трем предметам (табл. 14).

При гипергликемии и гиперпротеинемии установлены некоторые связи с успеваемостью по *p*-критерию Хи-квадрат, но они не прошли проверочный анализ с помощью непараметрического анализа по Краскелу–Уоллису, где успеваемость оценивалась в количественном выражении. Все иные указанные выше связи с успеваемостью прошли данную дополнительную проверку.

Дополнительные результаты

При анализе основных результатов были выделены два гематологических фактора, связанных с когнитивными процессами: содержание железа и клинические уровни эритроцитов. В связи с этим дополнительный анализ мы сосредоточили на детализации характера связей когнитивных факторов с содержанием железа и комбинациями измененных (пониженных) уровней железа, эритроцитов и гемоглобина.

Как видно из рис. 1 (непараметрический анализ по критерию Манна–Уитни), основные различия содержания железа в когнитивных кластерах сосредоточены

в спектре высоких значений данного элемента. Дополнительный анализ показал, что пороговым значением, определяющим принадлежность к когнитивному кластеру, является 26,45 мкмоль/л.

С помощью построения модели классификации «дерево решений» была определена точка разделения для содержания железа, которая составила 26,45 мкмоль/л. При этом различия по когнитивным кластерам в подгруппах с показателями железа менее и более 26,45 мкмоль/л были значимы ($p = 0,001$ по критерию Хи-квадрат), на порядок превышая значимость различий по когнитивным кластерам при анализе показателей железа по уровню клинического снижения и норме ($p = 0,047$).

При анализе содержания железа по трем подгруппам — «клиническое снижение», «средний уровень» и «уровень выше 26,45 мкмоль/л» также установлена высокая значимость различий по когнитивным кластерам ($p = 0,002$ по критерию Хи-квадрат); при этом различия отмечаются между подгруппой «выше 26,45 мкмоль/л» и каждой из других, а «клиническое снижение» и «средний уровень» различий между собой не показали (табл. 15).

Более того, непараметрический анализ Манна–Уитни показал, что при уровне выше 26,45 мкмоль/л определяется связь с высоким конструктивным праксисом ($p = 0,011$), чего не отмечалось при делении на подгруппы клинического снижения железа и нормы. Таким образом, хотя клиническое снижение уровня железа и показывает прямую связь с принадлежностью к менее успешному когнитивному кластеру, гораздо сильнее принадлежность к более успешному когнитивному кластеру и более точному конструктивному праксису демонстрирует уровень

Критерий U Манна–Уитни для независимых выборок

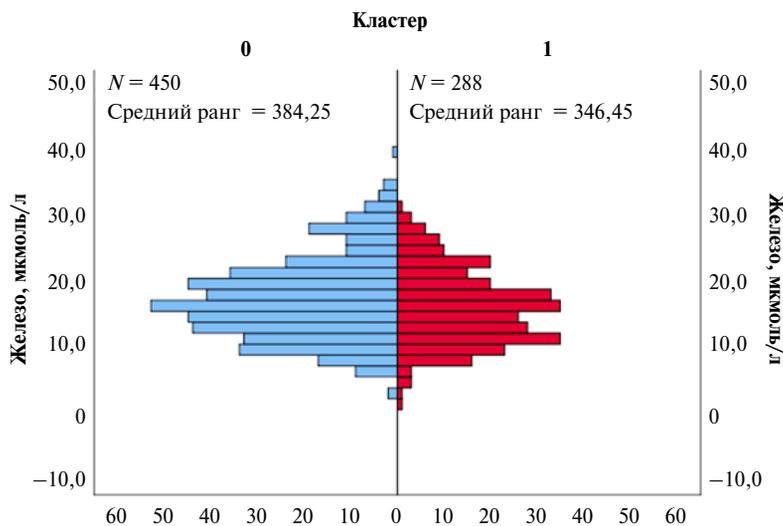


Рис. 1. Связь содержания железа и принадлежности к когнитивному кластеру: 0 — более успешный, 1 — менее успешный когнитивные кластеры

Таблица 15. Распределение когнитивных кластеров среди подгрупп с различным уровнем содержания железа

Когнитивный кластер	Уровень железа					
	Сниженный (0)		Нормальный			
			До 26,45 мкмоль/л (1)		Выше 26,45 мкмоль/л (2)	
N	%	N	%	N	%	
Более успешный	115	55,3 ²	288	61,0 ²	47	81,0 ⁰⁻¹
Менее успешный	93	44,7	184	39,0	11	19,0

Примечание. Номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются значимые различия.

Таблица 16. Модели влияния содержания железа и индекса массы тела на успеваемость по математике

Модель	R (коэффициент линейной регрессии)	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Критерий Дарбин–Уотсона
Содержание железа и ИМТ	0,159	0,025	0,023	0,656	1,950

Примечание. ИМТ — индекса массы тела.

Таблица 17. Результат линейной регрессии для вклада индекса массы тела в успеваемость по математике

Модель	Стандартизованный бета-коэффициент	Скорректированный R-квадрат	Значимость, p
ИМТ	–0,158	0,024	< 0,001

Примечание. ИМТ — индекса массы тела.

железа в крови более 26,45 мкмоль/л, т.е. относительно высокий показатель его содержания.

Вследствие известной взаимосвязи содержания железа, гемоглобина и эритроцитов, с одной стороны, и выявленной в нашем исследовании корреляции когнитивных факторов с эритропенией, анемией и низким содержанием железа, с другой, была проверена гипотеза, насколько усилится связь с когнитивными факторами при условии сочетания у участника эритропении и пониженного уровня железа, а также при сочетании анемии и пониженного уровня железа. Анализ показал, что при объединении в одну подгруппу случаев анемии и низкого уровня железа сила связи данной подгруппы с низкой успеваемостью не превышает силу связей, которые анемия демонстрирует отдельно, а для когнитивных кластеров — вообще отсутствует; по сравнению с изолированным дефицитом железа связей с когнитивными факторами не выявлено; комбинация эритропении и дефицита железа не показала значимых связей в отношении изучаемых факторов.

Минимальные значения корреляций не позволяют рассчитывать на эффективные вероятностные или прогностические модели регрессионного анализа. Для подтверждения этого предположения был проведен бинарный логистический регрессионный анализ с использованием ROC-кривых вероятности отнесения к успешному или неуспешному когнитивному кластеру участника по показателю уровня железа в крови. Результат показал, что для отнесения участника к неуспешному когнитивному кластеру по содержанию железа с вероятностью 65% чувствительность прогностической модели составляет 77,8%, но специфичность — всего лишь 18%.

Также был проведен линейный регрессионный анализ для оценки суммарного вклада факторов в успеваемость по математике. Пошаговый метод выявил три значимых фактора, связанных с успеваемостью по математике, — содержания гемоглобина, железа и ИМТ. Модели с участием гемоглобина не прошли проверку на мультиколлинеарность, что свидетельствует о том, что гемоглобин связан с успеваемостью по математике через другие факторы, поэтому модели, включающие гемоглобин, не показательны для представления независимых вкладов в успеваемость по математике. Линейный регрессионный анализ с включением оставшихся факторов показал результат, представленный в табл. 16.

Коэффициент линейной регрессии составил 0,159 (минимум — 0, максимум — 1). Всего 2,3% изменчивости успеваемости по математике объясняется комбинированным влиянием уровня содержания железа в крови и ИМТ (скорректированный R-квадрат — 0,023; см. табл. 16).

В табл. 17 показаны результаты для вклада ИМТ в успеваемость по математике.

ИМТ оказывает отрицательное значимое влияние на успеваемость по математике ($\beta = -0,158$; $p < 0,001$; см.

табл. 17); 2,4% изменчивости успеваемости по математике обеспечивается гипотетическим влиянием ИМТ.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Установлено, что содержание железа прямо связано с интегративной когнитивной успешностью и школьной успеваемостью, особенно значимы различия в подгруппах с содержанием железа выше и ниже 26,45 мкмоль/л. Клинические уровни эритроцитов сильнее других факторов связаны с интегративной когнитивной успешностью и отдельными когнитивными функциями: при эритропении когнитивные параметры хуже. Наличие кист ЩЖ прямо коррелирует с некоторыми худшими параметрами когнитивной деятельности. Высокий ИМТ и низкое содержание гемоглобина связаны с худшей успеваемостью.

Обсуждение основного результата исследования

Представленная работа — первое в мире исследование с подобным дизайном, сильной стороной которого выступает одномоментный охват широкого спектра соматических и когнитивных факторов с успеваемостью на крупной однородной выборке детей одного возраста, а главным достоинством — возможность выявить генеральные акценты и определить ведущие закономерности связей когнитивных и соматических факторов у детей 11 лет. В ходе исследования получены новые данные о распространенности среди 11-летних российских детей различных нарушений зрения, осанки, изменений ЩЖ и отклонений ЭКГ.

Самые значимые данные для удобства представлены в табличной форме (табл. 18). Отметим, что для подобного рода исследований коэффициент значимых корреляций в пределах 0,1–0,3 рассматривается в качестве «заслуживающего внимания результата» — вследствие как особенностей психометрических исследований [24], так и специфики изучаемых связей, предполагающей наличие большого количества других факторов и их комбинаций, которые могут вместе с изучаемыми факторами либо независимо влиять на когнитивную деятельность и академическую успеваемость. Возможно, во многом благодаря этому величины фиксируемых даже высокодоверных различий оставались невысокими. Результаты нашего исследования относительно некоторых гематологических параметров выглядят весьма необычно и интригующе: при этом следует отметить, что в работе формирование выборки выступило определяющим фактором, поэтому, возможно, сосредоточение на популяционном спектре показало иные закономерности, чем приведенные далее исследования, которые традиционно акцентированы на патологических отклонениях — железодефицитной анемии (ЖДА), эритропении, гипогликемии.

Таблица 18. Установленные связи когнитивных и соматических факторов

	Гемоглобин		Эритроциты		MCV		RDW-CV		Общий белок		С-реактивный белок		Глюкоза		Железо		ИМТ		Острота зрения		Миопия	Кистозные изменения ЩЖ	
	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	С	О/Н	О/Н	О/Н	
ЛКН											±												
ЛКН3	±			+			±																
Когнитивные кластеры				+	±				±						+	+							±
Краткосрочная слухоречевая память								+															
Наглядно-образное мышление				+																			
Вербально-логическое мышление																						+	
Конструктивный праксис																+						±	+
Успеваемость (как минимум, по двум дисциплинам)	+							+	+							+	+	+	+	+		+	
Успеваемость только по математике		+						+					±										

Примечание. «+» — не вызывающие сомнения значимые различия, в том числе включающие силу корреляции $r > 0,1$; «±» — вызывающие недоверие достоверные различия вследствие: 1) малочисленных наблюдений (для критериев Хи-квадрат, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса); 2) коэффициента корреляции чуть ниже 0,1 ($r = 0,09–0,1$ для рангового корреляционного анализ Спирмена). ИМТ — индекс массы тела; ЩЖ — щитовидная железа; ЛКН — количество субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений; ЛКН3 — принадлежность к подгруппе выполнивших 3 и более субтеста на уровне легких когнитивных нарушений; С — содержание в целом; О/Н — отклонения от клинической нормы.

По связям с когнитивно-академическими факторами образовались три группы соматических признаков — факторы, которые связаны:

- 1) исключительно с когнитивными процессами;
- 2) исключительно или преимущественно с успеваемостью;
- 3) и с когнитивными факторами, и с успеваемостью (содержание железа, вариабельность размеров эритроцитов, миопия).

В социально-онтогенетическом отношении когнитивные функции представляют базовые, фундаментальные процессы; однако в нашем исследовании когнитивная деятельность определялась одномоментным тестированием, соответственно, допускалось влияние на показанный участником результат ситуационной составляющей (нарушенного самочувствия в день исследования) или субъективного отношения к процедуре. Успеваемость, напротив, выступает результирующим продуктом многих составляющих, включая семейно-социальные факторы, где когнитивные процессы не являются единственными и ведущими; при этом в нашем исследовании успеваемость характеризовала результативность учебы участника на протяжении длительного периода, т.е. не одномоментно, в отличие от тестируемых когнитивных функций.

Таким образом, основываясь на указанных выше данных, можно заключить, что изучаемые соматические факторы имеют различающиеся по механизму связи с составляющими психической деятельности. Одни из них (первая группа — содержание эритроцитов, наличие ки-

стозных изменений ЩЖ и условно размер эритроцитов, общий белок и СРБ) связаны с базовыми когнитивными процессами, но по каким-то причинам это не отражается на успеваемости. Одной из таких вероятных причин может являться краткосрочность имеющихся связей, которая в силу ограниченного временного фактора не оказывает влияния на успеваемость. Несмотря на ряд процедур, исключаящих влияние на результативность выполнения тестов нарушенного самочувствия или острого/подострого воспаления, гипотетически отклонения гематологического статуса вполне могут иметь ограниченные недельными колебания, которых достаточно, чтобы повлиять на результативность текущего выполнения когнитивных тестов, однако недостаточно, чтобы повлиять на успеваемость. Эритропения могут иметь подобную кратковременную историю, но кистозные изменения ЩЖ — нет. Поэтому связь последних с когнитивными процессами следует рассматривать вне данного контекста. Другой причиной может быть естественная неоднозначность связей изучаемых когнитивных факторов с успеваемостью [19], в частности, большинство отдельно определяемых когнитивных функций, за исключением вербально-логического мышления, крайне слабо или вообще не связано с успеваемостью, а когнитивные кластеры имеют крайне умеренную связь с успеваемостью.

Связь эритроцитов с когнитивными факторами, вероятно, обладает обозначенным выше транзитным характером, что может согласовываться с фактом исключительной связи с когнитивными факторами не содержания

эритроцитов в целом, а их уровня относительно нормы. Причем эритропении обладают достаточно негативным воздействием, чтобы повлиять на целый ряд когнитивных факторов сильнее всех других факторов, но длительность данного воздействия, видимо, не настолько большая, чтобы вызвать проблемы с успеваемостью. Вполне логично это может быть объяснено достаточно оперативным реагированием педиатров на эритропению и последующими мероприятиями по ее быстрому устранению.

Кистозные изменения ЩЖ могут рассматриваться в качестве потенциального фактора, оказывающего стабильное негативное влияние на когнитивные процессы (конструктивный праксис и условно интегративную когнитивную успешность); это не находит отражения в текущей академической успеваемости учащихся 5-х классов, но не исключено, что может реализоваться в академической успеваемости в будущем или в других видах деятельности, так как это предполагается нами в связи с конструктивным праксисом в публикации первой части исследования [19]. Точные сведения о распространенности кист ЩЖ в детской популяции практически отсутствуют: по данным зарубежных авторов известно о достаточно редкой распространенности узлов ЩЖ у детей в пределах 0,22–1,80% [25]. Вместе с тем для регионов, эндемичных по дефициту йода, допускается большая распространенность узлов ЩЖ [26]; по всей вероятности, выявленная нами высокая частота кист ЩЖ (7,1% случаев) является отражением данной характерной ситуации для регионов проживания участников исследования. При этом обнаружить исследования, в которых бы оценивалась связь кист ЩЖ не только с когнитивными функциями, но и с состоянием нервной системы вообще, не удалось: кисты ЩЖ рассматриваются в связи с их вероятной малигнизацией, в аспекте дифференциации от опухолей и исключения гормональных нарушений [27–29]. При этом большинство из них относится к эутиреоидным состояниям [28], поэтому прямой вклад текущей гормональной дисфункции ЩЖ в связь между кистами и когнитивными факторами представляется сомнительным. Более вероятно, что данная связь может быть опосредована резидуальным йододефицитным состоянием, так как большинство кистозных поражений ЩЖ представляют собой гиперпластические узлы, подвергшиеся обширной дегенерации, а гиперпластические узлы, в свою очередь, развиваются компенсаторно в условиях йодного дефицита [30, 31], хотя могут наблюдаться и иные патогенетические варианты кист, в том числе дисгенетические, которые могут быть сопряжены с когнитивными дисфункциями. Вопрос возможного влияния или сопряженности кистозных изменений ЩЖ с когнитивными функциями требует дальнейшей изучения.

Наибольшее внимания заслуживает третья группа соматических факторов, одновременно связанных и с когнитивными процессами, и с успеваемостью, что предполагает более фундаментальный характер их связей с когнитивными факторами. В первую очередь среди таких факторов выделяется содержание железа в крови: с когнитивными кластерами и успеваемостью связаны как содержание железа в целом, так и его отклонения от нормы, что свидетельствует о прочности связи данного элемента с обоими факторами.

При этом объединение дефицита железа и эритропении, дефицита железа и анемии не принесло каких-либо значимых результатов. Это позволяет предположить, что в выявленных взаимосвязях роль патологического дефицита железа, ассоциированного с железodefицитар-

ными анемичными состояниями и эритропенией, не является приоритетной и уровень железа имеет самостоятельное значение в отношении когнитивных функций и успеваемости.

Дополнительный анализ выявил точку разделения — 26,45 мкмоль/л, эта граница обнажает также связь с качественным когнитивным процессом — конструктивным праксисом. Это позволяет нам формулировать, что содержание железа выше 26,45 мкмоль/л у 11-летних детей значимо сопряжено с лучшей когнитивной деятельностью и успеваемостью.

Можно предположить, что связи уровня содержания железа и когнитивных факторов обусловлены длительным взаимовлиянием по двум причинам: 1) из-за вовлеченности в связь с железом успеваемости и 2) вследствие отсутствия каких-либо корреляций когнитивно-академических факторов с уровнем ретикулярного гемоглобина, содержащего свежемобилизованный гемоглобин и железо. Кроме того, в нашем исследовании когнитивные кластеры образованы преимущественно за счет качественных когнитивных функций конструктивного праксиса и мышления, которые формируются в течение раннего и дошкольного мозгового онтогенеза, а с нейродинамическими когнитивными функциями, которые больше характеризуют текущую работоспособность, содержание железа в крови не связано.

Ранее исследователями было показано, что мозг очень чувствителен к колебаниям содержания железа [32, 33], ассоциация железа с когнитивным развитием и социальным поведением изучается в течение последних десятилетий [34–36]. Связь с когнитивными функциями и поведением обусловлена особой ролью железа в функционировании центральной нервной системы: участием в процессах миелино- и нейрогенеза, нейротрансмиссии и нейрометаболизма в целом [37–39]. Детский возраст связывают с высокой чувствительностью к дефициту железа из-за неспособности растущего организма быстро наращивать запасы железа при увеличении потребности в период активного развития [34, 35]. При этом исследования с участием детей сосредоточены в основном на изучении связи когнитивных и поведенческих дисфункций с дефицитом железа вследствие ЖДА [36, 40, 41]. Лишь единичные наблюдения показывают снижение когнитивных параметров на фоне дефицита железа без ЖДА [42]. Часть работ подтверждает улучшение когнитивных функций у детей и взрослых после приема железосодержащих добавок или специальной диеты, хотя результаты исследований неоднозначны [35, 43, 44]. Показана и связь дефицита железа со школьной успеваемостью детей [45].

Результаты нашей работы согласуются с мировыми данными о связи содержания железа с когнитивными функциями, а также дефицита железа со сниженными когнитивными параметрами и успеваемостью. Вместе с тем наше исследование является первым, в котором прослежена закономерность связи содержания железа выше определенного порога с лучшими когнитивными процессами и успеваемостью, проявляющаяся сильнее, чем связь дефицита железа с низкими когнитивными параметрами. Возможно, новизна данного результата обусловлена тем, что исследование было сосредоточено на популяционной норме, а не на группе дефицита железа, как в массиве зарубежных исследований [40, 41, 46]. Результаты изучения связи патологически высокого уровня железа с когнитивными функциями у пожилых людей в нейродегенеративном аспекте также нельзя сравнить с нашей работой [46–48].

Результаты работы не могут объяснить выявленную закономерность, связанную с повышенным содержанием железа, однако изучение базы данных исследований эффектов железорегулирующего гена — *HFE*, мутации которого связаны с изменением гомеостаза железа, выявило две работы, в которых анализировали связи профиля данного гена с уровнем железа и когнитивными функциями у взрослых. Варианты носительства мутаций C282Y и/или H63D в одном исследовании и H63D или T6C2 (ген трансферрина) в другом были связаны с высоким содержанием железа не только в крови, но и в мозге, а также парадоксальным для исследователей образом демонстрировали лучшие когнитивные параметры по сравнению с носителями гена [49, 50]. Авторы последней работы сделали вывод о возможной пользе более высокого содержания железа в крови и мозге в отношении когнитивных процессов познания у здоровых носителей мутаций C282Y и/или H63D гена *HFE* [49]. Вероятно, наблюдаемая в нашем исследовании закономерность связана именно с подобным генетическим механизмом.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что действующие скрининговые, профилактические и диспансерные схемы, нацеленные на диагностику ЖДА, недостаточны с позиции предотвращения негативного вклада недостатка железа в формирование когнитивных функций, так как оценивают уровень содержания железа лишь с привязкой к патологическому снижению гемоглобина и эритроцитов. К подобному выводу чуть ранее пришел американский ученый М.К. Georgieff, многие заключения которого совпадают с интерпретациями результатов нашего исследования: «Учитывая глобальную распространенность дефицита железа и огромные социальные издержки нарушений развития на протяжении всей жизни, необходимы более совершенные методы для выявления риска неадекватных концентраций железа для развития мозга... до возникновения дисфункции и для мониторинга ее улучшения после диагностики и лечения. Существующая стратегия скрининга и лечения ЖДА не позволяет достичь этой цели по трем причинам. Во-первых, анемия является конечной стадией истощения запасов железа... Во-вторых, дефицит железа в мозге независимо от ЖДА отвечает за долговременный неврологический дефицит. Таким образом, начало лечения препаратами железа после появления ЖДА менее эффективно, чем профилактика... В-третьих, наиболее часто используемые в настоящее время индексы дефицита железа представляют собой популяционные статистические пороговые значения либо для гематологического статуса, либо для статуса железа, но не являются биоиндикаторами дефицита железа в мозге и дисфункции головного мозга у детей» [51].

Чем выше распределение объема эритроцитов (RDW-CV), тем хуже краткосрочная слухоречевая память и имеется тенденция к большему риску легких когнитивных нарушений по результатам тестирования, и тем хуже успеваемость по всем трем предметам. RDW традиционно используется в качестве вспомогательного маркера при многих разнообразных заболеваниях, протекающих, как правило, с разрушением и снижением продукции эритроцитов, в первую очередь это касается дифференциации различных форм анемий [52]. Но исследования с участием детей демонстрируют, что высокие значения распределения ширины эритроцитов ассоциируются не только с анемией, но и с дефицитом железа [53], в частности, в одном из крупных исследований было показано повышение показателя RDW при дефиците железа без анемии [54]. Кроме того, в последнее время этот показатель рас-

сматривают как маркер сердечно-сосудистой патологии, включая острые состояния и кардиохирургические постоперативные осложнения [52, 55, 56]. Предполагается, что одними из независимых механизмов данных связей с сердечно-сосудистой патологией являются окислительный стресс и воспаление, которые могут снижать выживаемость эритроцитов, что приводит к более смешанным популяциям эритроцитов в кровяном русле и отражается более высоким уровнем RDW [52, 57, 58].

Исследований, оценивающих связь RDW с психическими процессами, не проводилось. В нашей работе профиль связей распределения ширины эритроцитов с когнитивно-академическими факторами лишь в общем направлении совпадает с железом, полного совпадения профилей этих двух показателей нет: в частности, RDW сильнее связан с успеваемостью, а также с нейродинамическим когнитивным параметром памяти, но не с качественными когнитивными процессами. Поэтому если железо и опосредует эти связи, то лишь частично, тем более, как показало одно из ранних исследований, степень связанности дефицита железа и высокого показателя RDW не столь сильная, по крайней мере, чтобы использовать RDW как основной маркер дефицита железа и анемий [53]. Не исключено, что частично связь RDW с когнитивно-академическими факторами может быть опосредована анемиями и эритропениями. Остается открытым вопрос о том, стоят ли за установленными связями распределения ширины эритроцитов какие-то другие процессы, например окислительный стресс или хроническое воспаление, однако умеренная связь с успеваемостью предполагает больший временной отрезок данной связи. Таким образом, RDW-CV, вероятно, не оказывая самостоятельного влияния, аккумулирует частичные вклады в обозначенные когнитивно-академические связи других независимых факторов: уровня железа, длительных анемий, эритропений, хронического окислительно-воспалительного стресса и др. По этой причине данный показатель может быть полезен и должен дополнительно изучаться в аспекте связей с психическими параметрами. Также в отношении этого параметра установлено, что его пониженные показатели, в отличие от референсных и повышенных показателей, связаны с лучшей успеваемостью. Это ставит вопрос о том, насколько пониженный показатель RDW-CV в используемых методологических (стандартных) пределах является патологическим, если успеваемость у детей с пониженным уровнем RDW-CV лучше.

Наличие миопий слабо связано с лучшим вербально-логическим мышлением и очень слабо — с конструктивным праксисом, а также слабо коррелирует с лучшей успеваемостью по русскому языку, литературе и крайне слабо — с лучшей успеваемостью по математике.

В целом миопия — одна из самых актуальных проблем зрения, ее распространенность продолжает расти в глобальном масштабе, варьируя среди школьников от 11,6% в США и Австралии до 39% в странах Восточной Азии [59]. Российские данные по четырем регионам в 2000 г. среди 5-классников показали распространенность 19,7%, но сами авторы предполагали более высокую реальную распространенность [60]. За прошедший период в соответствии с мировыми тенденциями распространенность должна была увеличиться: в нашем исследовании она достигает уже 27,9%, что сопоставимо с данными о распространенности миопии у детей до 14 лет в Краснодарском крае в 2012 г. (27,5%) [61].

Установленные в нашем исследовании умеренные связи миопии с успеваемостью и слабые с вербально-

логическим мышлением имеют подтверждения в более ранних работах [62–64]. Результаты исследований показывают, что развитие миопии является следствием социально-личностных стилей, ассоциированных с лучшей успеваемостью и интеллектуальным развитием, в том числе генетически обусловленных: прежде всего объема времени на образование и приверженности свободному чтению [64, 65]. В пользу этого свидетельствует и профиль связей с успеваемостью: в наиболее объемном американском исследовании было показано, что с наличием миопии положительно связаны успеваемость по языку и чтению, но не по математике [65]. В нашем исследовании сила связи с русским языком и литературой также была выше, чем с математикой. Резюмируя, мы можем предположить, что наши результаты отразили более высокую заболеваемость детей миопиями в семьях с особым социокультурным и образовательным статусом, включающим большую нацеленность на образование, приверженность чтению, недостаток подвижной физической активности и пребывания на свежем воздухе. Интересно, что для астигматизма и гиперметропии получены большей частью противоположные тенденции или нулевые связи.

Среди второй группы факторов, связанных исключительно или преимущественно с успеваемостью (острота зрения, ИМТ, содержание гемоглобина), в первую очередь следует отметить ИМТ. Более низкий ИМТ в целом, равно как и ожирение, были значимо связаны с худшей успеваемостью, особенно по математике. Результаты нашего исследования практически полностью совпадают с результатами самого крупного из последних метаанализов, который показал связь между ИМТ и успеваемостью ($r = -0,111$; $p < 0,01$), тогда как в нашем исследовании корреляции для ИМТ колебались от $r = -0,137$ ($p < 0,001$) с математикой до $r = -0,089$ ($p = 0,005$) с русским языком [66]. Помимо нашего исследования, есть по крайней мере еще одна сопоставимая по масштабу исследования работа американских исследователей (выборка — 868 детей, возраст — 8–10 лет), в которой также показана отрицательная связь ИМТ с успеваемостью по математике [67]. Причиной такой связи могут быть связанные с избыточным весом социально-экономический статус семьи и когнитивные нарушения, прежде всего исполнительных функций, имеющих измененные структурные корреляты в мозге [67–69]. Что касается связи ИМТ с когнитивными функциями, результаты исследований не столь очевидны: помимо подтверждающих связи работ [70–72], имеются исследования, подобные нашему, которые не подтверждают такие связи [73–75]. Как это часто встречается с когнитивными исследованиями, причиной неоднозначности могут служить методологические различия. Анализ опубликованных работ по когнитивным связям ИМТ показывает, что устанавливают корреляции в тех исследованиях, где используется не широкая батарея тестов или общее когнитивное тестирование, а более детальный инструментальный изучения ограниченного количества функций: так, можно считать доказанным связь ожирения с дефицитом исполнительных функций [69, 72, 76]. Наша работа не принадлежала к числу подобных детализированных исследований одной функции.

Связь незначительного снижения остроты зрения с лучшей успеваемостью по всем предметам, как и в случаях с миопиями, вероятно, опосредована социально-средовыми условиями.

Наконец содержание гемоглобина показало положительную связь с успеваемостью по математике и русскому

языку на фоне очень слабой положительной связи с пониженным риском легких когнитивных нарушений. Связь с успеваемостью по математике была сильной относительно других факторов и самой сильной среди показателей крови и воспроизводилась для отклонений от нормы (т.е. анемий). Выявленное превалирование связей с успеваемостью над связями с когнитивными факторами предполагает большой вклад в этот результат (как и для всей второй группы факторов) социальной составляющей, которая независимо влияет на пролонгированный уровень гемоглобина и учебную деятельность. В этом отношении показательны различия в профиле связей между гемоглобином и железом. Показательно также, насколько эритропения более значимо влияет на когнитивные функции по сравнению с анемией.

Выявленная связь между правшеством и большим содержанием эритроцитов, а также меньшим их объемом — весьма неожиданная находка нашей работы, на данный момент не имеющая объяснения.

Сила всех выявленных значимых связей была слабой, что не позволяет выстроить эффективные многофакторные прогностические модели.

Ограничения исследования

Главным препятствием для формулирования прямых выводов о причинно-следственных отношениях выявленных связей является поперечный, а не продольный характер исследования. Поэтому даже самые, казалось бы, очевидные выводы, как уровень железа или изменения ЩЖ влияют на когнитивные функции, а не наоборот, формально остаются недоказанными. Основываясь на результатах других исследований, можно предположить причинно-следственные связи, например, для железа или ИМТ, но для некоторых факторов подобных наблюдений не проводилось. Особенно существенно это ограничение для связей соматических факторов с успеваемостью.

Родители не всех участников дали согласие на инвазивную процедуру взятия крови, и мы не можем исключить, что тем самым была нарушена релевантность выборки, так как теоретически отказавшиеся родители могли отличаться от согласившихся культурно-мировоззренческими установками, что, в свою очередь, может быть сопряжено с различающимся социально-экономическим или образовательным статусом данных семей.

Методологические нюансы исследования когнитивных функций, связанные с условием скоротечности тестирования, обуславливают их невысокую чувствительность относительно специализированного детализированного обследования отдельных функций.

Заключение

Результаты исследования, кроме выявления генеральных тенденций и закономерностей, подтверждения выявленных ранее взаимосвязей, открыли ряд ранее неизвестных фактов в области коррелятов когнитивного, академического и соматического функционирования. Также получены новые данные о распространенности среди 11-летних детей ряда актуальных офтальмологических и ортопедических состояний.

Проведенное исследование позволило выделить из широкого спектра соматических параметров такой

показатель, как содержание железа, — наиболее важный и влияющий на когнитивную деятельность и учебную успешность российских школьников 5-х классов. При этом данный вклад обеспечивается не только и не столько патологическим дефицитом железа, сколько его физиологическими уровнями, возможно, генетически детерминированными, особенно в спектре его высоких значений, которые показали связь с лучшим когнитивным функционированием. Это ставит вопрос о важности полноценного обеспечения ребенка железом с получаемым питанием и мониторинга его уровня, особенно в периоды наиболее активного формирования когнитивных функций — в раннем и дошкольном возрасте. Необходимо дальнейшее углубленное изучение показателей содержания железа, связанных с когнитивными характеристиками, для получения ориентированных на мозговое развитие норм содержания железа в крови у детей раннего и дошкольного возраста с последующим внедрением в педиатрическую практику системы контроля, мониторинга и лечебной коррекции нейроразличных отклонений содержания железа в крови у детей. Высокая вариабельность ширины эритроцитов слабо связана с более низким нейродинамическим компонентом когнитивных функций, который зависит от текущей работоспособности нервной системы, а также с более высоким риском легких когнитивных нарушений, но относительно сильнее связана с плохой успеваемостью по всем дисциплинам. Этот параметр, вероятно, не вносит независимый вклад в изучаемые связи, но может представлять интерес как маркер влияния на когнитивно-академическую деятельность комплекса факторов, сопровождающих изменения эритроцитов, и требует дальнейшего изучения.

Впервые установлена связь с худшими качественными когнитивными функциями кистозной трансформации ЦЖ, что может быть сопряжено с йододефицитными состояниями ЦЖ, лежащими в основе их узловых и далее кистозных трансформаций.

Наибольшее влияние на когнитивные процессы оказывает эритропения, но скорее всего это влияние действует ограниченно во времени, не нанося ущерб успеваемости. Предположительно нацеленность медицинских вмешательств на мониторинг и лечение эритропений преотвращает их потенциальный пролонгированный эффект на когнитивные функции и успеваемость.

Факторы, которые связаны исключительно или преимущественно с успеваемостью, ассоциированы в этих

связях с социальными составляющими и лишены самостоятельной роли: к ним относятся ИМТ и его отклонения от нормы, острота зрения и, возможно, содержание гемоглобина. Миопия является единственным патологическим состоянием, связанным с лучшими успеваемостью и отдельными когнитивными функциями, что может быть опосредовано образовательными и жизненными стилями.

Показана перспектива проведения других исследований аналогичного дизайна, которые включили бы ранее неизученные подобным образом соматические факторы: содержание белковых фракций, магния, цинка, фолиевой кислоты, витаминов группы В и других нейромикронутриентов, потенциально способных влиять на мозговое развитие.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Г.А. Каркашадзе — планирование исследования, методическая подготовка, проведение исследования, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации; Е.В. Кайтукова — организация и проведение исследования; Т.Ю. Гогберашвили — методическая подготовка, проведение исследования; Т.А. Константиноиди — проведение исследования; О.Б. Гордеева — анализ результатов; К.Е. Эффендиева — организация исследования; А.М. Газалиева — проведение исследования; М.А. Солошенко — статистическая обработка и анализ данных; С.Э. Кондратова — анализ результатов; Э.А. Абашидзе — проведение исследования; Г.В. Ревуненков — анализ результатов; Е.В. Комарова — подготовка публикации, М.И. Ивардава — подготовка публикации, О.М. Драпкина — методическая подготовка, Р.Н. Шепель — подготовка публикации; К.С. Междов — организация этапа исследования; Л.С. Намазова-Баранова — планирование и организация исследования, контроль его проведения, подготовка публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

427

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze G, Maslova O, Namazova-Baranova L. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ.)]
2. Alex AM, Buss C, Davis EP, et al. Genetic Influences on the Developing Young Brain and Risk for Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*. 2023;93(10):905–920. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.013>
3. Rees P, Callan C, Chadda K, et al. School-age outcomes of children after perinatal brain injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e001810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001810>
4. Bagrowski B. Perspectives for the application of neurogenetic research in programming Neurorehabilitation. *Mol Aspects Med*. 2023;91:101149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101149>
5. Ng R, Kalinousky A, Harris J. Epigenetics of cognition and behavior: insights from Mendelian disorders of epigenetic machinery. *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09482-0>
6. Zhang Y, Liu X, Wiggins KL, et al. Association of Mitochondrial DNA Copy Number with Brain MRI Markers and Cognitive Function: A Meta-analysis of Community-Based Cohorts. *Neurology*. 2023;100(18):e1930–e1943. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207157>
7. Yuan A, Halabicky O, Rao H, et al. Lifetime air pollution exposure, cognitive deficits, and brain imaging outcomes: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2023;96:69–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.03.006>

8. Guxens M, Lubczyńska MJ, Muetzel RL, et al. Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. *Biol Psychiatry*. 2018;84(4):295–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.016>
9. Prime H, Andrews K, Markwell A, et al. Positive Parenting and Early Childhood Cognition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2023;26(2):362–400. doi: <https://doi.org/10.1007/s10567-022-00423-2>
10. Lysons J, Jadvá V. The psychosocial outcomes of older parenthood in early to mid-childhood: a mini-review. *Hum Reprod*. 2023;38(6):1028–1035. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead070>
11. Guzzardi MA, La Rosa F, Iozzo P. Trust the gut: Outcomes of gut microbiota transplant in metabolic and cognitive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;149:105143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105143>
12. Chanpong A, Thapar N. Pediatric Neurogastroenterology and Motility: Moving Rapidly Into the Future. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(5):547–552. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003721>
13. Yoong SL, Lum M, Wolfenden L, et al. Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD013862. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013862.pub2>
14. Saavedra JM, Prentice AM. Nutrition in school-age children: a rationale for revisiting priorities. *Nutr Rev*. 2023;81(7):823–843. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac089>
15. DiGirolamo AM, Ochaeta L, Flores RMM. Early Childhood Nutrition and Cognitive Functioning in Childhood and Adolescence. *Food Nutr Bull*. 2020;41(1_suppl):S31–S40. doi: <https://doi.org/10.1177/0379572120907763>
16. Minogue J, Keogh S, Schlapbach LJ, et al. Long-term outcomes after paediatric sepsis: A narrative review. *Aust Crit Care*. 2023;S1036–7314(23)00057-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2023.04.002>
17. Hashiya M, Okubo Y, Kato T. Effects of Dexmedetomidine on Brain and Inflammatory Outcomes In Pediatric Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(6):1013–1020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.02.013>
18. Diaz-Decaro J, Myers E, Mucha J, et al. A systematic literature review on the humanistic burden of cytomegalovirus. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(5):739–750. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2191477>
19. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константииниди Т.А., и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник РАМН*. — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. [Karkashadze GA, Gogberashvili TYu, Konstantinidi TA, et al. A Single-Stage Population-Based Study of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):329–347. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>
20. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., и др. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 333–342. [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EV, et al. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(4):333–342. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>
21. Дубоносова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 451–459. [Dubonosova EYu, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence. *Pediatric Pharmacology*. 2021;18(6):451–459. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2297>
22. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. Cochran WG. *Sampling Techniques*. 3rd ed. N.Y.: Wiley Press; 1977.
24. Hemphill JF. Interpreting the magnitudes of correlation coefficients. *Am Psychol*. 2003;58(1):78–79. doi: <https://doi.org/10.1037/0003-066x.58.1.78>
25. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. *Dis Mon*. 2004;50(9):486–526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.08.001>
26. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):427–453. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.1.00882>
27. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):266–274. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000495>
28. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. *Dis Mon*. 2004;50(9):486–526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.08.001>
29. Ilyés I. [Current questions of thyroid diseases in childhood]. [Article in Hungarian]. *Orv Hetil*. 2011;152(16):617–627. doi: <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29088>
30. Hong HS, Lee EH, Jeong SH, et al. Ultrasonography of various thyroid diseases in children and adolescents: a pictorial essay. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):419–429. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.419>
31. Moschos E, Mentzel H-J. Ultrasound findings of the thyroid gland in children and adolescents. *J Ultrasound*. 2023;26(1):211–221. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00660-9>
32. Gozzelino R. The Pathophysiology of Heme in the Brain. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(2):174–184. doi: <https://doi.org/10.2174/1567205012666150921103304>
33. Nnah IC, Wessling-Resnick M. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):129. doi: <https://doi.org/10.3390/ph11040129>
34. Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(3):126. doi: <https://doi.org/10.3390/ph12030126>
35. Chen Z, Yang H, Wang D, et al. Effect of Oral Iron Supplementation on Cognitive Function among Children and Adolescents in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(24):5332. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14245332>
36. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006;64(5Pt2):S34–S43. doi: <https://doi.org/10.1301/nr.2006.may.S34-S43>
37. Valerio LG. Mammalian iron metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2007;17(9):497–517. doi: <https://doi.org/10.1080/15376510701556690>
38. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res*. 2004;77(5):681–689. doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.20207>
39. Beard J. Recent Evidence from Human and Animal Studies Regarding Iron Status and Infant Development. *J Nutr*. 2007;137(2):524S–530S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.524S>
40. Deinard AS, List A, Lindgren B, et al. Cognitive deficits in iron-deficient and iron-deficient anemic children. *J Pediatr*. 1986;108(5Pt1):681–689. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)81041-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)81041-1)
41. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00585>
42. Blanton CA, Green MW, Kretsch MJ. Body iron is associated with cognitive executive planning function in college women. *Br J Nutr*. 2013;109(5):906–913. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512002620>

43. Soemantri AG, Pollitt E, Kim I. Iron deficiency anemia and educational achievement. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(6):1221–1228. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.6.1221>
44. Blanton C. Improvements in iron status and cognitive function in young women consuming beef or non-beef lunches. *Nutrients.* 2013;6(1):90–110. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6010090>
45. Samson KLI, Fischer JAJ, Roche ML. Iron Status, Anemia, and Iron Interventions and Their Associations with Cognitive and Academic Performance in Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;14(1):224. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14010224>
46. Agrawal S, Berggren KL, Marks E, et al. Impact of high iron intake on cognition and neurodegeneration in humans and in animal models: A systematic review. *Nutr Rev.* 2017;75(6):456–470. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux015>
47. Lam P, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E, et al. Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: The Rancho Bernardo study. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(1):22–27. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02982160>
48. Schiepers OJG, van Boxtel MPJ, de Groot RHM, et al. Serum iron parameters, HFE C282Y genotype, and cognitive performance in older adults: results from the FACIT study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(12):1312–1321. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq149>
49. Kalpouzou G, Mangialasche F, Falahati F, et al. Contributions of HFE polymorphisms to brain and blood iron load, and their links to cognitive and motor function in healthy adults. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021;41(3):393–404. doi: <https://doi.org/10.1002/npr.2.12197>
50. Bartzokis G, Lu PH, Tingus K, et al. Gender and iron genes may modify associations between brain iron and memory in healthy aging. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(7):1375–1384. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2011.22>
51. Georgieff MK. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155846>
52. Isik T, Kurt M, Ayhan E, et al. The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):143–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.017>
53. Akkermans MD, Uijterschout L, Vloemans J, et al. Red Blood Cell Distribution Width and the Platelet Count in Iron-deficient Children Aged 0.5–3 Years. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(8):624–632. doi: <https://doi.org/10.3109/08880018.2015.1085935>
54. Zhan JY, Zheng SS, Dong WW, et al. [Predictive values of routine blood test results for iron deficiency in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58(3):201–205. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.008>
55. Polat V, Iscan S, Etlı M, et al. Red cell distribution width as a prognostic indicator in pediatric heart disease and after surgery. *Biomed Res Int.* 2014;2014:681679. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/681679>
56. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, et al. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(2):128–131. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029613490827>
57. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(2):113–116. doi: <https://doi.org/10.1097/00062752-200003000-00007>
58. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011–1023. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>
59. Singh H, Singh H, Latief U, et al. Myopia, its prevalence, current therapeutic strategy and recent developments: A Review. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(8):2788–2799. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2415_21
60. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России // *Офтальмология.* — 2018. — Т. 15. — № 3. — С. 348–353. [Proskurina OV, Markova EYu, Brzheskij VV, et al. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia.* 2018;15(3):348–353. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
61. Басинская Л.А., Комаровских Е.Н., Сахнов С.Н., и др. Распространенность и заболеваемость миопией в Краснодарском крае // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2015. — Т. 153. — № 4. — С. 27–30. [Basinskaya LA, Komarovskikh EN, Sakhnov SN. The Prevalence and Incidence of Myopia in Krasnodar Region. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015;4(153):27–30. (In Russ.)]
62. Young FA, Leary GA, Baldwin WR, et al. Refractive errors, reading performance, and school achievement among Eskimo children. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1970;47(5):384–390. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-197005000-00007>
63. Ashton GC. Nearwork, school achievement and myopia. *J Biosoc Sci.* 1985;17(2):223–233. doi: <https://doi.org/10.1017/s0021932000015686>
64. Teasdale TW, Fuchs J, Goldschmidt E. Degree of myopia in relation to intelligence and educational level. *Lancet.* 1988;2(8642):1351–1354. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)90880-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90880-x)
65. Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, et al. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(12):3633–3640.
66. He J, Chen X, Fan X, et al. Is there a relationship between body mass index and academic achievement? A meta-analysis. *Public Health.* 2019;167:111–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.11.002>
67. Bleiweiss-Sande R, Chui K, Wright C, et al. Associations between Food Group Intake, Cognition, and Academic Achievement in Elementary Schoolchildren. *Nutrients.* 2019;11(11):2722. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112722>
68. Gray JC, Schvey NA, Tanofsky-Kraff M. Demographic, psychological, behavioral, and cognitive correlates of BMI in youth: Findings from the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. *Psychol Med.* 2020;50(9):1539–1547. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291719001545>
69. Ronan L, Alexander-Bloch A, Fletcher PC. Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cereb Cortex.* 2020;30(4):2519–2528. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz257>
70. Altschul DM, Wraw C, Gale CR, et al. How youth cognitive and sociodemographic factors relate to the development of overweight and obesity in the UK and the USA: a prospective cross-cohort study of the National Child Development Study and National Longitudinal Study of Youth 1979. *BMJ Open.* 2019;9(12):e033011. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033011>
71. Mattey-Mora PP, Nelson EJ. Sleep Disturbances, Obesity, and Cognitive Function in Childhood: A Mediation Analysis. *Curr Dev Nutr.* 2021;5(10):nzab119. doi: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab119>
72. Laurent JS, Watts R, Adise S, et al. Associations Among Body Mass Index, Cortical Thickness, and Executive Function in Children. *JAMA Pediatr.* 2020;174(2):170–177. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4708>
73. Veldwijk J, Scholtens S, Hornstra G, et al. Body mass index and cognitive ability of young children. *Obes Facts.* 2011;4(4):264–269. doi: <https://doi.org/10.1159/000331015>
74. Anderson YC, Kirkpatrick K, Dolan GMS, et al. Do changes in weight status affect cognitive function in children and adolescents with obesity? A secondary analysis of a clinical trial. *BMJ Open.* 2019;9(2):e021586. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021586>
75. Banjevic B, Aleksic D, Aleksic Veljkovic A, et al. Differences between Healthy-Weight and Overweight Serbian Preschool Children in Motor and Cognitive Abilities. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11325. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811325>
76. Syan SK, Owens MM, Goodman B, et al. Deficits in executive function and suppression of default mode network in obesity. *Neuroimage Clin.* 2019;24:102015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102015>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [*George A. Karkashadze*, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10c1 Fotievoy str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: karkga@mail.ru, SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [*Elena V. Kaitukova*, MD, PhD]; e-mail: sunrise_ok@mail.ru, SPIN-код: 1272-7036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Гогберашвили Тинатин Юзовна, к.психол.н. [*Tinatina Y. Gogberashvili*, PhD of Psychological Sciences]; e-mail: tinatina2004@mail.ru, SPIN-код: 5723-4805, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Константиниди Татьяна Анатольевна, к.м.н. [*Tatiana A. Konstantinidi*, MD, PhD]; e-mail: tkonstantinidi@list.ru, SPIN-код: 7971-2040

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD]; e-mail: obr@yandex.ru, SPIN-код: 2562-7725, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Газалиева Айшат Микаиловна, к.м.н. [*Aishat M. Gazalieva*, MD, PhD]; e-mail: a.m.gazalieva@gmail.com, SPIN-код: 5540-7933, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0293-1771>

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [*Margarita A. Soloshenko*, MD, PhD]; e-mail: margosoloshenko@mail.ru, SPIN-код: 2954-9873, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

Кондратова Светлана Эдуардовна [*Svetlana E. Kondratova*]; e-mail: svetlana26.03@mail.ru, SPIN-код: 9095-2169, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6522-5310>

Абашидзе Эка Амирановна, к.м.н. [*Eka A. Abashidze*, MD, PhD]; e-mail: 2803abashidze@mail.ru, SPIN-код: 6471-9838, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-894X>

Ревуненков Григорий Валериевич, к.м.н. [*Grigory V. Revunenko*, MD, PhD]; e-mail: rgv07@mail.ru, SPIN-код: 9754-3642, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

Комарова Елена Владимировна, д.м.н. [*Elena V. Komarova*, MD, PhD]; e-mail: dr.klv@rambler.ru, SPIN-код: 2581-8021, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н. [*Marika I. Ivardava*, MD, PhD]; e-mail: makussa@mail.ru, eLibrary SPIN: 4865-4688, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Oksana M. Drapkina*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, SPIN-код: 4456-1297, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Шепель Руслан Николаевич, к.м.н., [*Ruslan N. Shepel*, MD, PhD]; e-mail: r.n.shepel@mail.ru, SPIN-код: 3115-0515, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8984-9056>

Межидов Казбек Султанович, к.м.н. [*Kazbek S. Mezhidov*, MD, PhD]; e-mail: kmezhidov@mail.ru, SPIN-код: 6906-6680, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-6286>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Leyla S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com, SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.И. Рыкунова^{1,3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1,2},
Н.В. Журкова^{1,3}, Г.А. Каркашадзе¹, Е.Ю. Захарова³,
А.И. Фирумянц^{1,4}, А.Н. Сурков^{1,2}

¹Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга

Обоснование. Мукополисахаридозы — заболевания из группы лизосомных болезней накопления, имеющие прогрессирующее течение. Поражение центральной нервной системы является одним из основных факторов развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений.

Цель исследования — оценка структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов. **Методы.** В исследование было включено 136 детей в возрасте от 11 мес до 17 лет. 81 пациент с различными типами мукополисахаридозов: МПС I — 15 человек, МПС II — 37, МПС IIIA — 10, МПС IIIB — 4, МПС IIIC — 2, МПС IVA — 6, VI — 7 человек. Группа контроля включала 56 детей без неврологических, психиатрических и тяжелых соматических заболеваний.

Результаты. Для мукополисахаридозов I, II, III и VI типов наиболее характерными структурными изменениями на магнитно-резонансной томографии головного мозга являются поражения белого вещества, преимущественно локализованные перивентрикулярно: расширения периваскулярных пространств (70%), атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа, (31%), вентрикуломегалия (6,2%), стенозы шейного отдела позвоночника (64%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. **Заключение.** Результаты анализа полученных данных позволили выявить макроструктурную специфику нарушений головного мозга и шейного отдела позвоночника при различных типах мукополисахаридозов, а также их прогностическую значимость.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, магнитно-резонансная томография, головной мозг, гидроцефалия, гиперостоз

Для цитирования: Рыкунова А.И., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Каркашадзе Г.А., Захарова Е.Ю., Фирумянц А.И., Сурков А.Н. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. *Вестник РАМН.* 2023;78(5):431–440. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>

431

Обоснование

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких наследственных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления [1].

Поражение головного мозга при различных типах МПС обусловлено отложением гликозаминогликанов в клетках головного мозга и прилежащих структур: перикарионах нейронов, астроглии, олигодендроглии, частично миелинизированных аксонах и дендритах, сером и белом веществе, сосудах, оболочках [2, 3]. Отложение гликозаминогликанов вызывает также нейровоспаление, окислительный стресс, вторичное накопление ганглиозидов и других субстратов, нарушение нейротрансмиссии, что приводит к нейродегенерации и глиозу [2, 3]. Накопление гликозаминогликанов происходит также в эндотелиальных клетках и перицитах, что влияет на функционирование гематоэнцефалического барьера [4]. Глиоз относится к типичным изменениям ткани мозга при МПС [6–8]. Следует отметить, что признаки общего воспаления в головном мозге, включая активацию астроцитов, микроглии и продукции цитокинов, обнаружены у больных с МПС уже в раннем возрасте [9].

Первые нейрорадиологические исследования при МПС были проведены с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в середине 1980-х годов. У двух пациентов с синдромом Гурлер были описаны снижение контрастности между серым и белым веществом, недостаточная миелинизация, усиление сигнала перивентрикулярно в белом веществе, увеличение желудочков и кортикальных борозд [10–12]. С 2007 г. появились первые количественные оценки изображений с помощью дополнительных усовершенствованных компьютеризированных программ.

Изменение интенсивности сигнала в белом веществе головного мозга — один из частых МРТ-признаков, выявляемых у пациентов с МПС I, II и III типов [13], реже — при МПС VI и крайне редко — при МПС IVA [14–16]. Такие изменения могут носить как очаговый, так и диффузный характер и в основном локализованы в перивентрикулярных областях [13, 17, 18]. С возрастом интенсивность очаговых изменений усиливается, что описано у пациентов с МПС II типа, отмечается связь данных изменений с когнитивными нарушениями [19, 20].

В результате отложения гликозаминогликанов вокруг сосудов головного мозга происходит расширение периваскулярных пространств (ПВП) Вихрова–Робина [4, 19, 21]. Кистозные расширения ПВП образуются в большинстве отделов мозга, но наиболее часто встречаются перивентрикулярно, далее в мозолистом теле, базальных ганглиях, в подкорковом белом веществе, в таламусе, стволе головного мозга [22, 23].

Атрофии головного мозга также часто выявляются при различных типах МПС [24] — в основном при МПС II [24, 25] и МПС IIIВ [23, 24], реже — при МПС I [24], МПС IIIА [26], МПС IIIД [26], МПС VI [24]. В качестве наиболее очевидных причин атрофий определяются нейрональная гибель и глиоз [23]. Атрофии, как правило, имеют распространённый и симметричный характер, охватывая преимущественно большие полушария головного мозга, но в некоторых случаях они бывают и асимметричными [25]. Помимо атрофий больших полушарий при МПС также описаны атрофии мозолистого тела и мозжечка [23, 27].

Сообщающаяся гидроцефалия, вентрикуломегалия и расширение субарахноидальных пространств описаны при МПС I и II типов [22, 24, 25], несколько реже — при МПС III и VI типов [23]. Патогенез и влияние на заболвание вентрикуломегалии и расширения желудочков остаются неуточненными [28].

У пациентов с МПС выявляются расширения ликворных пространств задней черепной ямки [29]: при МПС II — 87%; МПС IIIА — 67%; МПС I — 54% случаев, реже при МПС VI — 33% и при МПС IV — 10% [24, 29]. Чаще всего расширения ликворных пространств задней черепной ямки диагностируются у пациентов с тяжёлыми неврологическими проявлениями [29].

Неврологические отклонения у пациентов с МПС могут быть обусловлены также аномалиями со стороны костной системы — стенозом шейного отдела позвоночника с признаками компрессионной миелопатии или без нее. Чаще всего он встречается при МПС IV, VI и I типов [19, 24, 29]. Основной локализацией стеноза шейного отдела позвоночника является атлантооципитальное сочленение (краниоцервикальный переход) [30]. Компрессия шейных сегментов спинного мозга приводит к тяжёлым клиническим проявлениям, таким как нарушения чувствительности и парезы, расстройства тазовых функций, апноэ и дыхательная недостаточность [30]. Данные изменения в сочетании с особенностями строения верхних дыхательных путей могут приводить к высокой летальности при проведении интубации [29]. У пациентов с МПС часто встречаются утолщение губчатого слоя черепа, макроцефалия [29], описаны единичные случаи синингомиелии, измененного сигнала в боковых канатиках шейных сегментов спинного мозга, а также гемиатрофии спинного мозга [31].

При МПС I описано большинство структурных изменений, характерных для МПС [32], помимо этого выявляются относительно невысокие частоты гидроцефалии (17,9%) и компрессии шейного отдела спинного мозга (20,9%) [32]. Количественное исследование показало значительные изменения объемов серого вещества коры и подкорковых ядер, белого вещества, мозолистого тела, желудочков и сосудистого сплетения при нейропатических формах МПС I по сравнению с данными МРТ здоровых детей [32]. Возрастные различия наблюдались как при тяжёлых формах МПС I с поражением центральной нервной системы (ЦНС), так и при мягких фенотипах, но наиболее выраженными изменения были при нейропатических

432

A.V. Rykunova¹, N.D. Vashakmadze^{1, 2}, N.V. Zhurkova^{1, 3}, G.A. Karkashadze¹, E.Yu. Zakharova³, A.I. Firumyants^{1, 4}, A.N. Surkov^{1, 2}

¹Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain

Background. Mucopolysaccharidoses are diseases from the group of lysosomal storage diseases that have a progressive course. CNS damage is one of the main factors in the development of severe, life-threatening complications. **Aims** — assessment of structural changes in the brain and bones of the head and neck in patients with various types of mucopolysaccharidoses. **Methods.** The research included 136 children aged from 11 months to 17 years, 81 patients of which showed various types of mucopolysaccharidoses: MPS I — 15 people, MPS II — 37, MPS III A — 10, MPS III B — 4, MPS III C — 2, MPS IV A — 6, VI — 7 people. The control group included 56 children without neurological, psychiatric and severe somatic illnesses. **Results.** For mucopolysaccharidoses types I, II, III and VI, the most characteristic structural changes on the brain MRI were white matter lesions, mainly periventricular: expansion of the perivascular spaces (70%), atrophy of the cerebral hemispheres (42%), hippocampus, (31%), ventriculomegaly (6.2%), stenosis of the cervical spine (64%), hydrocephalus, expansion of the cerebrospinal fluid spaces of the posterior cranial fossa, arachnoid cysts. **Conclusions.** The results of the obtained data analysis made it possible to identify the macrostructural specifics of the brain disorders and cervical spine in various types of MPS, as well as their prognostic significance.

Keywords: mucopolysaccharidosis, magnetic resonance imaging scan, brain, hydrocephalus, hyperostosis

For citation: Rykunova AV, Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Karkashadze GA, Zakharova EYu, Firumyants AI, Surkov AN. Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):431–440. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>

формах (синдром Гурлер), особенно поражении серого вещества коры головного мозга [32].

При МПС II структурные изменения включают: изменения белого вещества головного мозга — 97% случаев, увеличение периваскулярных пространств — 89, увеличение субарахноидального пространства — 83, дилатация III желудочка — 100, аномалии турецкого седла — 80, краниальный гиперостоз — 19, увеличенная цистерна magna — 39–60, стеноз шейного отдела позвоночника — 43–46% [19, 32].

При МПС III происходит накопление гепарансульфата, что приводит к тяжелому поражению ЦНС [1, 2]. У пациентов с МПС типа IIIA отмечаются атрофия головного мозга, изменения в белом веществе и расширение ПВП [24]. При МПС IIIB описаны атрофия коры больших полушарий, увеличение желудочков, гиперостоз и атрофия мозолистого тела, вовлечение в патологический процесс базальных ганглиев, изменения мозжечка и расширение венозных синусов у одного пациента [23].

При МПС IVA наиболее часто выявляется стеноз шейного отдела позвоночника [33]. Однако в редких случаях при данном заболевании описаны изменение белого вещества и арахноидальные кисты [33].

При МПС VI наиболее часто диагностируются расширение ПВП, поражения белого вещества головного мозга [14], истончение коры мозжечка, стеноз шейного отдела позвоночника, вентрикуломегалия [34]. Стеноз шейного отдела позвоночника встречается у 75% пациентов с МПС VI [14, 34].

Следует отметить, что проведенные ранее исследования описывают характер изменений данных МРТ головного мозга малых групп пациентов, часть из них проведена в начале 2000-х годов, когда технические возможности метода были существенно ограничены.

В связи с редкостью данной группы заболеваний, развитием технологий, способствующих более точной визуализации изменений головного мозга и шейного отдела позвоночника, а также разработкой новых методов патогенетической терапии возникла необходимость более углубленного изучения структурных изменений головного мозга у пациентов с различными типами МПС, а также выявления нарушений, которые прогностически наиболее неблагоприятны и могут свидетельствовать о возможном тяжелом поражении ЦНС. Группа пациентов с МПС, которые были включены нами в исследование, — одна из самых больших в Российской Федерации и одна из значимых в мире, что дает возможность более углубленно изучить структурные изменения головного мозга и костных структур головы и шеи при различных типах МПС.

Цель исследования — оценка структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами МПС.

Дизайн исследования

Всем пациентам с различными типами МПС, диагнозом которым был установлен на основании данных клинической картины и лабораторного обследования, проводились оценка данных МРТ головного мозга и сопоставление полученных результатов с данными клинической картины.

Критерии соответствия

Диагноз МПС устанавливался на основании клинического осмотра, данных инструментальных и лабораторных исследований, энзимодиагностики — определения активности лизосомных ферментов в высушенных пятнах

крови, количественного определения гликозаминогликанов в моче, результатов молекулярно-генетических исследований на базе ФКБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова (патогенные варианты в генах *IDS*, *ARSB*, *GALNS*, *IDUA*, *HGSNAT*, *SGSH*, *NAGLU*).

Условия проведения

Исследование проводилось в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. Б.В. Петровского Минобрнауки России (директор — академик РАН К.В. Котенко). Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза осуществлялось в ФГБНУ МГНЦ им. Н.И. Бочкова Минобрнауки России (директор — академик РАН С.И. Куцев).

Методы регистрации исходов

В качестве визуализации структурных изменений головного мозга применялась МРТ головного мозга на сканерах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла производителя GE (GE Healthcare, Wisconsin, US) в стандартных импульсных последовательностях T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-изображения, а также: 1) T1-взвешенные градиентные 3D-импульсные последовательности с толщиной среза до 1,2 мм (аксиальная плоскость сканирования, NEX = 1, время сканирования ~5 мин) для проведения корковой морфометрии; 2) диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) или МРТ-трактография для визуализации проводящих путей и их оценки при различных состояниях (аксиальная плоскость сканирования, 32 диффузионных направления, $b = 1000$ с/мм²).

Сравнительную оценку структур головного мозга и костных образований головы и шеи проводили методом регистрации наличия патологических коррелятов при обзорной оценке МРТ-изображений. К данным изменениям были отнесены: дисплазия коры головного мозга, атрофия коры больших полушарий мозга, атрофия гиппокампа, атрофия зрительных нервов, выраженность и локализация очаговых изменений, гидроцефалия, размеры и степень увеличения желудочков, степень расширения ПВП Вирхова–Роберта, арахноидальные кисты, гипоплазия червя мозжечка, стеноз шейного отдела позвоночника, дисплазия клиновидной кости, гиперостоз костей черепа.

Формирование базы пациентов с различными типами МПС было поэтапно проведено с помощью стандартного программного обеспечения Microsoft Office Excel, Microsoft 2023.

Этическая экспертиза

Экспертиза была проведена этическим комитетом в рамках Ученого совета ФГБНУ «МГНЦ», протокол заседания № 9 от 28 ноября 2016 г., приказ № 64-ВД от 21 декабря 2016 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Статистический анализ был выполнен с использованием R, версия 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха Median (IQR). Сравнение количественных признаков независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения двух групп) или критерия Краскела–Уоллиса (три группы)

и более). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). False discovery rate (FDR) был рассчитан для корректировки множественной проверки гипотез, и на результаты FDR следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более двух групп. Различия $p < 0,05$ учитывались как статистически значимые.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 137 детей в возрасте от 11 мес до 17 лет. 81 пациент с различными типами МПС: МПС I — 15 человек, МПС II — 37, МПС IIIA — 10, МПС IIIB — 4, МПС IIIC — 2, МПС IVA — 6, VI — 7 человек. Группа контроля включала 56 детей без неврологических, психиатрических и тяжелых соматических заболеваний.

От родителей или законных представителей всех пациентов, а также от самих детей старше 15 лет получено письменное согласие на участие в исследовании, проведение различных обследований и обработку персональных данных.

434

Основные результаты исследования

Структурные изменения, выявленные у пациентов с различными типами МПС, представлены в табл. 1.

Сравнительная характеристика структурных изменений головного мозга у пациентов с различными типами МПС приведена на рис. 1.

Наиболее частыми патологическими структурными изменениями практически при всех типах МПС являют-

ся очаговые изменения головного мозга. У большинства пациентов с МПС I, II, IIIA, IIIB и VI типов структурные изменения были сходны и представлены: расширением желудочков и стенозом шейного отдела позвоночника — у 45–80%; расширением периваскулярных пространств — у 40–92%; атрофиями больших полушарий или гиппокампа — у 20–60% пациентов. При МПС IVA типа отмечаются другая структура изменений: на фоне частых стенозов шейного отдела позвоночника очаговые изменения и расширение периваскулярных пространств выявлены лишь в единичных случаях.

Очаговые изменения представляют собой разнокалиберные участки гиперинтенсивного сигнала на T2- и FLAIR-взвешенных изображениях и гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ. Данные изменения диагностированы у 62 (77%) из 81 пациента с МПС различных типов. Во всех случаях очаговые изменения были локализованы в больших полушариях мозга (рис. 2).

Очаговые изменения в большинстве случаев были локализованы перивентрикулярно (96,7%), глубинно в белом веществе и субкортикально — в 34,5%. Кортикальный уровень выявлялся крайне редко — лишь в 2 случаях из 62. Вовлечение в процесс глубинных и/или подкорковых зон белого вещества свидетельствует о расширении патологического процесса, лежащего в основе очаговых изменений. Наиболее часто субкортикальный уровень вовлекается в очаговые изменения у пациентов с МПС II. Очаговые изменения у детей с МПС IIIA отмечались в 90% случаев, более часто, чем при других типах МПС. Однако субкортикальный уровень поражения при МПС IIIA выявлялся реже — в 11% случаев, чем при МПС II и I типов (47 и 30% соответственно). Расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина

Таблица 1. Структурные изменения головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами МПС

Структурные изменения	Тип МПС, %							p-value ²	q-value ³
	I (N = 15) ¹	II (N = 37) ¹	IIIA (N = 10) ¹	IIIB (N = 4) ¹	IIIC (N = 2) ¹	IVA (N = 6) ¹	VI (N = 7) ¹		
Атрофия коры больших полушарий	20	43	90	75	0	0	43	< 0,001	0,003
Атрофия гиппокампа	33	27	60	50	0	0	29	0,201	0,369
Атрофия зрительного нерва	0	14	20	0	0	0	0	0,547	0,684
Очаговые изменения	73	86	90	75	100	17	57	0,006	0,015
Гидроцефалия	13	5,4	0	0	0	0	14	0,699	0,806
Расширение желудочков	47	51	80	75	50	0	43	0,053	0,196
Асимметрия желудочков	13	19	40	25	0	0	0	0,366	0,504
Расширение периваскулярных пространств	60	91,9	40	75	50	17	71	<0,001	0,003
Арахноидальная киста	20	0	0	0	0	0	29	0,023	0,044
Гипоплазия червя мозжечка	6,7	11	10	0	0	0	0	> 0,999	> 0,999
Аномалии задней черепной ямки	6,7	27	0	0	0	33	14	0,306	0,438
Стеноз шейного отдела позвоночника	73	68	10	50	50	100	86	0,002	0,006
Дисплазия клиновидной кости	40	35	20	25	0	17	29	0,902	0,992
Гиперостоз костей черепа	6,7	14	50	50	0	0	0	0,031	0,056

¹ n / N (%).

² Fisher's Exact Test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

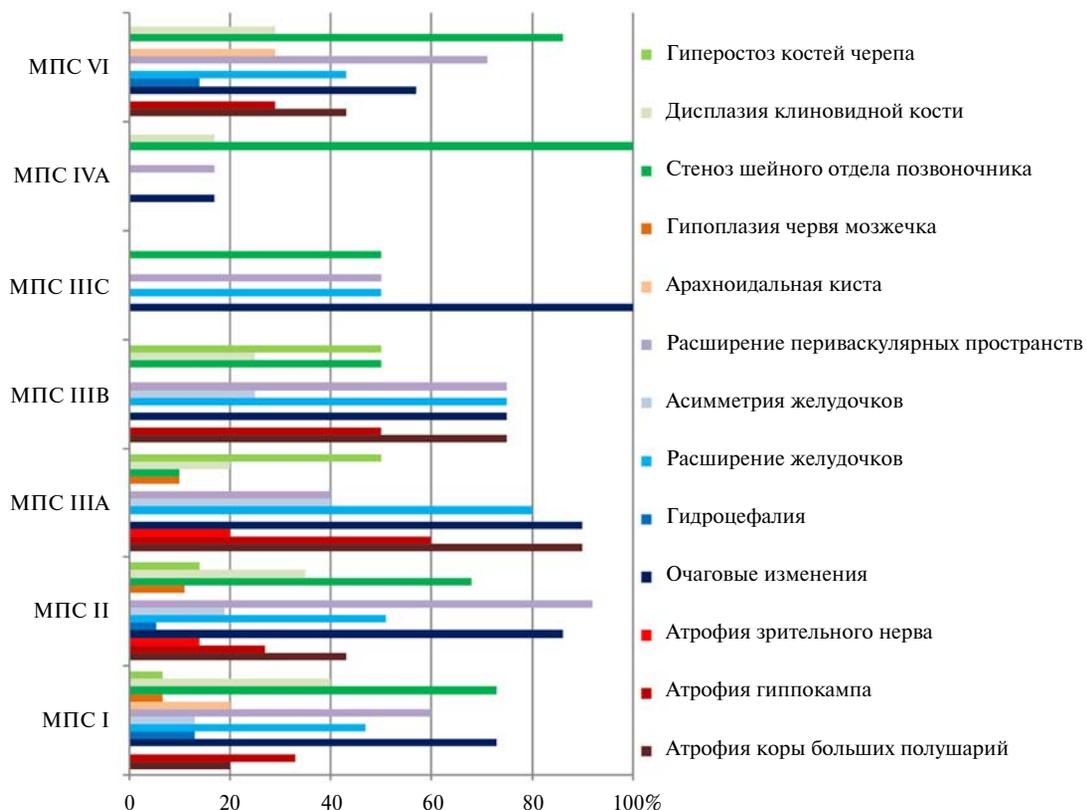


Рис. 1. Сравнительная характеристика структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

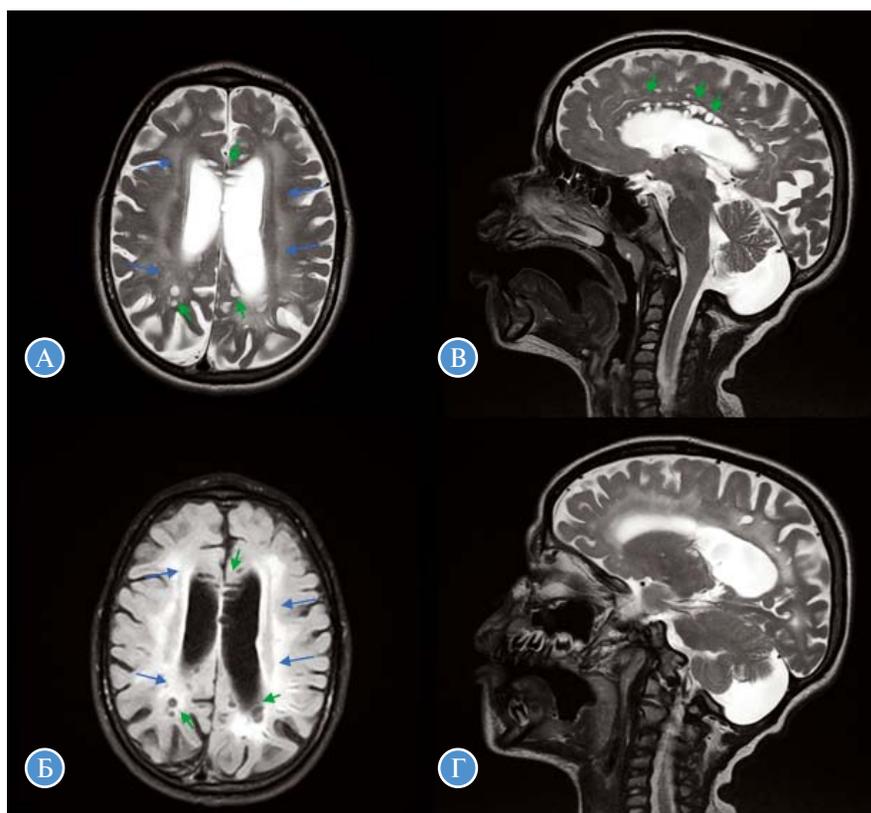


Рис. 2. Очаговые изменения белого вещества и расширение периваскулярных пространств. На аксиальных изображениях в режиме T2-ВИ (А) и FLAIR (Б) и сагиттальных изображениях в режиме T2-ВИ (В, Г) — поражение белого вещества больших полушарий в виде зон гиперинтенсивного сигнала (синие стрелки), расширение периваскулярных пространств (короткие зеленые стрелки) в пери- и интракаллезных отделах, в перивентрикулярном белом веществе

Источник: собственные данные авторов.

Таблица 2. Выраженность расширения периваскулярных пространств при мукополисахаридозах

Выраженность расширения периваскулярных пространств	Тип мукополисахаридоза, число пациентов (% от общего числа в группе)				
	I (N = 9) ¹	II ² (N = 34) ¹	IIIА (N = 4) ¹	IIIВ (N = 3)	VI (N = 5)
Минимальная	7/9 (77,8)	5/34 (14,8)	2/4 (50)	1/3 (33,3)	3/5 (60)
Умеренная и высокая	2/9 (22,2)	29/34 (85,2)	2/4 (50)	2/3 (66,7)	2/5 (40)
Всего	100	100	100	100	100

¹ *p*-values: I vs. II — < 0,001; IIIА vs. II — 0,147.

² Fisher's exact test.

(см. рис. 2) отмечалось у 70% детей с МПС (табл. 2). Наиболее часто данные изменения встречались у пациентов с МПС II (91,9%), реже — с МПС VI (71%) и I (60%) типов и с МПС IIIА (40%) и МПС IV (17%) типов (*p* < 0,001). При МПС II типа преобладают умеренные и высоковыраженные расширения, при МПС I типа — минимально выраженные (*p* < 0,001) (рис. 3).

Расширение желудочков отмечалось в 51% случаев. Наиболее часто данные изменения были выявлены при МПС IIIА типа (80%) и при МПС IIIВ (75%), МПС II (51%), МПС I (47%), МПС VI (43%) и отсутствовали при МПС IV типа (*p* < 0,05), при этом асимметрия желудочков отмечалась в 50% случаев у пациентов с МПС IIIА, в 36,8% — с МПС II типа, в 14,3% — с МПС I типа.

Атрофии больших полушарий отмечались у 42% детей с различными типами МПС: МПС IIIА типа — 90% случаев, МПС IIIВ — 75%, МПС II — 43%, МПС VI — 43%, МПС I — 20% и отсутствовали при МПС IV типа (*p* < 0,001). При атрофии больших полушарий расширение желудочков диагностировано в большинстве случаев — 79,4%. Известно, что атрофии больших полушарий и расширение желудочков могут быть взаимосвязанными процессами, когда расширение желудочков происходит вторично за счет отсутствия роста мозговой ткани.

Атрофии гиппокампа отмечались у 31% пациентов, за исключением одного случая их локализация была двусторонней. При этом атрофия гиппокампа не всегда сочеталась с атрофией больших полушарий, в 28% она развивалась изолированно. Часто атрофия гиппокампа выявлялась в сочетании с атрофией больших полуша-

рий: расширение желудочков отмечалось в 24 случаях из 25 атрофий гиппокампа (т.е. в 96% случаев против 79% при атрофиях больших полушарий). Атрофии гиппокампа чаще отмечались при МПС IIIА и IIIВ типов (60 и 40% соответственно) и реже — при МПС I, VI, II типов (33; 29; 27% соответственно), отсутствуя при МПС IVА типа.

Таким образом, атрофии гиппокампа, больших полушарий и расширение желудочков представляют связанные между собой процессы и одинаково представлены среди различных типов МПС, преобладая при МПС IIIА и IIIВ типов. Часто атрофии гиппокампа сочетаются с расширением желудочков и могут развиваться без сопутствующей атрофии больших полушарий.

Расширение ликворных пространств задней черепной ямки отмечалось у 17,3% детей с МПС (у 33% детей — с МПС IVА типа; 27% детей — с МПС II типа; 14% детей — с МПС VI типа; всего — у 6,7% детей с МПС I типа) и не регистрировалась при МПС III типа. Результаты схожи с представленной ниже структурой стенозов шейного отдела позвоночника, поэтому можно предположить, что расширение ликворных пространств задней черепной ямки связано с костными изменениями.

Атрофии зрительных нервов отмечались у 8,6% пациентов с различными типами МПС, из них: МПС IIIА — в 20% случаев, МПС II — в 14%. Большинство случаев атрофии зрительных нервов сочеталось с атрофией больших полушарий (71,4%) и дисплазией клиновидной кости (57,1%), которая располагается в хиазм-селлярной области рядом со зрительными нервами.

436

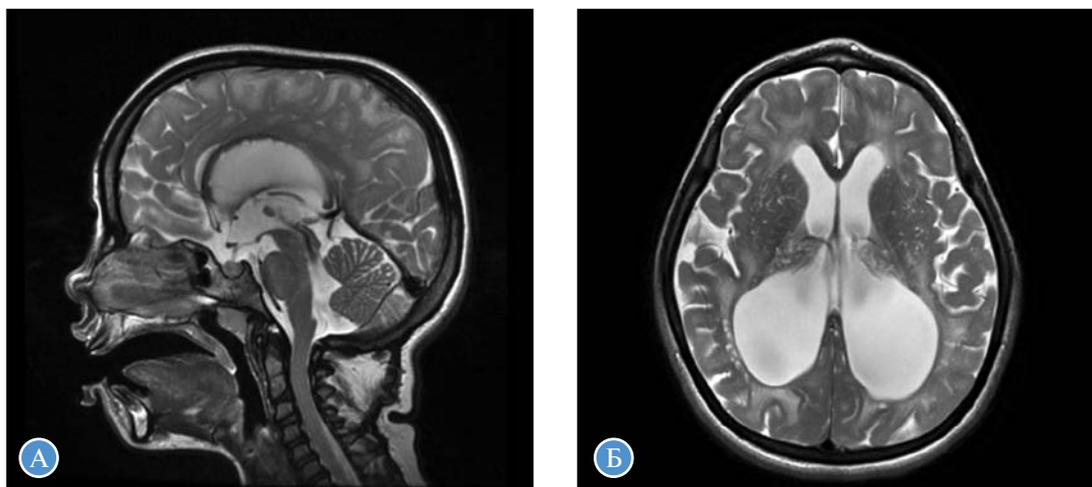


Рис. 3. Расширение пространств Вирхова–Роберта у пациента с МПС II (высокая степень), также представлены очаговые изменения — перивентрикулярно, глубинно, субкортикально, стеноз шейного отдела позвоночника, расширение желудочков. А — сагиттальная проекция, В — аксиальная проекция.

Источник: собственные данные авторов.

Гидроцефалии представляют собой выраженное расширение желудочковой системы и/или наружных ликворных пространств. У пациентов с МПС, включенных в исследование, гидроцефалия встречалась достаточно редко — у 6,2% пациентов. Гипоплазия червя мозжечка отмечалась также достаточно редко — в 7,4% случаев.

Арахноидальные кисты выявлены в 6,2% случаев, причем наиболее часто при МПС VI — 29% и МПС II — 20% ($p < 0,05$). Во всех случаях арахноидальные кисты сочетались с расширением желудочков. В 4,9% случаев отмечалась дисплазия участков коры головного мозга. У части пациентов отмечались субдуральные гематомы (МПС IIIA), субдуральные гигромы (МПС I), аномалия Киари I с сирингомиелией у пациента с МПС II и подозрение на синдром Мoya-Moya у пациентки с синдромом Шейе.

Выраженный стеноз шейного отдела позвоночника диагностирован у 64% детей с МПС (МПС IVA типа — 100%; МПС VI типа — 86%; МПС I — 73%; МПС II — 68%). Наиболее редко стеноз шейного отдела позвоночника наблюдался у пациентов с МПС IIIA — в 10% случаев ($p < 0,001$). Дисплазия клиновидной кости регистрировалась у 69% детей, существенных различий при различных типах МПС не наблюдалось. Гиперостоз костей черепа выявлялся у 16% детей с МПС, наиболее часто — при МПС IIIA типа (50%, $p < 0,05$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Для пациентов с МПС I, II, III и VI типов характерны следующие структурные изменения головного мозга: со стороны белого вещества — перивентрикулярное поражение белого вещества (70%), расширение периваскулярных пространств, атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа (31%), вентрикуломегалия (6,2%); стенозы шейного отдела позвоночника (64%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. Данные изменения на МРТ головного мозга встречаются у пациентов с МПС с различной частотой, что и обуславливает различный спектр неврологических проявлений для каждого типа МПС.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования показывают, что при МПС I, II, IIIA, IIIB, IIIC и VI типов отмечаются изменения структур головного мозга при меньшей частоте костных изменений, выявляемых с помощью МРТ головного мозга. При МПС IVA типа у всех пациентов отмечаются костные изменения, приводящие к стенозу шейного отдела позвоночника, а изменение структур головного мозга отмечается редко, что согласуется с литературными данными [24, 29].

Наиболее часто (81%) у пациентов с МПС, за исключением МПС IVA типа, встречались очаговые изменения белого вещества головного мозга. Предполагается, что эти изменения возникают вследствие глиоза и демиелинизации при отложении фрагментов гликозаминогликанов в белом веществе головного мозга [26, 28, 30]. Анализ полученных нами данных показывает, что во всех случаях (96,7%) очаговые изменения охватывают перивентрикулярную область и лишь в 34,5% случаев выходят за ее пределы, вовлекая глубокий и субкортикальный уровни белого вещества. К другим

распространенным структурным изменениям головного мозга при МПС относятся: расширения периваскулярных пространств, атрофии больших полушарий, атрофия гиппокампа и вентрикуломегалии.

Расширение периваскулярных пространств в целом встречается у 70% детей с МПС, очень часто у детей с МПС II (91%), часто — при МПС VI и I типов (71 и 60% соответственно), более редко — при МПС IIIA (40%) и редко при МПС IVA типа (17%). Причем расширение периваскулярных пространств при МПС II является не только более частым, но и более выраженным. Известно, что в мезенхимальной сосудистой ткани и мозговых оболочках откладывается преимущественно дерматансульфат [2]. Это хорошо объясняет невысокую частоту расширенных периваскулярных пространств при МПС III, для которого характерно более тяжелое, прогрессирующее поражение ЦНС.

Расширение желудочков отмечалось примерно у половины больных МПС. Вентрикуломегалия существенно чаще встречалась при МПС IIIA (80%) и МПС IIIB (75%), в половине случаев — при МПС II (51%), I (47%), VI (43%) и отсутствовала при МПС IVA типа. Атрофия больших полушарий отмечалась чуть реже — в 42% случаев, атрофии гиппокампа — в 31%, распределение данных изменений у пациентов с различными типами МПС было сходным с вентрикуломегалиями, что свидетельствует о взаимосвязи указанных процессов и вторичности вентрикуломегалии по отношению к атрофии. Двусторонняя атрофия гиппокампа связана с расширением желудочков и может развиваться без сопутствующей атрофии больших полушарий. Данный факт требует дальнейшего изучения в связи с более выраженной корреляцией атрофии гиппокампа с тяжелой клинической симптоматикой, а также возможностью выявления механизмов формирования атрофий гиппокампа. В перспективе двустороннюю атрофию гиппокампа можно рассматривать в качестве достоверного нейровизуализационного маркера клинической тяжести течения заболевания.

Впервые при МПС I и МПС VI была показана высокая частота арахноидальных кист височных долей — 20 и 29% соответственно, что значительно превышает их распространенность в популяции (0,75%) [35], при других типах МПС данных изменений не выявлено. Арахноидальные кисты во всех случаях сочетались с вентрикуломегалией и диагностированы соответственно в 47 и 43% случаев. Вероятно, причиной возникновения арахноидальных кист являются не атрофические процессы височной доли, а повышенное давление ликвора. Данное предположение подтверждается результатами проведенного нами исследования: в 80% случаев наличие арахноидальных кист сочеталось с выраженными стенозами шейного отдела позвоночника, которые также считаются одной из причин нарушения ликвородинамики и вентрикуломегалии. В этом контексте следует отметить более высокую частоту стенозов шейного отдела позвоночника и арахноидальных кист при МПС I и МПС VI в сравнении с МПС II.

Выраженный стеноз шейного отдела позвоночника отмечался у 64% детей с МПС. Частота стенозов шейного отдела позвоночника также прямо коррелирует с отложением дерматансульфата при различных типах: при МПС VI типа — 86%, при МПС I — 73%, при МПС II — 68%, а при МПС IIIA типа — 10%. Гидроцефалии, равно как и вентрикуломегалии, примерно в 2 раза чаще диагностировались при стенозах шейного

отдела позвоночника как изолированно, так и в структуре аномалий основания черепа и являются значимыми причинами возникновения вентрикуломегалии и гидроцефалии, а также арахноидальных кист.

Отличительной особенностью МПС II типа являются расширения периваскулярных пространств (91,2%), которые в сочетании с очаговыми нарушениями (86%) преобладают при данном типе. Стенозы шейного отдела позвоночника при МПС II диагностированы в 68%, вентрикуломегалия — в 51%, атрофия больших полушарий — в 43%, а атрофии гиппокампа и расширения ликворных пространств задней черепной ямки — в 27% случаев. Наша выборка МПС II ($n = 37$) практически идентична по размеру наиболее крупной ранее описанной в литературе выборке пациентов с МПС II ($n = 36$), в которой проводился анализ структурных изменений по результатам МРТ головного мозга [22]. При сравнении полученные данные расширения периваскулярных пространств и очаговые изменения белого вещества в проведенном нами исследовании согласуются с литературными данными, в то время как стенозы шейного отдела позвоночника в нашем исследовании выявляются чаще (68 против 43%), а расширения ликворных пространств задней черепной ямки — чуть реже (27 против 39%). Данные МРТ головного мозга, полученные у пациентов с МПС IIIA, также согласуются с ранее описанными литературными данными: атрофия больших полушарий (90%), особенно в сочетании с очаговыми изменениями белого вещества, атрофия гиппокампа (60%), вентрикуломегалия (80%) и минимальная частота стенозов шейного отдела позвоночника. Основной спектр изменений при МПС IIIB сходен с МПС IIIA, однако имеется тенденция к большому количеству очагов минимальных и максимальных размеров по данным полуколичественного анализа при МПС IIIB. Кроме того, при МПС IIIB чаще отмечаются расширения периваскулярных пространств (75 против 40%) и стенозы шейного отдела позвоночника (50 против 10%). Однако оценка затруднена в связи с малым количеством пациентов. У пациентов данных групп не выявлены атрофии больших полушарий и гиппокампа.

Отдельной оценке подлежит группа пациентов с МПС IVA, при котором происходит накопление кератансульфата, в связи с чем у больных преобладают костные изменения, а поражение ЦНС встречается редко. У большинства пациентов отмечался стеноз шейного отдела позвоночника, клинически дети имели различные костные аномалии, контрактуры крупных суставов.

Ограничения исследования

Редкость различных типов МПС обуславливает достаточно небольшие выборки пациентов, которые представлены в современных исследованиях, однако начатую работу следует продолжать, поскольку данные исследования перспективны для изучения патогенеза поражения ЦНС у пациентов с различными типами МПС и создания новых методов патогенетической терапии.

Заключение

Для МПС I, II, III и VI типов наиболее характерными структурными изменениями на МРТ головного мозга являются поражения белого вещества, преимущественно перивентрикулярно — расширения периваскулярных пространств (70%), атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа (31%), вентрикуломегалия (6,2%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. Расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина выявлено у 70% детей с МПС. Наиболее часто данные изменения встречались у пациентов с МПС II (91,9%), МПС VI (71%), МПС I (60%), реже — при МПС IIIA (40%) и редко — при МПС IV типа (17%). Со стороны костной системы у пациентов наиболее часто отмечались стеноз шейного отдела позвоночника (64%), дисплазия клиновидной кости, гиперостоз костей черепа. В результате проведенной работы выявлено, что расширение зон поражения белого вещества, прогрессирование атрофий больших полушарий, вентрикуломегалии, возникновение атрофий гиппокампа свидетельствуют о прогрессировании нейродегенеративных процессов у пациентов с различными типами МПС и являются важными прогностическими факторами развития тяжелого нейрорпатического фенотипа заболевания, а также позволяют оптимизировать тактику ведения и терапии пациентов с различными типами МПС.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Финансирование работы осуществлено за счет бюджетных средств организаций по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.И. Рыкунова — непосредственное участие в проведении исследования, написании текста рукописи; Н.Д. Вашакмадзе — организация и проведение исследования, поисково-аналитическая работа, редактирование окончательного варианта статьи для публикации; Н.В. Журкова — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа, участие в написании текста рукописи; Г.А. Каркашадзе — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа, участие в написании текста рукописи; Е.Ю. Захарова — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа; А.И. Фирумянц — участие в проведении исследования; Л.С. Намазова-Баранова — планирование и организация проведения исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
2. Kakkis E, Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.006>
3. Constantopoulos G, Iqbal K, Dekaban AS. Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II, and IIIA: glycosaminoglycans and lipids of isolated brain cells and other fractions from

- autopsied tissues. *J Neurochem.* 1980;34(6):1399–1411. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1980.tb11220.x>
4. Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, et al. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab.* 2018;125(4):322–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.003>
 5. Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V. Pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol.* 1977;39(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00690379>
 6. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Clin Radiol.* 1996;51(1):719–723. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(96\)80246-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(96)80246-7)
 7. Shapiro EG, Nestrail I, Delaney KA, et al. A prospective natural history study of mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr.* 2016;170:278–287.
 8. Martins C, Hulková H, Dridi L, et al. Neuroinflammation, mitochondrial defects and neurodegeneration in mucopolysaccharidosis III type C mouse model. *Brain.* 2015;138:336–355.
 9. Wilkinson FL, Holley RJ, Langford-Smith KJ, et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One.* 2012;7():e35787. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035787>
 10. Winner LK, Marshall NR, Jolly RD, et al. Evaluation of disease lesions in the developing canine MPS IIIA brain. *JIMD Rep.* 2019;43:91–101. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2018_110
 11. Vitry S, Ausseil J, Hocquemiller M, et al. Enhanced degradation of synaptophysin by the proteasome in mucopolysaccharidosis type IIIB. *Mol Cell Neurosci.* 2009;41(1):8–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.01.001>
 12. Aragao de C, Bruno L, Han C, G. et al. Synaptic dysfunction in Sanfilippo syndrome type C. *Mol Genet Metab.* 2016;117:39.
 13. Fusar Poli E, Zalfa C, D'Avanzo F, et al. Murine neural stem cells model Hunter disease in vitro: glial cell-mediated neurodegeneration as a possible mechanism involved. *Cell Death Dis.* 2013;4(11):e906. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.430>
 14. Azevedo ACM, Artigalás O, Vedolin L, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):357–362. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9559-x>
 15. Borlot F, Arantes PR, Quao CR, et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. *Brain Dev.* 2014;36(7):585–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.07.016>
 16. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidosis type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(2):211–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.11.014>
 17. Heon-Roberts R, Nguyen ALA, Pshezhetsky AV, et al. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med.* 2020;9(2):344. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020344>
 18. Jones MZ, Alroy J, Rutledge JC, et al. Human mucopolysaccharidosis IIID: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(10):1158–1167.
 19. Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–780. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9317-5>
 20. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(6):1029–1033. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0510>
 21. Fan Z, Styner M, Muenzer J, et al. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mu-copolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(7):1319–1323. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2032>
 22. Jones MZ, Alroy J, Downs-Kelly E, et al. Caprine mucopolysaccharidosis IIID: fetal and neonatal brain and liver glycosaminoglycan and morphological perturbations. *J Mol Neurosci.* 2004;24(2):277–291. doi: <https://doi.org/10.1385/JMN:24:2:277>
 23. Zafeiriou DI, Savvopoulou-Augoustidou PA, Sewell A, et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001;23(6):385–389. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00242-x](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00242-x)
 24. Seto T, Kono K, Morimoto K, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidosis and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol.* 2001;50(1):79–92. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.1098>
 25. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology.* 2004;46(8):666–672. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-004-1215-1>
 26. Ozand PT, Thompson JN, Gascon GG, et al. Sanfilippo type D presenting with acquired language disorder but without features of mucopolysaccharidosis. *J Child Neurol.* 1994;9(4):408–411. doi: <https://doi.org/10.1177/088307389400900415>
 27. Verhoeven WM, Csepán R, Marcelis CL, et al. Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(2):162–165. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01521.x>
 28. Nestrail I, Vedolin L. Quantitative neuroimaging in mucopolysaccharidosis clinical trials. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:17–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.006>
 29. Reichert R, Pérez JA, Dalla-Corte A, et al. Magnetic resonance imaging findings of the posterior fossa in 47 patients with mucopolysaccharidosis: A cross-sectional analysis. *JIMD Rep.* 2021;60(1):32–41. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12212>
 30. Žuber Z, Jurecka A, Jurkiewicz E, et al. Cervical spine MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pediatr Neurosurg.* 2015;50(1):26–30. doi: <https://doi.org/10.1159/000371658>
 31. Samia P, Wieselthaler N, van der Watt GF, et al. Hemiatrophy of the spinal cord in a patient with mucopolysaccharidosis type IIIB. *J Child Neurol.* 2010;25(10):1288–1291. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073809360416>
 32. Kovac V, Shapiro EG, Rudser KD, et al. Quantitative brain MRI morphology in severe and attenuated forms of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):122–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.01.001>
 33. Borlot F, Arantes PR, Quao CR, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: evidence of primary and secondary central nervous system involvement. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1162–1169. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36424>
 34. Ebbink BJ, Brands MMG, van den Hout JMP, et al. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(2):285–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9895-8>
 35. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neuro-surg Focus.* 2007;22(2):E7. doi: <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.2.7>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыкунова Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник [*Anastasia V. Rykunova*, Junior Research Assistant];
адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 bldn 1, Fotieva str., 119333, Moscow, Russia];
e-mail: anarykunova@gmail.com, SPIN-код: 7873-9284, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2458-4891>

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н. [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD]; e-mail: nato-nato@yandex.ru,
SPIN-код: 2906-9190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Журкова Наталия Вячеславовна, к.м.н. [*Natalia V. Zhurkova*, MD, PhD]; e-mail: n1972z@yandex.ru,
SPIN-код: 4768 -6310, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [*Georgiy A. Karkashadze*, MD, PhD]; e-mail: karkga@mail.ru,
SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н. [*Ekaterina Yu. Zakharova*, MD, PhD]; e-mail: doctor.zakharova@gmail.com,
SPIN-код: 7296-6097, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Фирумянц Алексей Игоревич [*Alexey I. Firumyants*, MD]; e-mail: alexfirum@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [*Andrej N. Surkov*, MD, PhD]; e-mail: surkov@gastrockb.ru,
SPIN-код: 4363-0200, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.А. Иванов^{1, 3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Вопросы выживаемости генно-инженерной биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом: ретроспективно-проспективное обсервационное исследование

Обоснование. Нерациональный подбор генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) приводит к ее неэффективности и ранней отмене, утяжеляя течение псориаза и ухудшая качество жизни пациента, что имеет негативные социально-экономические последствия, связанные с затратами на инициацию и обеспечение пациента новым биологическим агентом. В настоящее время отсутствуют четко сформированные стратегии и унифицированные протоколы по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, что требует проведения исследований, направленных на изучение выживаемости ГИБТ, для выработки научно обоснованных рекомендаций с высокой доказательной базой. **Цель исследования** — изучение показателя выживаемости и определение значимых предикторов наступления неэффективности ГИБТ. **Методы.** Проведено ретроспективно-проспективное обсервационное исследование, в которое включали пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом, получавших ранее или нуждающихся в назначении ГИБТ. Проанализированы данные пациентов за 8-летний период (с 2015 по 2023 г.). Наблюдение производилось от момента инициации до отмены ГИБТ, в случаях, когда исходы были неизвестны, применялись модель переноса последнего наблюдения и цензурирование данных. Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана–Мейера с построением кривых, оценка межгрупповых различий осуществлялась с помощью логарифмического рангового теста. Выявление значимых предикторов отмены ГИБТ проводилось методом многофакторной регрессии Кокса. **Результаты.** Было отобрано 430 случаев получения ГИБТ у пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом. Самая высокая выживаемость ГИБТ была получена для устекинумаба (54,9 мес), наиболее низкая — для этанерцепта (26,7 мес). Значения выживаемости адалимумаба (33,9 мес) и секукинумаба (34,5 мес) статистически значимо не отличались между собой ($p = 0,387$) и занимали промежуточное положение. Установлены предикторы ранней отмены ГИБТ: наличиеотягощенного семейного анамнеза ($HR = 3,861$; $p = 0,006$); отсроченное назначение ГИБТ — > 2 лет с момента установления диагноза ($HR = 1,447$; $p = 0,045$); длительное (> 6 мес) предшествующее ГИБТ применение метотрексата ($HR = 3,085$; $p < 0,001$) или циклоспорина ($HR = 4,538$; $p < 0,001$); наличие у пациента коморбидных патологий в виде воспалительных заболеваний кишечника ($HR = 4,938$; $p = 0,001$), метаболического синдрома ($HR = 3,947$; $p < 0,001$) или псориатического артрита ($HR = 2,337$; $p < 0,001$). **Заключение.** При псориазе у детей доказана нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами и необходимость раннего назначения ГИБТ. При наличии отягощенного семейного анамнеза и стажа болезни > 2 лет с момента установления диагноза в качестве препаратов первой линии ГИБТ у детей рекомендованы устекинумаб или секукинумаб, применение которых также связано с большей продолжительностью лечения и меньшим риском развития нежелательных явлений при метаболическом синдроме. При активном течении болезни Крона предпочтительнее назначение адалимумаба с последующим возможным переключением на устекинумаб. Препаратом выбора при установленном пациенту диагнозе «псориатический артрит» является секукинумаб.

Ключевые слова: псориаз, дети, выживаемость, генно-инженерная биологическая терапия, коморбидные патологии

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Вопросы выживаемости генно-инженерной биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом: ретроспективно-проспективное обсервационное исследование. Вестник РАМН. 2023;78(5):441–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12453>

Обоснование

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием мультифакторной природы, вовлекающим в патологический процесс как кожу и ее придатки, так и ряд других органов и тканей [1], приводя, таким образом, к развитию коморбидных патологий, оказывающих значимое отрицательное влияние на состояние общего здоровья и качество жизни [2,

3]. В настоящее время, согласно эпидемиологическим данным мировой литературы, псориазом страдает приблизительно от 1 до 2% детского населения, при этом за последние 50 лет наблюдается увеличение показателя заболеваемости псориазом в детском возрасте более чем в 2 раза [4–6].

Пациенты детского возраста с распространенными, не поддающимися методам стандартной терапии высыпаниями и тяжелым течением заболевания, зачастую

осложненным наличием коморбидных патологий, нуждаются в назначении им на длительный срок эффективной терапии с благоприятным профилем безопасности [7]. Современным решением данной проблемы выступают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Использование биологической терапии позволяет даже в резистентных случаях заболевания добиться значимого снижения тяжести псориаза, вплоть до полного очищения кожного покрова от патологических высыпаний, а также снизить риск формирования коморбидных патологий и сопряженных с ними осложнений, развивающихся во взрослом возрасте [8–10]. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) назначается на продолжительное время, поскольку ее отмена даже при наступлении полной ремиссии заболевания сопряжена с возможным риском последующего обострения псориаза, связанного с его закономерным течением [7]. Вместе с тем назначение пациенту с псориазом любого из имеющихся в терапевтическом арсенале ГИБП со временем неизбежно сопровождается постепенной потерей его эффективности, что в конечном итоге приводит к необходимости замены биологического препарата [11, 12]. Кроме того, пациент может не ответить на индукционный курс биологического препарата или на фоне ГИБТ могут возникнуть серьезные нежелательные явления, что также требует отмены проводимого лечения и «переключения» пациента на другой биологический агент [13]. Однако каждая смена ГИБП приводит к снижению ожидаемой продолжительности эффективного лечения и имеет вы-

сокий риск более ранней отмены препарата, увеличивающийся пропорционально количеству назначенных пациенту линий терапии [11, 13].

В связи с этим возникает проблема выбора оптимального ГИБП в качестве первой и/или следующих линий терапии для каждого конкретного пациента исходя из его индивидуальных особенностей с целью достижения максимальной эффективности и продолжительности получения биологического лечения [14]. Нерациональный подбор ГИБТ не только приведет к ее неэффективности и ранней отмене, но и может усугубить течение псориаза и имеющихся коморбидных патологий, ухудшая общее состояние и качество жизни пациента, а также снижая эффективность и продолжительность ожидаемого лечения следующей линии биологической терапии. Данный факт также имеет негативные социально-экономические последствия, связанные с затратами на инициацию и обеспечение пациента новым ГИБП, особенно при частой смене биологических агентов. Несмотря на важность описанной проблемы в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют какие-либо клинические рекомендации и унифицированные протоколы по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических агентов у детей, страдающих псориазом [14, 15].

Возможное решение заключается в изучении показателя выживаемости и выявлении предикторов неэффективности биологической терапии у детей, страдающих псориазом, с помощью которых станет возможным обеспечение долгосрочного и более эффективного лече-

442

N.N. Murashkin^{1, 2, 3}, R.A. Ivanov^{1, 3}

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Biologic Drug Survival in Pediatric Psoriasis: A Retro-Pro prospective Observational Study

Background. Irrational selection of biological therapy leads to its inefficiency and early cancellation, aggravating the course of psoriasis and worsening the quality of life, which has negative socio-economic consequences associated with the cost of initiating and providing the patient with a new biological agent. Currently there are no clearly defined strategies and unified protocols for therapeutic tactics regarding the choice and switching of biological drugs in children with psoriasis, which requires research aimed at studying the survival of biological therapy in order to draw up evidence-based recommendations with a high evidence base. **Aims** — study aims to determine survival rate and significant predictors of biological therapy discontinuation. **Methods.** A retro-pro prospective observational study was conducted, which included patients with psoriasis vulgaris, aged 4 to 18 years, who had previously received or needed biological therapy. The data of patients over an 8-year period (from 2015 to 2023) were analyzed. Follow-up was performed from initiation to discontinuation of biological therapy, in cases where outcomes were unknown data was censored. Analysis of therapy survival was carried out using the Kaplan–Meier method with curve construction, the assessment of intergroup differences was carried out using a log rank test. Identification of significant predictors of biological therapy discontinuation was carried out using the Cox multivariate regression method. **Results.** 430 cases of biological therapy were selected from patients with psoriasis vulgaris aged 5 to 18 years. The highest survival rate of biological therapy was obtained for ustekinumab — 54.9 months, the lowest values — for etanercept (26.7 months). The survival values of adalimumab — 33.9 months and secukinumab — 34.5 months did not statistically significantly differ from each other ($p = 0.387$). Predictors of early discontinuation of biological therapy were established: presence of a burdened family history ($HR = 3.861, p = 0.006$); delayed prescription of biological therapy — > 2 years from the date of diagnosis ($HR = 1.447, p = 0.045$); long-term (> 6 months) use of methotrexate ($HR = 3.085, p < 0.001$) or cyclosporine ($HR = 4.538, p < 0.001$) previous to the biological treatment; the presence of comorbidity (inflammatory bowel diseases ($HR = 4.938, p = 0.001$), metabolic syndrome ($HR = 3.947, p < 0.001$) or psoriatic arthritis ($HR = 2.337, p < 0.001$). **Conclusions.** Proved the inexpediency of long-term immunosuppressive treatment with non-biological drugs and the need for early prescription of biological therapy. In the presence of a burdened family history and disease duration > 2 years since the diagnosis of psoriasis, ustekinumab or secukinumab are recommended as first-line biological therapy in children, the use of which is also associated with a longer duration of treatment and a lower risk of developing adverse events in patient with metabolic syndrome. In active Crohn's disease, adalimumab is most recommended, followed by a possible switch to ustekinumab. Secukinumab is the drug of choice for patients diagnosed with psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, biologic, children, drug survival, comorbidity

For citation: Murashkin NN, Ivanov RA. Biologic Drug Survival in Pediatric Psoriasis: A Retro-Pro prospective Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):441–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12453>

ния за счет формирования принципов рационального планирования и прогнозирования отдаленных исходов биологического лечения у каждого пациента [11, 14, 16]. Понятие «выживаемость ГИБТ» включает в себя определение временного промежутка от инициации до отмены получаемой пациентом биологической терапии вне зависимости от причин, повлекших за собой прекращение лечения, таким образом, «выживаемость» представляет собой комплексный показатель эффективности и безопасности ГИБТ в условиях широкой клинической практики [16, 17]. Зарубежная и отечественная научная литература по данной проблематике содержит очень ограниченные и противоречивые данные низкой доказательной базы, при этом большинство исследований не учитывает множество индивидуальных особенностей пациентов детского возраста [11, 18]. Все сказанное подчеркивает актуальность проведения дополнительных исследований по данной теме с целью как подтверждения уже имеющихся сведений, так и получения дополнительной информации, в том числе касающейся расширения понимания влияния различных факторов риска на показатель выживаемости ГИБТ, что позволит разработать и оптимизировать терапевтические алгоритмы назначения и переклассификации ГИБП у детей с псориазом.

Цель исследования — изучение показателя выживаемости и определение значимых предикторов наступления неэффективности биологической терапии с формированием рекомендаций для оптимизации терапевтической тактики выбора биологических агентов у детей, страдающих псориазом.

Методы

Дизайн исследования

Работа была выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного обсервационного исследования. В исследование включали пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом (код по МКБ-10 — L40.0), вне зависимости от половой принадлежности, получавших ранее или нуждающихся в назначении ГИБТ. Материалы, используемые в исследовании, датированы временным периодом с марта 2015 по март 2023 г.

Критерии соответствия

Для отбора случаев получения ГИБТ из ретроспективных данных были сформированы следующие критерии соответствия:

- использование в терапии псориаза следующих ГИБП: этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
- количество визитов/госпитализаций в течение 1 года должно быть ≥ 2 ;
- наличие достаточной информации о пациенте из имеющейся медицинской документации для полноты отслеживания возможных исходов терапии и состояния общего здоровья;
- наличие задокументированных значений индекса площади и тяжести псориазических поражений (psoriasis area severity index, PASI) на момент инициации терапии и в динамике.

Ретроспективные данные пациента не использовались для формирования исследуемой выборки и последующего статистического анализа в случае наличия в медицинской документации следующих критериев:

- установленный диагноз генерализованного пустулезного псориаза тип Цумбуша (изолированная форма), не являющегося осложнением бляшечной формы вульгарного псориаза (исключение составляют случаи ятрогенного характера и развитие локализованных пустулезных высыпаний на фоне течения бляшечной формы вульгарного псориаза);

• несоблюдение пациентом предписанного лечащим врачом режима введения, указание на большие временные промежутки между плановыми инъекциями ГИБП, превышающие допустимые временные интервалы, указанные в инструкции.

Критерии включения пациентов в проспективную часть исследования:

- пациент является кандидатом на инициацию биологической терапии:
 - степень тяжести псориаза по индексу PASI > 10 баллов (тяжелое течение);
 - заболевание плохо контролируется наружной терапией;
 - имеются функциональные расстройства, сопровождающиеся значимым ухудшением качества жизни;
 - наличие сопутствующего псориазического артрита (ПсА);
- пациент рассматривался на назначение одного из следующих ГИБП, одобренных в рамках протокола проводимого исследования, — этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
- пациент (достигший возраста 15 лет) и/или законный представитель пациента подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании и обработки персональных данных.

Критерии невключения пациентов в проспективную часть исследования:

- наличие тяжелых сопутствующих патологий различных органов и систем органов, а также иммунодефицитных состояний, психиатрических, гематологических, онкологических или дерматологических заболеваний, которые являются противопоказанием к назначению одобренных в рамках протокола исследования ГИБП или могут затруднить интерпретацию клинических данных;
- наличие у пациента признаков хронической персистирующей или острой инфекции бактериальной, грибковой или вирусной этиологии;
- невозможность соблюдения пациентом режима лечения назначенным биологическим препаратом и определенного графика визитов для периодического обследования;
- наличие или подозрение на возможное неблагоприятное лекарственное взаимодействие между жизненно необходимой пациенту терапией с препаратами, применяемыми в рамках проводимого исследования.

Критерии исключения пациента из проспективной части исследования с последующим удалением данных из статистического анализа:

- нарушение пациентом протокола исследования и/или режима лечения;
- развитие аллергической реакции, непереносимость компонентов применяемого в рамках исследования биологического препарата;
- добровольное желание пациента или его законного представителя завершить участие в исследовании.

Перед включением в проспективную часть исследования пациенту и его законному представителю подробно разъяснялись возможные риски (исходя из информации, указанной в инструкции к назначаемому ГИБП), также

обговаривались основные положения протокола проводимого исследования. После ответа на все интересующие вопросы подписывалось добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также сбор и использование обезличенных персональных данных для проведения статистического анализа с последующей публикацией полученных результатов в научно-исследовательских работах. Данные пациентов, полученные ретроспективно, также подвергались процессу анонимизации с целью предотвращения идентификации личности.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации, ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе НИИ детской дерматологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование включало ретроспективные и проспективные данные наблюдения за пациентами, полученные за 8-летний период (с 2015 по 2023 г.). Наблюдение за пациентом проводилось от момента инициации до отмены ГИБП, не было установлено конкретных временных рамок продолжительности периода включения, обязательным условием являлось периодическое наблюдение за пациентом или получение сведений о состоянии (общего здоровья и патологического процесса — тяжести вульгарного псориаза) каждые 3–6 мес для отслеживания исходов ГИБТ.

Описание медицинского вмешательства

Проводился индивидуальный подбор наиболее соответствующего нуждам и особенностям пациента биологического агента. Процесс формирования основных исследуемых групп осуществлялся по получаемому пациентом ГИБП.

Режим инициации и поддерживающей терапии с назначением необходимой дозировки препаратов во всех случаях соответствовал инструкции используемого ГИБП и действующим клиническим рекомендациям, соблюдались указания по коррекции режима введения и дозировки в соответствии с массой тела пациента или наличием коморбидных заболеваний (таких как ПсА, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)). Условиями для отмены ГИБТ являлись следующие причины: развитие эффекта «ускользания» (вторичная неэффективность, развитие обострения на фоне получения ГИБТ), наступление серьезного нежелательного явления, требующего прекращения биологического лечения, а также установление факта первичной неэффективности терапии.

Исходы исследования

Основной исход исследования — момент отмены ГИБП.

Дополнительные исходы исследования. Случаи ГИБТ, исходы которой были неизвестны, также заносились в базу данных согласно количеству месяцев, рассчитанных от даты инициации биологического агента до даты последней имеющейся датированной медицинской документации, указывающей на результаты терапии у данного пациента за определенный промежуток времени (модель переноса последнего наблюдения). В иных ситу-

ациях данные считались цензурированными, в том числе при продолжении получения пациентом биологической терапии, когда исход в виде отмены терапии еще не наступил (правостороннее цензурирование).

Анализ в подгруппах

Для формирования подгрупп использованы следующие критерии:

- половая принадлежность;
- биологическая наивность;
- своевременность назначения ГИБТ;
- наличие отягощенного семейного анамнеза;
- наличие коморбидных патологий;
- ранее получаемое небиологическое лечение.

Методы регистрации исходов

Показатель выживаемости ГИБТ измерялся в месяцах и определялся как промежуток времени от первого введения препарата до момента отмены. Обострение псориаза как проявление потери эффективности ГИБТ устанавливалось, когда значения индекса PASI составляли $\geq 50\%$ от его исходного значения, зафиксированного в момент инициации терапии, после ранее установленного улучшения. Первичная неэффективность проводимой ГИБТ устанавливалась при недостижении пациентом снижения значений показателя индекса PASI $\geq 50\%$ в течение 12 нед лечения. Расчет и интерпретация индекса PASI проводились согласно установленным нормам для клинических исследований [19, 20]. Ретроспективные данные получали путем выкопировки необходимых сведений из электронных историй болезни, персональных карт динамического наблюдения за пациентами и другой имеющейся медицинской документации.

Этическая экспертиза

Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом (от 3 ноября 2020 г. № 04-2/2020) Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных с визуализацией результатов проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics v. 23 (IBM, США). Описание количественных показателей осуществлялось с помощью приведения значений медианы и интерквартильного размаха. Сравнение количественных признаков между несколькими независимыми выборками (тремя и более) проводилось путем вычисления H -критерия Краскела–Уоллиса. Показатель выживаемости ГИБТ указывался при помощи значений медианы и среднего ожидаемого времени получения биологического препарата с указанием 95%-го доверительно-го интервала (95%-й ДИ). Медианой (Me) выживаемости считалось время, за которое кумулятивная выживаемость достигает 50%. Качественные признаки были представлены в виде значения абсолютного количества с указанием процента от общего числа. Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью построения таблиц сопряженности и расчета критерия χ^2 Пирсона. Продолжительность получения ГИБТ устанавливалась с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера с графическим отображением результатов посредством построения

кривых, оценка межгрупповых различий осуществлялась с помощью логарифмического рангового теста. Выявление значимых предикторов отмены ГИБТ проводилось методом многофакторной регрессии Кокса с приведением полученных значений отношения рисков (hazard ratio, HR). Результаты проводимого статистического анализа считались значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было отобрано 430 случаев получения ГИБТ у пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом, из них 314 случаев было установлено в ходе ретроспективной части исследования, а 116 — в ходе проспективного наблюдения (рис. 1). Клинико-статистическая характеристика выделенных групп по получаемой ГИБП представлена в табл. 1.

Сформированные группы были однородны по половому признаку, частоте наличия у пациентов отягощенного семейного анамнеза, тяжести течения заболевания по индексу PASI и частоте наличия таких коморбидных патологий, как ВЗК (болезнь Крона, неспецифический

язвенный колит), метаболический синдром (МС) и сочетание МС с ПСА. Статистически значимые отличия между группами наблюдались при сравнении количества био-наивных (ранее не получавших ГИБТ) пациентов и числа наблюдений, связанных с ранним назначением ГИБТ (< 2 лет с момента установления диагноза «вульгарный псориаз» до назначения первого биологического агента). Кроме того, изучаемые группы статистически значимо различались по частоте наличия у пациентов установленного диагноза ПСА.

Оценка ранее получаемой пациентом небиологической терапии в зависимости от получаемой ГИБП представлена в табл. 2.

Между исследуемыми группами не было установлено статистически значимой разницы частоты получения каждого из системных препаратов, относящихся к небиологическому лечению псориаза.

Интересные результаты были получены после оценки причин отмены проводимого биологического лечения (табл. 3).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между выделенными группами ГИБТ, более высокая частота случаев отмены ГИБТ по всем трем причинам была характерна для биологических агентов из группы ингибиторов ФНО- α (адалимумаб и этанерцепт) по срав-



Рис. 1. Блок-схема процесса отбора случаев получения генно-инженерной биологической терапии

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 1. Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп в зависимости от получаемой биологической терапии

Параметр	Этанерцепт (n = 111)	Адалимумаб (n = 122)	Устекинумаб (n = 116)	Секукинумаб (n = 81)	Критерии
Пол (мужской), абс. (%)	64 (57,7)	67 (54,9)	67 (57,8)	46 (56,8)	$\chi^2 = 0,252$ $p = 0,968$
Отягощенный анамнез, абс. (%)	53 (47,7)	64 (52,5)	65 (56,0)	50 (61,7)	$\chi^2 = 4,003$ $p = 0,261$
Биологическая наивность, абс. (%)	95 (85,6)	69 (56,6)	42 (36,2)	29 (35,8)	$\chi^2 = 70,571$ $p < 0,001$
Ранняя инициация ГИБТ, абс. (%)	53 (47,7)	50 (41,0)	38 (32,8)	23 (28,4)	$\chi^2 = 9,445$ $p = 0,023$
Индекс PASI (инициация), баллы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	14,3 [12,2; 16,9]	13,1 [11,1; 15,9]	13,9 [12,4; 16,1]	13,3 [11,7; 14,9]	$\chi^2 = 6,652$ $p = 0,084$
Метаболический синдром, абс. (%)	7 (6,3)	6 (4,9)	15 (12,9)	10 (12,3)	$\chi^2 = 6,859$ $p = 0,076$
ПсА, абс. (%)	21 (18,9)	31 (25,4)	19 (16,3)	43 (53,1)	$\chi^2 = 38,833$ $p < 0,001$
ВЗК, абс. (%)	—	17 (13,9)	12 (10,3)	—	$\chi^2 = 0,716$ $p = 0,397$
ПсА + МС, абс. (%)	3 (2,7)	3 (2,4)	2 (1,7)	4 (4,9)	$\chi^2 = 1,916$ $p = 0,589$

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ПсА — псориатический артрит; МС — метаболический синдром.

Таблица 2. Распределение случаев в зависимости от ранее получаемой небиологической терапии с учетом назначенного биологического агента

Ранее получаемая небиологическая терапия	Этанерцепт (n = 111)	Адалимумаб (n = 122)	Устекинумаб (n = 116)	Секукинумаб (n = 81)	Критерии
Отсутствовала, абс. (%)	68 (61,3)	80 (65,6)	86 (74,1)	58 (71,6)	$\chi^2 = 5,129$ $p = 0,162$
Метотрексат < 6 мес, абс. (%)	12 (10,8)	6 (4,9)	5 (4,3)	3 (3,7)	$\chi^2 = 6,106$ $p = 0,106$
Метотрексат > 6 мес, абс. (%)	7 (6,3)	14 (11,5)	10 (8,6)	11 (13,6)	$\chi^2 = 3,421$ $p = 0,331$
Циклоспорин < 6 мес, абс. (%)	3 (2,7)	1 (0,8)	—	2 (2,5)	$\chi^2 = 1,281$ $p = 0,527$
Циклоспорин > 6 мес, абс. (%)	11 (9,9)	4 (3,3)	6 (5,2)	6 (7,4)	$\chi^2 = 4,769$ $p = 0,189$
Ацитретин < 6 мес, абс. (%)	4 (3,6)	4 (3,3)	1 (0,9)	—	$\chi^2 = 2,062$ $p = 0,356$
Ацитретин > 6 мес, абс. (%)	6 (5,4)	4 (3,3)	2 (1,7)	1 (1,2)	$\chi^2 = 3,727$ $p = 0,292$
Сульфасалазин < 6 мес, абс. (%)	—	2 (1,6)	1 (0,9)	—	$\chi^2 = 0,001$ $p = 0,964$
Сульфасалазин > 6 мес, абс. (%)	—	7 (5,7)	5 (4,3)	—	$\chi^2 = 0,042$ $p = 0,836$

нению с ингибиторами IL-12/23 (устекинумаб) и IL-17 (секукинумаб). Стоит также отметить, что ГИБТ не была отменена в 232 (53,9%) случаях из 430, при этом 39 (35,1%) случаев наблюдались в группе терапии этанерцептом, 59 (48,4%) — адалимумабом, 81 (69,8%) — устекинумабом и 53 (65,4%) — секукинумабом.

Основные результаты исследования

Расчет показателя выживаемости ГИБТ на основании полученных в ходе исследования данных продемонстрировал статистически значимую ($p < 0,001$) более высокую продолжительность среднего ожидаемого времени получения биологической терапии в случае применения

Таблица 3. Частота случаев отмены генно-инженерной биологической терапии по соответствующим причинам в зависимости от получаемого биологического агента

Причина отмены ГИБТ	Этанерцепт (n = 72)	Адалимумаб (n = 63)	Устекинумаб (n = 35)	Секукинумаб (n = 28)	Критерии
Первичная неэффективность, абс. (%)	13 (11,7)	8 (6,6)	3 (2,6)	1 (1,2)	$\chi^2 = 4,526$ $p = 0,209$
Вторичная неэффективность, абс. (%)	51 (45,9)	45 (36,9)	30 (25,9)	25 (30,9)	$\chi^2 = 6,336$ $p = 0,096$
Развитие нежелательных явлений, абс. (%)	8 (7,2)	10 (8,2)	2 (1,7)	2 (2,5)	$\chi^2 = 2,925$ $p = 0,403$

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

устекинумаба — 54,9 мес (*Me* — 58,0; 95%-й ДИ: 50,2; 59,6) по сравнению с другими изучаемыми в рамках исследования ГИБП (рис. 2).

Самые низкие значения средней и медианы продолжительности получения ГИБТ были характерны для пациентов, получавших лечение этанерцептом, — 26,7 мес (*Me* — 26,0; 95%-й ДИ: 23,9; 29,6), при этом полученные значения также статистически значимо отличались от остальных изучаемых выборок. Показатели выживаемости терапии адалимумабом — 33,9 мес (*Me* — 35,0; 95%-й ДИ: 30,7; 37,1) и секукинумабом — 34,5 мес (*Me* — 36,0; 95%-й ДИ: 31,3; 37,8) — статистически значимо не отличались между собой ($p = 0,387$), что также прослеживается при визуальном анализе полученных кривых.

После чего были определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска отмены ГИБТ у детей, страдающих псориазом, с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса методом пошагового включения в уравнение предикторов в порядке убывания их объясняющей силы с построением скорректированных кривых выживаемости ГИБТ (рис. 3). На полученных скорректированных кривых визуально отмечается снижение значений медианы выживаемости

терапии, особое внимание привлекают кривые выживаемости секукинумаба и устекинумаба, значительно отклонившиеся от своего первоначального положения, что демонстрирует важность изучения и прогнозирования влияния множественных факторов риска наступления ранней неэффективности ГИБТ при ее назначении.

Таким образом, были установлены следующие статистически значимые предикторы наступления ранней неэффективности ГИБТ:

- наличие отягощенного семейного анамнеза ($HR = 3,861$; $p = 0,006$);
- отсроченное назначение биологической терапии — > 2 лет с момента установления диагноза ($HR = 1,447$; $p = 0,045$);
- длительное (> 6 мес) предшествующее ГИБТ применение классических иммуносупрессантов (метотрексата — $HR = 3,085$; $p < 0,001$; циклоспорина — $HR = 4,538$; $p < 0,001$);
- наличие у пациента таких коморбидных патологий, как МС ($HR = 3,947$; $p < 0,001$), ПсА ($HR = 2,337$; $p < 0,001$);
- ВЗК ($HR = 4,938$; $p = 0,001$) и сочетания МС с ПсА ($HR = 4,574$; $p < 0,001$).

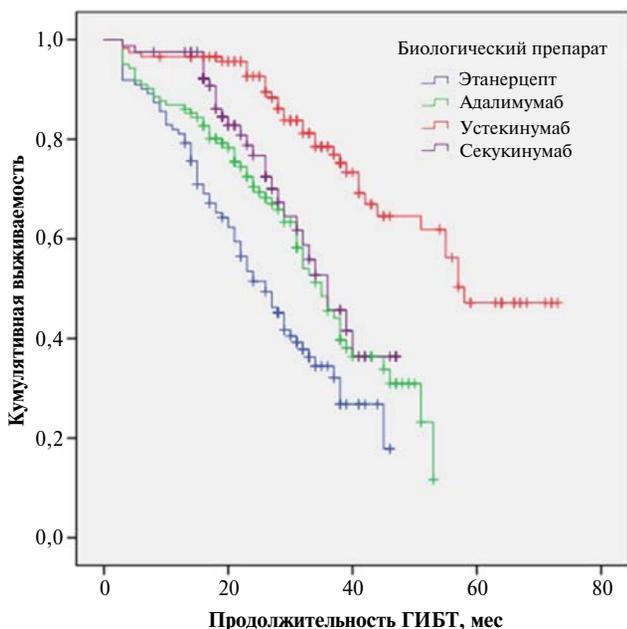


Рис. 2. Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии Каплана–Мейера в зависимости от биологического агента, получаемого пациентами

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

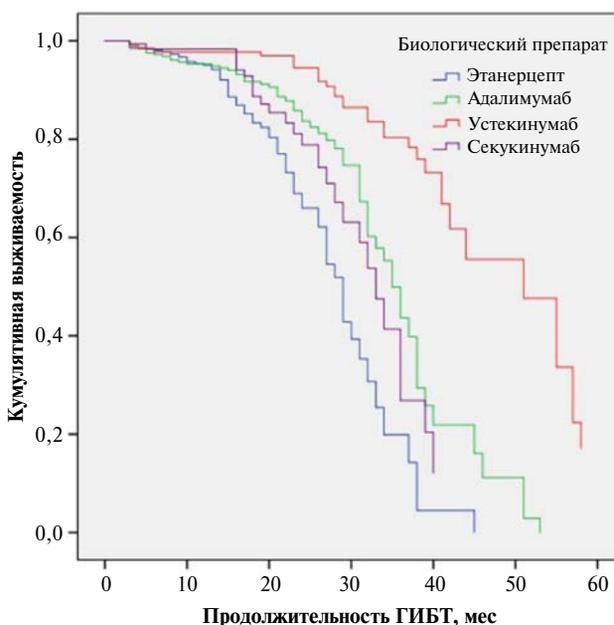


Рис. 3. Скорректированные кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии Каплана–Мейера с учетом влияния статистически значимых предикторов отмены

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

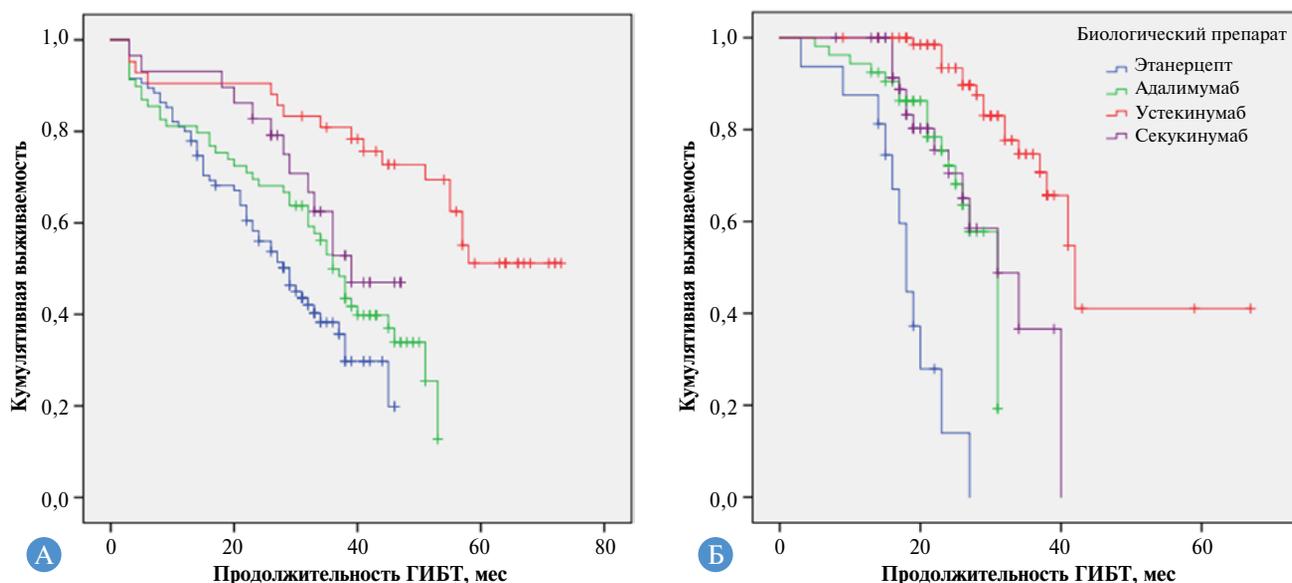


Рис. 4. Кривые выживаемости терапии в зависимости от биологической наивности пациентов с учетом получаемого генно-инженерно-го биологического препарата у биоинвазивных пациентов (А) и пациентов, ранее получавших биологическую терапию (Б)

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

448 *Дополнительные результаты исследования*

Дополнительный анализ показателя выживаемости терапии в зависимости от выделенных подгрупп позволил установить, что половая принадлежность пациента статистически значимо не влияла на продолжительность получения биологической терапии ($\chi^2 = 2,102$; $p = 0,147$). В свою очередь, статистически значимо более высокий показатель выживаемости ГИБТ характерен для биоинвазивных пациентов по сравнению с теми, кто ранее уже получал лечение биологическими препаратами (рис. 4).

Так, среднее значение ожидаемого времени эффективного использования пациентом этанерцепта в случае впервые получаемой биологической терапии составляет 27,7 мес по сравнению с 18,0 мес у пациентов, ранее получавших биологическое лечение. Для адалимумаба данные значения равняются соответственно 33,7 против 26,4 мес, для устекинумаба — 55,8 против 48,1 мес, а для секукинумаба — 36,2 против 30,6 мес.

Кроме того, было установлено, что лучшие показатели ожидаемой продолжительности получения пациентом ГИБТ наблюдаются при ее ранней инициации (< 2 лет после установления диагноза основного заболевания), тогда как отсроченная инициация ГИБТ при тяжелом течении заболевания (> 2 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз») была связана со статистически значимо более низким показателем выживаемости терапии: соответственно 48,3 (95%-й ДИ: 43,8; 52,8) мес против 36,8 (95%-й ДИ: 33,3; 40,3) мес в общей выборке пациентов ($\chi^2 = 23,592$; $p < 0,001$). При этом наиболее выраженное влияние данный фактор оказывал при назначении ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α (для этанерцепта — $\chi^2 = 45,780$; $p < 0,001$; для адалимумаба — $\chi^2 = 12,238$; $p < 0,001$), чем при использовании пациентами устекинумаба ($\chi^2 = 0,659$; $p = 0,417$) или секукинумаба ($\chi^2 = 1,775$; $p = 0,183$) (табл. 4).

Другим важным фактором выступало наличие у пациента отягощенного семейного анамнеза по псориазу

Таблица 4. Среднее значение и медиана выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от своевременности инициации биологической терапии

ГИБП	Своевременность инициации ГИБТ	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсроченная	17,836	1,437	15,019	20,653	15,000
	Ранняя	36,609	1,752	33,175	40,042	45,000
Адалимумаб	Отсроченная	28,944	1,940	25,142	32,746	31,000
	Ранняя	40,065	2,468	35,227	44,903	46,000
Устекинумаб	Отсроченная	53,402	3,123	47,282	59,522	58,000
	Ранняя	57,302	3,645	50,158	64,445	57,000
Секукинумаб	Отсроченная	31,878	1,547	28,845	34,911	34,000
	Ранняя	36,961	3,119	30,848	43,074	—

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ДИ — доверительный интервал.

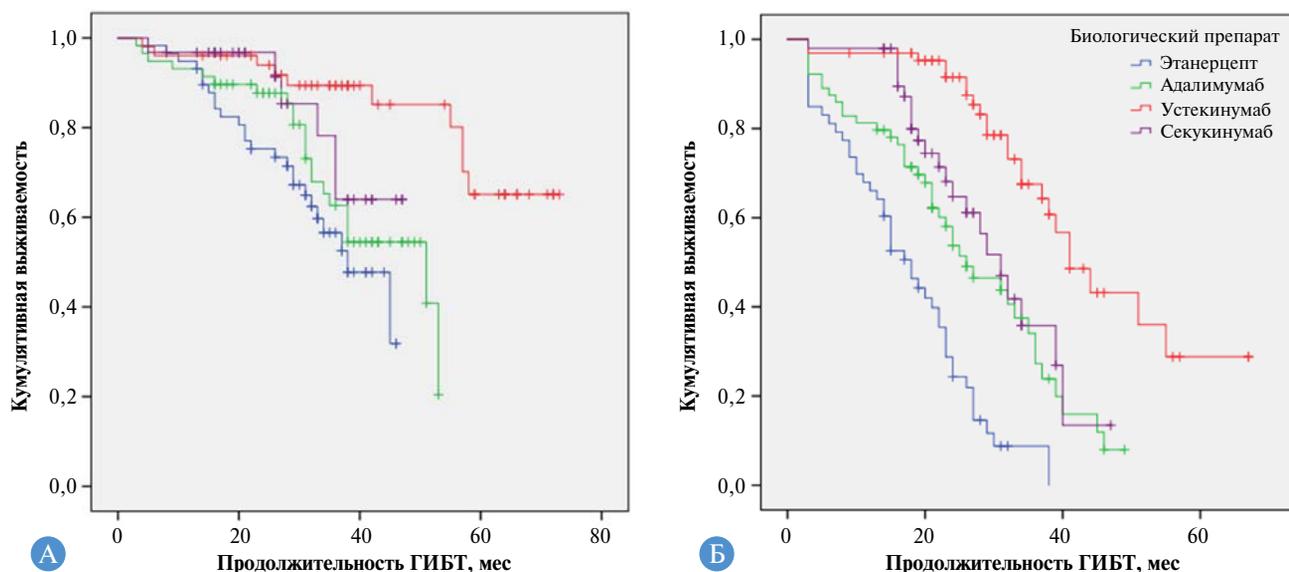


Рис. 5. Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в зависимости от наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза по псориазу у пациентов без отягощенного анамнеза (А) и пациентов, имевших семейную историю псориаза (Б)

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

($\chi^2 = 77,987$; $p < 0,001$). Так, у пациентов, получавших этанерцепт и имевших отягощенный семейный анамнез, выживаемость терапии составляла 17,6 мес ($Me = 18,0$; 95%-й ДИ: 14,7; 20,5) по сравнению с 34,5 мес ($Me = 38,0$; 95%-й ДИ: 31,0; 38,0) у пациентов без семейной истории псориаза. При назначении адалимумаба данные показатели равнялись соответственно 26,7 мес ($Me = 26,0$; 95%-й ДИ: 22,9; 30,5) против 40,8 мес ($Me = 51,0$; 95%-й ДИ: 36,6; 45,1), устекинумаба — 45,2 мес ($Me = 41,0$; 95%-й ДИ: 39,4; 50,9) против 62,6 мес (95%-й ДИ: 56,9; 68,2) и секукинумаба — 30,3 мес ($Me = 31,0$; 95%-й ДИ: 26,4; 34,2) против 40,7 мес (95%-й ДИ: 36,4; 45,0), что наглядно отражено на рис. 5.

Статистически значимое ($\chi^2 = 47,010$; $p < 0,001$) снижение показателя выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев при наличии у пациента коморбидных патологий представлено на рис. 6. Значения медианы и средней продолжительности ожидаемого времени получения ГИБТ с учетом наличия коморбидных патологий также были рассчитаны для каждого ГИБП, используемого в рамках исследования, по отдельности (табл. 5).

Установлено, что применение этанерцепта на фоне имеющегося у пациента МС ($p < 0,001$) статистически значимо снижало выживаемость терапии, наряду с наличием ПсА ($p < 0,001$), при котором также наблюдалось статистически значимое уменьшение продолжительности получения биологического агента по сравнению с продолжительностью ГИБТ у пациентов, не имевших коморбидных патологий. Адалимумаб продемонстрировал аналогичную этанерцепту динамику показателя выживаемости на фоне наличия МС ($p < 0,001$), однако снижение среднего ожидаемого времени получения ГИБТ на фоне наличия ПсА ($p = 0,020$) было менее выраженным, чем при получении этанерцепта. Стоит отметить, что при наличии у пациента сопутствующей патологии из группы ВЗК выживаемость адалимумаба статистически значимо не отличалась от показателя, установленного в случаях его применения у пациентов, не имевших каких-либо коморбидных заболеваний ($p = 0,634$).

Использование устекинумаба на фоне коморбидных патологий во всех случаях было связано со статистически

значимым ($p < 0,001$) снижением показателя выживаемости, особенно выраженного при наличии у пациента ВЗК, но, несмотря на это, для устекинумаба была характерна наибольшая продолжительность получения ГИБТ при установленном диагнозе МС из всех исследуемых ГИБП. Терапия секукинумабом демонстрировала лучший показатель выживаемости у пациентов с ПсА, статистически значимо не отличающийся от соответствующего показателя, установленного в выборке пациентов без коморбидных состояний ($p = 0,195$). Тогда как в случае диагностированного у пациента МС отмечалось статистически значимое ($p = 0,007$) снижение продолжительности получения ГИБП, которое, в свою очередь, было статисти-

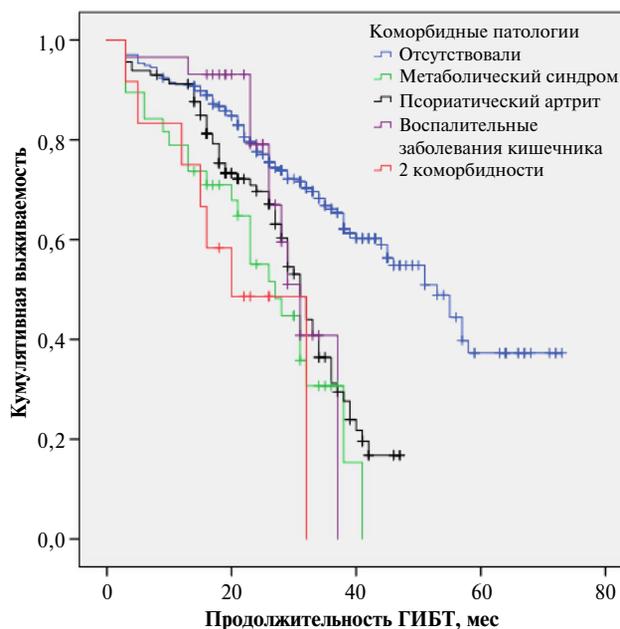


Рис. 6. Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в общей выборке случаев в зависимости от наличия у пациента коморбидных патологий (две коморбидности: сочетание псориатического артрита и метаболического синдрома)

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

Таблица 5. Показатели выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия у пациента определенных коморбидных патологий

ГИБП	Коморбидные патологии	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствовали	31,360	1,673	28,080	34,639	33,000
	МС	10,000	3,606	2,933	17,067	12,000
	ПсА	19,321	2,091	15,223	23,420	16,000
	ПсА + МС	7,143	1,724	3,763	10,522	6,000
Адалимумаб	Отсутствовали	36,687	2,236	32,305	41,069	40,000
	МС	16,000	3,307	9,519	22,481	16,000
	ПсА	27,922	2,212	23,587	32,258	31,000
	ПсА + МС	15,000	5,774	3,684	26,316	20,000
	ВЗК	33,059	2,226	28,696	37,422	37,000
Устекинумаб	Отсутствовали	64,865	2,236	60,482	69,248	—
	МС	39,385	2,782	33,933	44,838	42,000
	ПсА	34,812	2,420	30,068	39,556	37,000
	ПсА + МС	32,000	-	32,000	32,000	32,000
	ВЗК	25,000	2,278	20,535	29,465	26,000
Секукинумаб	Отсутствовали	39,315	2,915	33,602	45,027	—
	МС	26,667	1,892	22,959	30,374	26,000
	ПсА	34,512	2,230	30,141	38,883	36,000
	ПсА + МС	29,500	2,165	25,256	33,744	—

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ПсА — псориатический артрит; МС — метаболический синдром.

стически значимо выше ($p < 0,001$) показателей, описанных при применении ингибиторов ФНО- α (адалимумаба и этанерцепта).

Немаловажное значение для показателя выживаемости терапии имели предшествующая небιологическая терапия и ее длительность: $\chi^2 = 43,715$; $p < 0,001$ (рис. 7).

Было установлено, что длительное (> 6 мес) и краткосрочное (< 6 мес) предшествующее ГИБТ лечение пациента сульфасалазином (соответственно $p = 0,683$ и $p = 0,837$) и ацитретиним (соответственно $p = 0,436$ и $p = 0,276$), а также краткосрочное назначение метотрексата ($p = 0,158$) и циклоспорина ($p = 0,124$) не оказывают статистически значимое влияние на выживаемость ГИБП по сравнению с показателем, полученным у пациентов без какого-либо предшествующего ГИБТ системного лечения. Тогда как статистически значимое снижение выживаемости оказывало ранее проводимое длительное лечение метотрексатом ($p = 0,002$) или циклоспорином ($p < 0,001$) (табл. 6).

Нежелательные явления

Было установлено 22 случая развития серьезных нежелательных явлений на фоне получения пациентами детского возраста биологической терапии, которые привели к отмене применяемой ГИБП. Наблюдалось 6 случаев развития у пациента болезни Крона *de novo* при использовании этанерцепта (парадоксальная реакция), что требовало переключения пациента на терапию инфликсимабом или адалимумабом, реже проводилась смена препарата на устекинумаб в комбинации с приемом сульфасалазина.

Данное серьезное нежелательное явление в единичных случаях наблюдалось при ГИБТ адалимумабом (1 случай) и секукинумабом (1 случай). Другим серьезным нежелательным явлением, которое привело к отмене ГИБП се-

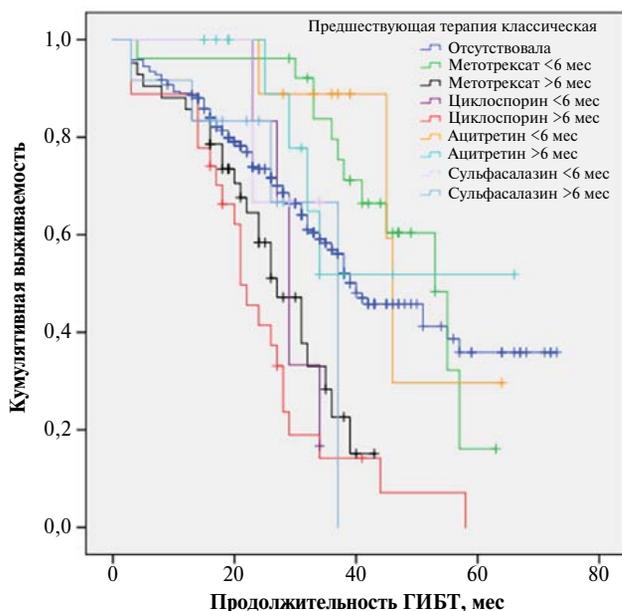


Рис. 7. Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в зависимости от ранее получаемого небιологического системного лечения.

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

Таблица 6. Среднее значение и медиана выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от ранее проводимого небиологического лечения

ГИБП	Ранее получаемая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствовала	25,475	2,063	21,431	29,519	23,000
	Метотрексат > 6 мес	20,143	2,558	15,129	25,157	20,000
	Циклоспорин > 6 мес	16,909	1,755	13,469	20,349	17,000
Адалимумаб	Отсутствовала	33,107	1,966	29,253	36,962	35,000
	Метотрексат > 6 мес	23,611	3,162	17,414	29,808	27,000
	Циклоспорин > 6 мес	20,250	6,019	8,453	32,047	21,000
Устекинумаб	Отсутствовала	58,391	2,773	52,956	63,825	—
	Метотрексат > 6 мес	34,869	3,825	27,373	42,365	39,000
	Циклоспорин > 6 мес	43,000	6,190	30,867	55,133	44,000
Секукинумаб	Отсутствовала	37,018	1,896	33,303	40,734	40,000
	Метотрексат > 6 мес	27,364	3,927	19,667	35,060	36,000
	Циклоспорин > 6 мес	20,917	4,191	12,702	29,131	26,000

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ДИ — доверительный интервал.

кукинумабом, был рецидивирующий кандидоз слизистой рта, рефрактерный к терапии флуконазолом (пациент также страдал сахарным диабетом 1 типа), после отмены биологического агента и терапии позаконазолом наблюдалось полное разрешение кандидоза. Также в случаях применения адалимумаба и этанерцепта были установлены 2 случая дебюта туберкулезной инфекции: вероятнее всего, в результате реакции имевшегося латентного туберкулеза, кроме того, оба пациента ранее находились на длительном лечении системными иммунодепрессантами (метотрексатом и циклоспорином). Также было установлено повышение уровня печеночных трансаминаз > 3 норм на фоне применения этанерцепта (1 случай) и адалимумаба (8 случаев) у пациентов без сопутствующего лечения гепатотоксичными препаратами. Стоит также отметить, что в 5 случаях из 9 у пациентов был установлен диагноз МС. Серьезными нежелательными явлениями, выявленными при использовании устекинумаба, были манифестация ПсА с выраженным дактилитом пальцев кистей рук и пустулизация вульгарного псориаза, расцененная как парадоксальный пустулезный псориаз, индуцированный устекинумабом.

В рамках данной работы на фоне биологической терапии вульгарного псориаза у детей не было зарегистрировано ни одного случая развития лимфолифферативных и других онкологических заболеваний.

Обсуждение

Резюме результатов исследования

На показатель выживаемости ГИБТ псориаза у детей оказывает влияние множество факторов, в том числе биологическая наивность, наличие отягощенного семейного анамнеза, своевременная инициация биологической терапии, длительное предшествующее ГИБТ применение метотрексата или циклоспорина, а также наличие у пациента коморбидных патологий. Лучшая средняя продолжительность эффективного использования ГИБТ наблюдается у бионаивных пациентов без коморбидных

патологий, которым была проведена ранняя (< 2 лет с момента установления диагноза «псориаз» тяжелого течения) инициация ГИБП устекинумабом без предшествующего длительного (> 6 мес) лечения «классическими» иммуносупрессантами (метотрексатом, циклоспорином). Назначение биологического препарата адалимумаба в случае наличия у пациента с псориазом сопутствующего ВЗК и препарата секукинумаба при наличии у пациента установленного диагноза ПсА — наиболее предпочтительные варианты терапии, позволяющие добиться лучших показателей выживаемости ГИБТ.

Обсуждение результатов исследования

В приведенном исследовании наиболее высокая продолжительность получения ГИБТ у детей, страдающих псориазом, была установлена при использовании устекинумаба, самая низкая — этанерцепта, показатели выживаемости адалимумаба и секукинумаба статистически значимо не отличались друг от друга и занимали промежуточное положение. Что несколько отличается от результатов зарубежных авторов, оценивающих выживаемость ГИБП во взрослой популяции на основании данных регистра BADBIR, где демонстрируются значения выживаемости препарата секукинумаб, сопоставимые с устекинумабом, однако эти результаты получены за годовой период наблюдения, тогда как в нашем исследовании имеются наблюдения использования секукинумаба сроком более двух лет [21]. Несмотря на то что сравниваемая работа использовала более короткий промежуток времени для оценки и сравнения выживаемости ГИБП, мы допускаем предположение о том, что выживаемость препарата секукинумаб действительно может быть намного выше, чем у адалимумаба, однако не является сопоставимой с показателями устекинумаба в долгосрочной перспективе (причины данного предположения детально описаны в разделе «Ограничения исследования»). Формирование таблиц дожития по имеющимся у нас данным указывало на кумулятивную выживаемость пациентов, использующих устекинумаб или секукинумаб, составляющую > 95%

за период наблюдения, равный 12 мес, тогда как у адалимумаба данный показатель составлял приблизительно 86,1%. Однако к 24-му мес лечения кумулятивная выживаемость адалимумаба составила 70,5%; секукинумаба — 76,7; а устекинумаба — 92,6%. В связи с этим также заслуживают внимания приведенные в работе A. Egeberg et al. сведения, указывающие, что показатели выживаемости ГИБТ секукинумабом аналогичны таковым при лечении адалимумабом у пациентов с ПсА [22]. Это также может объяснять полученные нами данные, поскольку 53,1% случаев использования секукинумаба были связаны с наличием у пациентов сопутствующего ПсА, а применение адалимумаба на фоне имеющегося у пациента ПсА составило 25,4%. Учитывая значительное снижение выживаемости терапии устекинумабом при наличии у пациентов сопутствующего ПсА, приведенное в нашем исследовании, мы также можем сделать вывод о том, что в подобной клинической ситуации выживаемость секукинумаба действительно будет сопоставима или даже превосходить значения устекинумаба.

Влияние коморбидных патологий на показатель выживаемости — спорная тема, по поводу которой нет единого, четко сформированного мнения; кроме того, большинство имеющихся исследований проведено на популяции взрослых пациентов с псориазом. Так, A. Jacobi et al. указывают на негативное влияние МС на выживаемость ГИБТ, однако у пациентов с ПсА авторы наблюдали более высокие показатели выживаемости ГИБТ по сравнению с остальной выборкой, что было связано, по мнению исследователей, с лучшей комплаентностью данной категории пациентов [23]. Более длительное использование ГИБП при наличии ПсА, наряду с отсутствием значимого влияния на выживаемость биологической терапии, также было резюмировано в ряде других исследований [21, 24, 25]. В противоположность этому в некоторых работах отмечается снижение как выживаемости, так и терапевтического ответа ГИБТ у пациентов с сопутствующим ПсА и подчеркивается более высокая потребность в замене ГИБП в долгосрочной перспективе [26–28]. Наши наблюдения демонстрируют, что наличие коморбидных патологий выступает фактором риска ранней отмены ГИБТ (предиктор отмены) и отрицательно влияет на выживаемость биологических агентов. Однако важное значение имеет использование конкретной ГИБП при наличии определенной коморбидной патологии. Так, выраженное снижение продолжительности терапии наблюдалось при ВЗК на фоне лечения устекинумабом, тогда как использование адалимумаба, напротив, не сопровождалось статистически значимыми изменениями значений выживаемости. Ожидаемая продолжительность получения секукинумаба значимо не изменялась при наличии у пациента с ПсА по сравнению с использованием этанерцепта, адалимумаба и устекинумаба, в случае которых отмечалось снижение выживаемости терапии, при этом у адалимумаба снижение было менее выраженным по сравнению с остальными указанными биологическими агентами. Метаболический синдром был связан с низкой выживаемостью всех ГИБП, но более выраженное негативное влияние данный фактор оказывал при терапии ингибиторами ФНО- α (адалимумабом, этанерцептом), чем в случаях использования устекинумаба и секукинумаба.

Также интересны результаты, касающиеся своевременного (< 2 лет после установления диагноза) назначенная ГИБТ, которые связаны с лучшими показателями продолжительности ожидаемого получения ГИБП до на-

ступления отмены по сравнению с отсроченной инициацией (> 2 лет после установления диагноза). При этом более выраженное влияние на указанные показатели биологической терапии наблюдается при назначении ингибиторов ФНО- α , тогда как секукинумаб и устекинумаб менее зависимы от данного параметра и демонстрируют отличные показатели выживаемости даже при отсроченном назначении биологического лечения. Возможным объяснением данных наблюдений является наличие при длительном стаже псориаза сформированного в коже пула Т-клеток памяти и сохранение патологической экспрессии провоспалительных цитокинов — феномен «молекулярного рубца», который незначительно нормализуется при лечении ингибиторами ФНО- α , тогда как применение устекинумаба и секукинумаба, значимо снижающих остаточные уровни провоспалительных цитокинов и подавляющих резидентные Т-клетки памяти в пораженной коже, обеспечивает более стабильную иммунологическую среду в местах прежних высыпаний вне зависимости от продолжительности заболевания [29–31]. Некоторые работы демонстрируют влияние на выживаемость ГИБТ половой принадлежности пациента, выделяя женский пол в роли фактора риска ранней отмены биологического лечения [25, 32, 33]. Наше исследование не обнаружило статистически значимой разницы между мужским и женским полом при проведении анализа выживаемости ГИБТ. Кроме того, нами был определен такой статистически значимый предиктор отмены ГИБТ, как наличие у пациента отягощенного семейного анамнеза, что может быть связано с более тяжелым течением заболевания из-за ранней манифестации и отсроченного назначения биологического лечения (68,8% случаев пациентов с отягощенным анамнезом из нашей выборки). Имеются исследования, указывающие на тот факт, что длительная предшествующая терапия классическими иммуносупрессивными препаратами является достоверно значимым предиктором более раннего прекращения ГИБТ [34]. Это было подтверждено в ходе нашей работы: было установлено, что применение циклоспорина или метотрексата более 6 мес до назначения ГИБТ у пациента детского возраста, страдающего псориазом, связано с более низкой продолжительностью получения биологической терапии. Наиболее вероятной причиной данных наблюдений является факт отсроченного назначения таким пациентам необходимого им биологического лечения в результате длительно проводимого малоэффективного лечения небиологическими системными препаратами.

Ограничения исследования

Большая часть данных была собрана ретроспективно. Показатели выживаемости секукинумаба в работе могут быть несколько занижены, чем его реальные значения, поскольку препарат в большинстве случаев (64,2%) был назначен пациентам, которые ранее уже получали ГИБТ (использовался в качестве второй-третьей линии терапии), также данный биологический агент официально стал применяться у детей относительно недавно по сравнению с остальными ГИБП, использованными в рамках исследования, поэтому он имеет малый период наблюдения (65,4% случаев применения цензурированы, терапия не была отменена). Многие пациенты получали сопутствующую терапию небиологическими препаратами, влияние которых на показатель выживаемости также необходимо изучить более детально для каждого ГИБП в отдельности.

Заключение

Полученные наблюдения указывают на нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами и необходимости раннего назначения ГИБТ, при этом недостаточная эффективность проводимого лечения метотрексатом или циклоспорином в течение 6 мес является показанием для назначения биологической терапии. При наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза, а также стажа болезни более двух лет с момента установления диагноза псориаза для выбора в качестве препаратов первой линии ГИБТ предпочтительными у детей являются устекинумаб или секукинумаб, демонстрирующие более продолжительный срок эффективного лечения в данных клинических ситуациях. Это утверждение справедливо и для пациентов, страдающих псориазом на фоне МС: применение устекинумаба и секукинумаба связано с большей продолжительностью эффективного лечения и меньшим риском развития нежелательного явления в виде подъема печеночных трансаминаз по сравнению с ингибиторами ФНО- α (адалимумабом, этанерцептом). При наличии активной болезни Крона для лечения псориаза наиболее рекомендованный вариант терапии — применение адалимумаба с последующим возможным переключением на устекинумаб (при необходимости). Препаратом выбора при установленном пациенту диагнозе ПсА является секукинумаб, назначение которого не сопровождается статистически значимым снижением значений показателя выживаемости терапии.

Нам все еще предстоит изучить влияние на выживаемость ГИБТ сопутствующей небиологической терапии

и ранее использованных биологических агентов (влияние предшествующей линии биологической терапии). Эти данные в совокупности с уже имеющимися результатами позволят составить рациональные и научно обоснованные рекомендации для оптимальных вариантов замены ГИБП с целью сохранения максимальной эффективности и продолжительности применения биологической терапии у детей, страдающих псориазом. Именно такой подход позволит предупредить и спрогнозировать развитие ранней неэффективности и отмены биологической терапии, а также добиться своевременного достижения длительной ремиссии заболевания и повышения качества жизни пациентов детского возраста.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Н.Н. Мурашкин — подготовка материала, проверка и правка рукописи, одобрение направления работы на публикацию; Р.А. Иванов — сбор данных, статистический анализ, подготовка материала, оформление публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

453

ЛИТЕРАТУРА

- Gunter NV, Yap BJM, Chua CLL, et al. Combining Understanding of Immunological Mechanisms and Genetic Variants Toward Development of Personalized Medicine for Psoriasis Patients. *Front Genet.* 2019;10:395. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00395>
- Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., и др. Коморбидности псориаза в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, et al. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Current Pediatrics.* 2020;19(6):460–467. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149>
- Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, et al. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(3):290–297. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
- Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743180. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>
- Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, et al. Management of psoriasis in children (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1429. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864>
- Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Access Journal of Biomedical Science.* 2020;2(1):207–209. doi: <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
- Torrelo A. The use of biologics for childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1816. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15855>
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 455–463. [Murashkin NN, Ambarchian ET. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF α and IL12/23 Inhibitors in Children with Psoriasis. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(6):455–463. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1983>
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 531–537. [Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV, et al. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Current Pediatrics.* 2020;19(6):531–537. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153>
- Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., и др. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 446–450. [Namazova-Baranova LS, Bakulev AL, Murashkin NN, et al. Management of Moderate and Severe Forms of Psoriasis in Children: New Opportunities of Genetically Engineered Biologic Drugs. *Current Pediatrics.* 2021;20(5):446–450. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2322>
- Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное

- исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. [Ivanov RA, Murashkin NN. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):451–458. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>
12. Lin P-T, Wang S-H, Chi C-C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*. 2018;8(1):16068. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34293-y>
 13. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 419–429. [Ivanov RA, Murashkin NN. Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies. *Current Pediatrics*. 2022;21(5):419–429. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>
 14. Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей // *Медицинский алфавит*. — 2022. — № 8. — С. 80–85. [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical alphabet*. 2022;8:80–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>
 15. Псориаз у детей и взрослых: клинические рекомендации. — М., 2020. — 66 с. [Psoriasis u detej i vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Moscow, 2020. 66 s. (In Russ.)]
 16. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. Обзор литературы // *КМКВ*. — 2018. — № 3. — С. 191–196. [Kruglova LS, Osina AV, Chotko AA. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival. Review. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2018;3:191–196. (In Russ.)]
 17. No DJ, Inkeles MS, Amin M, et al. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):460–466. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1398393>
 18. Phan C., Beauchet A., Burztejn A-C, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *Eur J Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1984–1992. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
 19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>
 20. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014;23(10):705–709. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12437>
 21. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):294–302. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18981>
 22. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis — A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151979>
 23. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2016;55(3):296–302. doi: <https://doi.org/10.1111/jid.12879>
 24. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632–2640. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>
 25. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1094–1105. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19701>
 26. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, et al. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):979–982. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03093.x>
 27. Akdogan N, Dogan S, Bostan E, et al. Age and psoriatic arthritis are important predictors of biologic agent switch in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(12):1535–1541. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1979394>
 28. Galache Osuna C, Gómez-Vila B, Aubán Pariente J, et al. Ustekinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A retrospective Study of Real Clinical Practice. *Medicina*. 2020;56(11):584. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56110584>
 29. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111–3120. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302313>
 30. Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, et al. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):2073–2076.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.024>
 31. Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol*. 2019;41(6):633–644. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>
 32. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, et al. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*. 2019;180(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16809>
 33. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1148–1158. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13611>
 34. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):662–669.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.033>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolay N. Murashkin, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [address: 2 bldn 1 Lomonosovsky pr-t, 119991, Moscow, Russia]; e-mail: m_nn2001@mail.ru, SPIN-код: 5906-9724, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Иванов Роман Александрович, врач отделения дерматологии [Roman A. Ivanov, MD]; e-mail: isxiks@gmail.com, SPIN-код: 5423-8683, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Т.С. Лепешкова, О.П. Ковтун,
Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова, С.А. Царькова,
В.В. Базарный, Л.Г. Полушина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Современные возможности прогнозирования системных проявлений пищевой аллергии по результатам проспективного когортного исследования

Обоснование. В детском возрасте пищевая аллергия (ПА) — частая проблема. Пищевая анафилаксия (ПАН) может представлять угрозу для жизни. В связи с этим является обоснованным исследование клинико-anamnestических данных и факторов, способных влиять на формирование ПАН, для разработки математических моделей прогноза острых эпизодов ПА, включая ПАН. **Цель исследования** — установить клинико-патогенетические факторы, способствующие формированию системных проявлений ПА у детей и разработать математический способ прогноза тяжелых системных реакций на пищу. **Методы.** В проспективное когортное открытое исследование было включено 76 детей ($5,12 \pm 3,74$ года), страдающих персистирующей ПА с эпизодами ПАН в анамнезе. Группа сравнения — 134 ребенка ($7,18 \pm 2,52$ года), имевших atopические заболевания, локальные проявления ПА, но без системных реакций на пищевые продукты. У пациентов были изучены анамнез болезни и жизни, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, выполнены общеклинические иммунологические исследования (в сыворотке крови и ротовой полости), в том числе компонентная аллергодиагностика. **Результаты.** По результатам анализа клинико-anamnestических данных у 210 детей было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования системных проявлений ПА, где рисками явились: кесарево сечение (ОШ 1,8; 95%-й ДИ [1,02; 3,01]; $p < 0,05$), немедленные аллергические реакции на пищу (ОШ 3,3; 95%-й ДИ [1,47; 7,39]; $p < 0,05$), анемия матери во время беременности (ОШ 3,5; 95%-й ДИ [1,83; 6,57]; $p < 0,05$), аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8; 95%-й ДИ [2,04; 11,18]; $p < 0,05$), наличие atopического дерматита (ОШ 3,7; 95%-й ДИ [1,77; 7,68]; $p < 0,05$), аллергия к белкам коровьего молока (ОШ 7,8; 95%-й ДИ [4,31; 14,24]; $p < 0,05$), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8; 95%-й ДИ [13,37; 760,67]; $p < 0,05$). Найден математический способ прогноза ПАН при решающем правиле $Y \geq 0,35$, с эффективностью прогноза до 90% при применении линейного уравнения регрессии: $Y = 0,0518 + 0,2983 \times A_1 + 0,2390 \times A_2 + 0,4793 \times A_3 - 0,0037 \times A_4 + 0,0002 \times A_5$, где A_1 — продукт первых проявлений — белки коровьего молока (0 или 1); A_2 — быстрое начало реакции (0 или 1); A_3 — потребность в назначении аминокислотной смеси (0 или 1); A_4 — возраст бронхиальной обструкции, в том числе свистящего дыхания (в месяцах); A_5 — эозинофилы (кл/мкл). **Заключение.** Симптомы atopического дерматита и немедленной ПА к белкам коровьего молока, требующие введения аминокислотной смеси у ребенка, в семье которого есть сибсы с аллергическими заболеваниями, а беременность матери протекала на фоне анемии и завершилась оперативным родоразрешением, следует рассматривать как настораживающие факторы в плане прогноза появления у пациента в дальнейшем симптомов ПАН. Предложенный математический способ прогноза ПАН позволяет с высокой эффективностью определять вероятность формирования тяжелых аллергических реакций на продукты питания у детей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, дети, острые симптомы пищевой аллергии, системные реакции

Для цитирования: Лепешкова Т.С., Ковтун О.П., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Царькова С.А., Базарный В.В., Полушина Л.Г. Современные возможности прогнозирования системных проявлений пищевой аллергии по результатам проспективного когортного исследования. Вестник РАМН. 2023;78(5):455–466. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12970>

Обоснование

Пищевая аллергия (ПА) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой во всем мире [1]. Она имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании хронических аллергических заболеваний, таких как atopический дерматит [2] и atopическая бронхиальная астма [3], и нередко становится причиной острых локальных реакций, а в некоторых случаях и тяжелых системных проявлений на продукты питания у детей и взрослых [4, 5]. Поскольку в основе немедленных аллергических проявлений лежит IgE-опосредованный механизм [1], именно он является причиной острых проявлений ПА, таких как оральная аллергический синдром, аллергическая крапивница, аллергический ангиоотек, пищевая анафилаксия (ПАН) [6].

Анафилаксия — это системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым развитием по-

тенсиально угрожающих жизни изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы [1, 7]. Диагноз анафилаксии устанавливается на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [1, 7]. Наличие гипотензии при ПАН не обязательно, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии — анафилактический шок [1, 7].

Анафилаксия на продукты питания чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста [1, 5, 8]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа реакций на пищевые продукты и утяжелении клинических проявлений ПА [1, 4, 5, 8]. IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов, а более 130 аллергенных молекул доступно для диагностики IgE-опосредованной аллергии [9]. Известно, что в детской практике наиболее часто ПАН развивается на белки коровьего молока, куриное яйцо, рыбу, а во взрослом

возрасте — на арахис, морепродукты, орехи, семена [1, 4, 5]. С открытием молекул аллергенов улучшилось понимание, как пищевые продукты вызывают сенсibilизацию тучных клеток и запускают аллергическое воспаление, а также появились знания о том, какие патологические механизмы, участвующие в этом процессе, будут зависеть от структурных, биологических и экологических характеристик самих аллергенных молекул [1, 9]. Сенсibilизация пациента с ПА к истинным пищевым аллергенам, относящимся к животным протеинам (казеинам, овомукоиду, тропомиозинам, парвальбуминам), или белкам хранения и белкам — переносчикам липидов (lipid transfer protein, LTP) орехов и фруктов дает основание опасаться тяжелых реакций на пищу у конкретного пациента [9].

При ПАН проведение проспективных работ невозможно [4, 5, 8], и поэтому ретроспективные исследования следует рассматривать как единственную реальную возможность заподозрить, выявить и изучить причинно-значимые пищевые аллергены — триггеры анафилаксии [1, 4, 5, 8, 9]. Для изучения распространенности и характера ПАН в ряде стран мира были инициированы исследования в отделениях неотложной терапии, профильных клиниках и многоцентровых учреждениях, проведено несколько популяционных исследований, обобщены данные и проведен метаанализ исследований [1, 4, 5, 8]. Изучение свойств и характеристик пищевых продуктов как аллергенов, а также триггеров и факторов, способствующих формированию ПАН у детей, вызвано необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА у пациентов [1, 4, 5, 8]. Известно, что подобных работ в нашей стране не проводилось [7].

Принимая во внимание, что острые системные реакции при ПА являются серьезным испытанием для ребенка и его семьи, значимо снижают качество жизни больного, препятствуя его интеграции в общество, а также становятся социально-экономическим бременем для системы здравоохранения [10, 11], было инициировано данное исследование.

Цель исследования — установить клиничко-патогенетические факторы, способствующие формированию системных проявлений пищевой аллергии у детей, и разработать математический способ прогноза тяжелых системных реакций на пищу.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное когортное открытое исследование было включено 76 детей (45 мальчиков и 31 девочка) от 6 мес до 16 лет ($Me [Q_1; Q_3], (M \pm Sd)$: медиана возраста — 5,0 [3,0; 6,0], средний возраст — $5,12 \pm 3,74$ года), страдающих персистирующей ПА и имевших в анамнезе эпизоды ПАН. Группой сравнения для них стали 134 ребенка (75 мальчиков и 59 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана возраста — 7,0 [5,0; 9,0], средний возраст — $7,18 \pm 2,52$ года), имевших атопические заболевания, локальные проявления ПА (оральный аллергический синдром), но без системных проявлений ПА в анамнезе. По полу и возрасту статистических различий в группах установлено не было. С целью выявления факторов риска системных проявлений ПА были проведены углубленный анализ первичной документации «История развития ребенка» (форма 112/у), анкетирование и интервьюиро-

T.S. Lepeshkova, O.P. Kovtun, E.K. Beltyukov, V.V. Naumova, S.A. Tsarkova,
V.V. Bazarny, L.G. Polushina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Modern Possibilities for Predicting Systemic Manifestations of Food Allergy Based on the Results of a Prospective Cohort Study

Background. Food allergies (FA) are a common problem in childhood. Food anaphylaxis (FAN) can be life threatening. In this regard, it is reasonable to study clinical and anamnestic data and factors that can influence FAN formation in order to develop mathematical models of prognosis aimed at reducing acute episodes of FA, including FAN. **Aims** — to establish clinical and pathogenetic factors contributing to the formation of systemic manifestations of FA in children and to develop a mathematical method for predicting severe systemic reactions to food.

Methods. A prospective cohort open study included 76 children (5.12 ± 3.74 years) suffering from persistent FA with a history of FAN episodes. The comparison group included 134 children (7.18 ± 2.52 years old) who had atopic diseases, local manifestations of FA, but without systemic reactions to food. Illness and life history, presence and severity of concomitant diseases were studied, general clinical and immunological studies were performed (in blood serum and oral cavity). **Results.** Based on the data in 210 children, the odds ratio (OR) of systemic FA formation was calculated, where the risks were: caesarean section (OR 1.8; 95% CI [1.02; 3.01]; $p < 0.05$), immediate allergic reactions to food (OR 3.3; 95% CI [1.47; 7.39]; $p < 0.05$), maternal anemia during pregnancy (OR 3.5; 95% CI [1.83; 6.57]; $p < 0.05$), allergic diseases in siblings (OR 4.8; 95% CI [2.04; 11.18]; $p < 0.05$), presence of atopic dermatitis (AD) (OR 3.7; 95% CI [1.77; 7.68]; $p < 0.05$), allergy to cow's milk proteins (CMP) (OR 7.8; 95% CI [4.31; 14.24]; $p < 0.05$), clinical need for introduction of amino acid formulae (OR 100.8; 95% CI [13.37; 760.67]; $p < 0.05$). A mathematical method was found for predicting FAN with a decision rule $Y \geq 0.35$, with a forecast efficiency of up to 90% when using a linear regression equation: $Y = 0.0518 + 0.2983 \times A_1 + 0.2390 \times A_2 + 0.4793 \times A_3 - 0.0037 \times A_4 + 0.0002 \times A_5$, where A_1 is CMP as the first allergic product (0 or 1), A_2 is rapid onset of reaction (0 or 1), A_3 is amino acid formulae use (0 or 1), A_4 is age of wheezing (in months), A_5 is eosinophils (cells/ μ l). **Conclusions.** Symptoms of AD and severe FA to CMP, requiring amino acid formulae introduction, should be considered as alarming anamnestic data for predicting possible FAN episodes, if the child has immediate type of FA, the mother's pregnancy proceeded against the background of anemia, delivery was carried out operatively way and there are already children with atopic diseases in the family. The proposed mathematical method for predicting FAN makes it possible to determine probability of severe allergic reactions to food in children with an efficiency of up to 90%.

Keywords: food allergy, food anaphylaxis, children, acute symptoms of food allergy, systemic reactions

For citation: Lepeshkova TS, Kovtun OP, Beltyukov EK, Naumova VV, Tsarkova SA, Bazarny VV, Polushina LG. Modern Possibilities for Predicting Systemic Manifestations of Food Allergy Based on the Results of a Prospective Cohort Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):455–466. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12970>

вание родителей. Всем детям проведены клинический осмотр, забор крови на общеклинические обследования, аллергологическое исследование *in vitro* и/или *in vivo* с учетом показаний и противопоказаний для подтверждения IgE-опосредованного механизма ПА. Методом случайной выборки у части детей в обеих группах выполнены иммунологические исследования в ротовой жидкости и крови. Клинические диагнозы детям выставляли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: «Анафилактический шок» (2020 г.), «Атопический дерматит» (2021 г.), «Крапивница» (2023 г.), «Бронхиальная астма» (2021 г.), «Бронхит» (2021 г.) и др. Детей, у которых в соответствии с клиническими рекомендациями диагноз «бронхиальная астма» J45 был неправомочен, вели на основании клинических рекомендаций «Бронхит» (J20, J40). Диагноз J39.3 выставлялся детям, имеющим склонность к сухому кашлю без эпизодов и признаков бронхообструктивного синдрома. Пациенты находились под врачебным наблюдением в течение всего периода исследования.

Критерии соответствия

В группы исследования вошли дети, которые соответствовали **критериям включения**: дети от 6 мес до 17 лет 11 мес 29 дней с острыми клиническими проявлениями ПА (локальные или системные) в анамнезе, с подтвержденной атопией, имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных. Диагноз анафилаксии устанавливался ретроспективно на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [5, 6]. У всех пациентов группы сравнения были жалобы на оральный аллергический синдром. Местные симптомы в полости рта возникали после употребления свежих овощей (моркови, помидоров, сельдерея), фруктов (яблок, персиков, вишни, черешни, груш и др.) или орехов (фундука) сразу или спустя 5–10 мин после контакта аллергена со слизистой оболочкой губ и ротовой полостью и, как правило, самостоятельно купировались. Оральный аллергический синдром (зуд во рту и глотке, ощущение «комка в горле», гиперсаливация, дисфония, зуд в ушах, покалывающая боль слизистой оболочки полости рта) возникает у пациентов в результате первичной сенсибилизации к ингаляционным растительным аллергенам и усиливается при росте степени пыльцевой сенсибилизации [9], а реакция на продукты является перекрестной. Ни один ребенок из группы сравнения системных реакций на продукты не имел. Поскольку истинная ПА формируется быстрее, чем перекрестная, дети основной группы оказались несколько младше, но достоверной статистической разницы между изучаемыми группами по возрасту не установлено и ограничением для интерпретации результатов это не стало. В дальнейшем дети обеих групп обследовались для установления причинно-значимого аллергена (подтвержденного выявлением sIgE).

Критериями не включения в исследование стали: возраст пациентов старше 18 лет; дети без подтвержденных IgE-зависимых заболеваний и IgE-зависимой ПА; дети, родившиеся со сроком гестации менее 37 и более 42 нед; дети, родившиеся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой; дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития; дети с врожденными пороками развития органов и систем; дети с генетическими и хромосомными заболеваниями, дети с врожденными ошибками

иммунитета; дети, родители которых отказались от участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились: отказ родителей от дальнейшего продолжения исследования в связи с возникновением у ребенка новых заболеваний, не связанных с проведением данного исследования (паралич нижних конечностей после перенесенной инфекции — 1 человек; онкологическое заболевание — 1 человек; укусы собакой — 1 человек); отъезд детей в другие населенные пункты на постоянное место жительства (3 человека).

Условия проведения

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала осуществлялся на базе ГАУЗ СО «ДГП № 13», г. Екатеринбург.

Продолжительность исследования

Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

После включения пациента в исследование были проанализированы анамнез жизни ребенка, сопутствующие заболевания, выписки из стационаров (в том числе из родильного дома), ранее проведенные исследования по истории развития ребенка (форма 112/у). Целенаправленно изучались наследственные факторы (наличие атопических заболеваний у взрослых родственников и сибсов), уточнялись сведения о возрасте родителей и их здоровье на момент планирования ребенка, о течении беременности и родов, антропометрические показатели при рождении, в период младенчества и в дошкольном возрасте, характер вскармливания, состояние здоровья вплоть до настоящего исследования, клинические симптомы атопических заболеваний и ПА, симптомы ПАН.

Исходы исследования

Основной исход исследования: определение клинико-патогенетических факторов, способствующих формированию системных проявлений ПА у детей. Расчет отношения шансов (ОШ) формирования системных проявлений ПА у детей.

Дополнительные исходы исследования: вывести линейные уравнения регрессии Y прогноза системных реакций на продукты питания у детей.

Методы регистрации исходов

Были использованы клинический, клинико-статистический и сравнительные анализы, а также статистические методы, позволяющие проанализировать полученный материал. Клиническая оценка состояния здоровья ребенка складывалась из оценки объективного статуса пациента с применением стандартизированных методов физического обследования и антропометрических измерений, осуществлявшихся с помощью программного средства для персональных компьютеров ANTRO (для детей в возрасте до 60 мес) и ANTRO PLUS (старше 60 мес) для расчета величины Z-score (масса тела относительно роста, рост относительно возраста, индекс массы тела относительно возраста).

Широкий спектр лабораторных исследований был включен в исследование для изучения клинико-патогенетических основ формирования системных реакций на пищу. Общеклинические лабораторные исследования проведены в клинико-диагностической лаборатории

с использованием стандартизированных методов и сертифицированного оборудования. Проводили стандартное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови с формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин (общий, прямой, непрямой), АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, амилаза, креатинин, мочевины, холестерин), а также выполняли исследование кала на яйца гельминтов (метод обогащения). Компонентная диагностика аллергии выполнена на мультиплексной панели (аллергочип ISAC-112, ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция) пациентам с множественной пищевой аллергией ($n = 60$). Часть пациентов ($n = 16$) обследована на sIgE к экстрактам и молекулам пищевых аллергенов с применением моноплексных технологий (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Швеция). Иммунологическое обследование включало изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарной активности микро- и макрофагов, определение отдельных цитокинов. Оценка клеточного звена иммунитета складывалась из определения общего числа лейкоцитов и лимфоцитов, определения процентного и абсолютного числа CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+, CD3+HLA-DR+ лимфоцитов и определения процентного и абсолютного количества NK-клеток (CD3–CD16+CD56+) в периферической крови. Определение содержания лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов в периферической крови осуществляли из образца цельной крови, взятой в пробирку с КЗЭДТА (Minicollect, 0,5 ml), с использованием автоматического гематологического анализатора BC 5380 (Mindray, Китай). Иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов осуществлялось согласно протоколу Direct immunofluorescence staining of whole blood, 2002 (BDIS, США) на проточном цито-флуориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием следующих моноклональных антител: BD Multitest™ (CD3-FITC/CD16+CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC; CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC) (BD BioSciences, США); CD3-FITC/HLA-DR+ (IO Test, Immunotech, Франция). Оценка гуморального звена проводилась по уровню сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G. Поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов оценивалась с использованием убитых FITC-меченных бактерий (*St. aureus* Cowan I), а фагоцитарная — с помощью спонтанного и стимулированного НСТ-тестов. Изучалось количество триптазы, эозинофильного катионного белка (ЭКБ), эотаксина, IL-4, IL-13 в сыворотке крови, а также общего IgE, эотаксина, IL-4, IL-13 в ротовой жидкости. Базовый уровень триптазы определяли иммунофлуоресцентным методом на твердофазной основе. Хемилуминесцентным методом устанавливали текущий показатель ЭКБ (Direction for use 52-5296-EN/03. ImmunoCAP, ECP). Исследование общего IgE в сыворотке крови проводили методом иммунохемилуминесценции на анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Germany). Определение общего IgE в ротовой жидкости выполняли иммунохимическим анализом методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБИО IgE». Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия). Цитокины определялись мультипараметрическим флуоресцентным анализом с применением магнитных микросфер (Xmap-

технология, Luminex) и мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT с использованием тест-систем ProcartaPlex Human Eotaxin Simplex, ProcartaPlex Human IL-4 Simplex, ProcartaPlex Human IL-13 Simplex, Invitrogen (eBioscience).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 15 декабря 2017 г.). Законные представители детей подписывали форму информированного согласия.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработка данных проводилась методами математической статистики. Использовали показатели: медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний (Q_3) квартили, среднее значение (M), среднее геометрическое значение и стандартное отклонение (SD). Группы сравнивали с помощью критериев: χ^2 и U-критерия Манна–Уитни и критерия Уилкоксона для связанных выборок. Использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Отношение шансов (ОШ) оценивали с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Линейные уравнения регрессии Y прогноза были рассчитаны методом пошаговой линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 2010. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности безошибочного прогноза $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Было выявлено 76 детей, страдающих персистирующей ПА с эпизодами ПАН в анамнезе. Средний возраст составил $5,12 \pm 3,74$ года. В группу сравнения было включено 134 ребенка, средний возраст — $7,18 \pm 2,52$ года. В набранных группах преобладали дети мужского пола. Статистически значимые различия в группах наблюдались по сопутствующей патологии (табл. 1).

Основные результаты исследования

На момент включения в исследование у всех пациентов с ПАН ($n = 76$) в анамнезе были эпизоды анафилаксии на продукты питания, требовавшие вызова скорой медицинской помощи и госпитализации, в том числе в отделение реанимации. Во время острого эпизода анафилаксии симптомы включали: крапивницу (74%), ангиотеки слизистых оболочек и кожи (78%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%), профузную ринорею (28%), симптомы со стороны нервной (16%) и сердечно-сосудистой (15%) систем организма. У части детей в момент ПАН кожных проявлений не возникало совсем (22%), а анафилаксия проявлялась жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем (рис. 1).

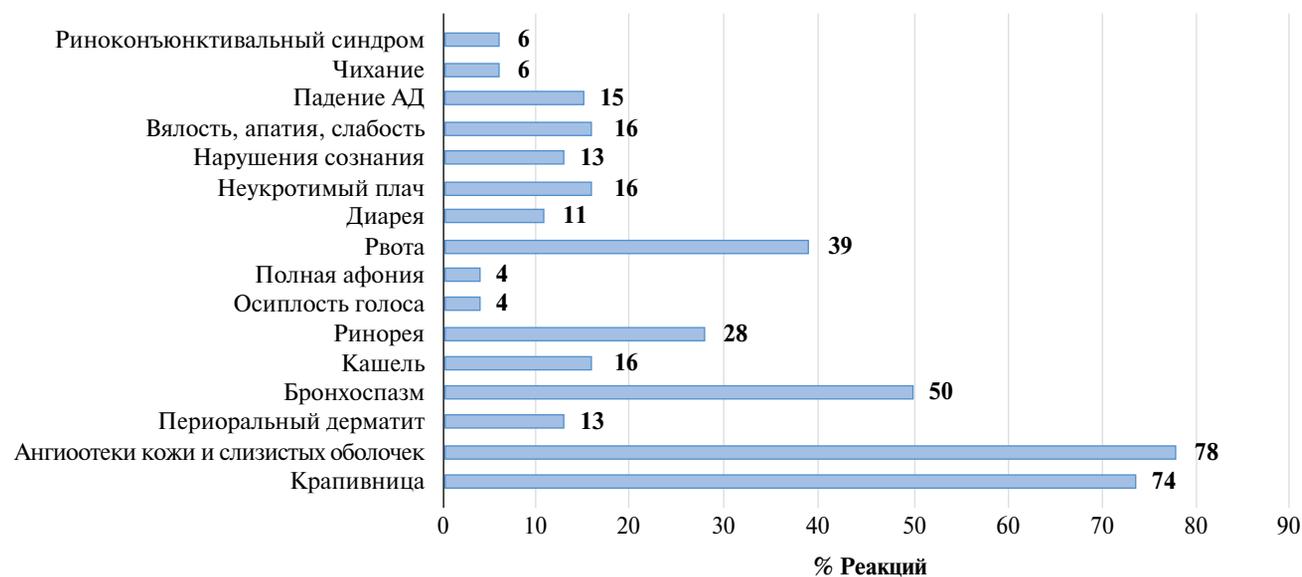
Поиск клинических и патогенетических основ формирования симптомов системной ПА определил важность проведения аллергологического обследования.

Молочные протеины были причиной ПАН у 52,63% ($n = 40$) детей основной группы. Первые проявления ПА на белки коровьего молока у 96,05% ($n = 73$) воз-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в изучаемых группах ($n = 210$)

Показатель	Группа с ПАН ($n = 76$)		Группа без ПАН ($n = 134$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол мужской	45	59,21	75	55,97	0,756
Пол женский	31	40,79	59	44,03	0,756
Пищевая анафилаксия (Т 78.0, Т 78.9)	76	100	0	0	0,000**
Рецидивирующая аллергическая крапивница (L 50.0)	60	78,95	38	28,36	0,000**
Ангиоотеки (Т 78.3)	57	75,00	64	47,76	0,000**
Бронхиальная астма с преобладанием аллергии (J 45.0)	26	34,21	50	37,31	0,764
Аллергический ринит сезонный (J 30.1)	42	55,26	134	100,00	0,000**
Аллергический ринит круглогодичный (J 30.3)	52	68,42	83	61,94	0,428
Атопический дерматит (L 20)	24	31,57	28	20,89	0,119
Гипертрофия небных миндалин (J 35.1)	12	15,79	7	5,22	0,02*
Реакция повышенной чувствительности верхних дыхательных путей (J 39.3)	52	68,42	27	20,15	0,000**
Рецидивирующий ларинготрахеит (J 04.2)	20	26,32	22	16,42	0,12
Острый бронхит с БОС, повторяющиеся эпизоды (J 40)	48	63,16	27	20,15	0,000**
Внебольничная пневмония (J 12–18)	10	13,16	4	2,99	0,01**

Примечание. Достоверность различий между исследуемыми группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0$. ПАН — пищевая анафилаксия; БОС — бронхообструктивный синдром.

Рис. 1. Клинические симптомы пищевой анафилаксии у детей с системными реакциями на пищу ($n = 76$)

ники на первом году жизни, были подтверждены sIgE в сыворотке крови и носили персистирующее течение. В половине случаев на фоне усиления сенсibilизации к белкам коровьего молока возникла анафилаксия. Сенсibilизации к молочным протеинам была выявлена у всех детей, переносивших анафилаксию на коровье молоко; анафилактические реакции вызывали как сывороточные белки (α -лактальбумин, β -лактоглобулин), так и казеиновая фракция или их сочетание (рис. 2). Наиболее тяжелые реакции развивались у детей с сенсibilизацией к казеину (Bos d8) и произошли у 34% больных из группы ПАН.

У больных, переносивших ПАН на белки коровьего молока, при обследовании на мультиплексной панели установлено, что уровень sIgE (Bos d4, Bos d5, Bos d8,

Bos d6) варьировал в широком диапазоне: Bos d4 (Me 0,00 [Q_1 — 0,00; Q_3 — 1,09] min–max: 0,00–38,00); Bos d5 (0,00 [0,00; 1,38], min–max: 0,00–27,00); Bos d8 (0,00 [0,00; 1,15], min–max: 0,00–27,00); Bos d6 (0,00 [0,00; 0,67], min–max: 0,00–28,00). Аналогичная тенденция прослеживалась и при моноплексном обследовании детей на отдельные молекулы к белкам коровьего молока: Bos d4 (Me 2,68 [Q_1 — 0,21; Q_3 — 7,64] min–max: 0,00–100,00); Bos d5 (0,99 [0,13; 5,16], min–max: 0,00–77,30); Bos d8 (1,80 [0,13; 12,58], min–max: 0,00–100,00) kU/l при референсном значении нормы $< 0,10$ kU/l.

Вторым пищевым аллергеном по частоте острых реакций у детей стало куриное яйцо. В ходе исследования было установлено, что у 13,16% ($n = 10$) больных

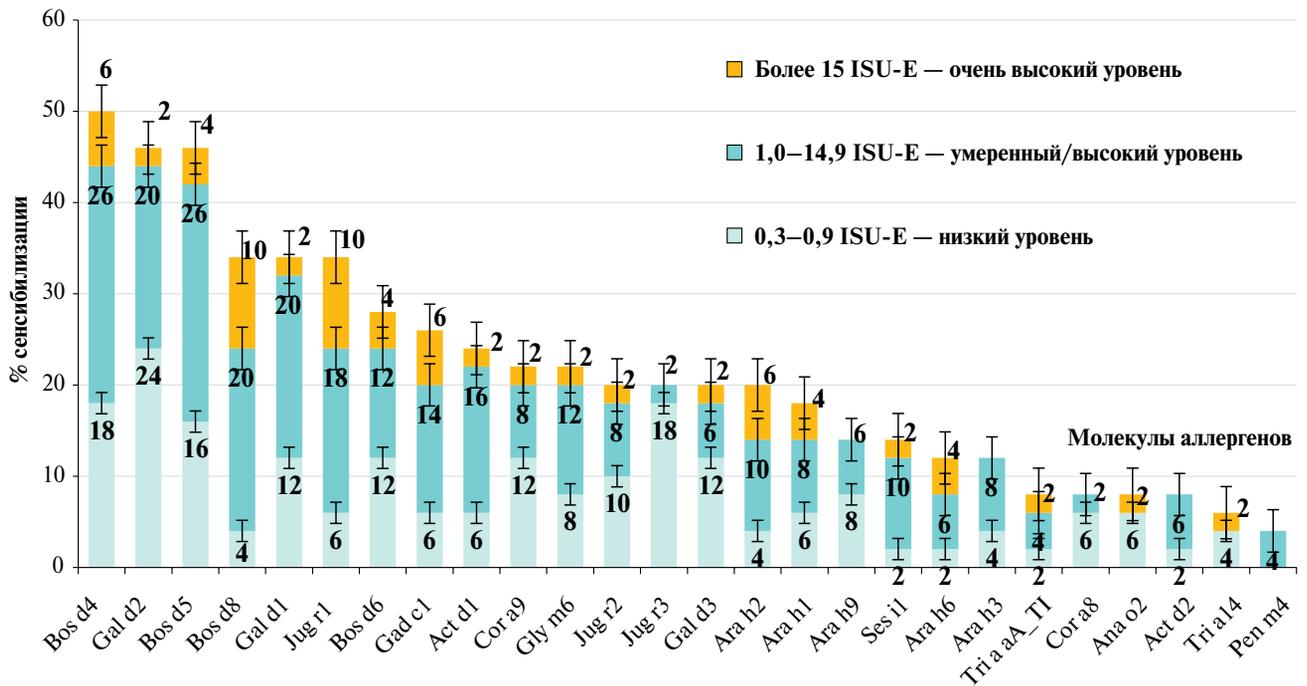


Рис. 2. Уровень sIgE-антител к компонентам пищевых аллергенов на панели аллергочип (ISAC-112) у пациентов, перенесших системную пищевую аллергию ($n = 60$) в стандартизованных ISAC-единицах (ISU-E): $< 0,3$ — не обнаруживаемый уровень; $0,3–0,9$ — низкий; $1,0–14,9$ — умеренный/высокий; ≥ 15 — очень высокий уровень

из группы с ПАН возникали симптомы анафилаксии на куриное яйцо, еще у 23,68% ($n = 18$) отмечались локальные ангиоотеки лица и конечностей, еще у 15,79% ($n = 12$) — обострение atopического дерматита. Было показано, что из обследованных с применением аллергочипа детей с ПАН ($n = 60$) частота анафилаксии на куриное яйцо составила 16,67%. Аллергическая системная реакция была обусловлена сенсibilизацией детей к овомукоиду (Gal d1) ($Me [Q_1; Q_3]$, min–max): $0,00 [0,00; 1,00]$, min–max: $0,5–9,0$ ISU-E и/или овальбумину (Gal d2): $0,00 [0,00; 1,07]$, min–max: $0,50–9,60$ ISU-E (см. рис. 2). К отдельным молекулам куриного яйца уровень сенсibilизации был к (Gal d1) ($Me [Q_1; Q_3]$, min–max): $0,32 [0,08; 2,69]$, min–max: $0,0–10,0$ kU/l, а к овальбумину — (Gal d2): $2,10 [0,58; 9,16]$, min–max: $0,00–34,55$ kU/l, при референсном значении нормы $< 0,10$ kU/l.

Применение мультиплексной компонентной диагностики позволило установить, что у 10,53% ($n = 8$) пациентов реакция возникла вследствие сенсibilизации к различным белкам хранения и липид-транспортным белкам (lipid transfer protein, LTP — белки переносчики липидов) грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) min–max: $0,34–100,0$ ISU-E; у 4 больных сформировалась сенсibilизация на белок хранения кешью (Ana o2, 11S глобулин) min–max: $0,52–73,0$ ISU-E; у 2 детей — на белок хранения бразильского ореха (Bet e1, 2S альбумин) min–max: $0,6–0,8$ ISU-E; у 14 пациентов — к молекулам фундука (Cor a9, 11 S глобулин и Cor a8, LTP), min–max: $0,6–42,0$ ISU-E (см. рис. 2). Все пациенты с ПАН на орехи при развитии симптомов нуждались в госпитализации в отделение реанимации и введении адреналина.

Системные реакции на рыбу были отмечены у 15,79% ($n = 12$) пациентов с ПАН и были подтверждены у каждого среагировавшего на данный продукт повышением sIgE к молекуле трески (Gad c1): $0,00 [0,00; 0,63]$, min–max: $0,4–100,0$ ISU-E (см. рис. 2).

ПАН после употребления ядер арахиса или трансдермального контакта с ним развивалась у 9,21% ($n = 7$) пациентов, все они были сенсibilизированы к белкам хранения арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min–max: $0,4–100,0$ ISU-E). Была найдена высокая положительная корреляция в группе детей с ПАН между sIgE: к Ara h2 и к Ara h6 ($r = 0,77$; $p < 0,05$), а также между sIgE к Ara h3 и к sAra h6 ($r = 0,84$; $p < 0,05$) (см. рис. 2).

Системную реакцию на киви перенесли 7,89% ($n = 6$) пациентов, еще 3 испытывали на киви местные симптомы ангиоотека губ и языка. Эти 9 пациентов были сенсibilизированы к цистеинпротеазе киви (Act d1) (min–max: $0,7–17,0$ ISU-E) и/или к кивеллину киви (Act d5) (min–max: $0,6–1,5$ ISU-E) (см. рис. 2). К другим пищевым аллергенам у детей с ПАН были выявлены единичные реакции, и они имели значение только для конкретного пациента.

В группе сравнения в 100% случаев была подтверждена сенсibilизация детей с локальными проявлениями ПА (с оральным аллергическим синдромом) к мажорному аллергену березы (Bet v1) и доказано наличие у всех пациентов сенсibilизации к PR-10 протеинам (pathogenesis-related-10 proteins, PR-10 proteins — патогенез-ассоциированные белки 10-го класса). Основными пищевыми аллергенами при оральном аллергическом синдроме были: фундук (Cor a1.0401) — у 87,5% детей; яблоко (Mal d1) — у 85,0%; персик (Pru p1) — у 70,0%; арахис (Ara h8) — у 67,5%; киви (Act d8) — у 35,0%; сельдерей (Ari g1) — у 32,5%; соевые бобы (Gly m4) — у 30,0% детей.

В ходе углубленного анализа первичной документации «История развития ребенка» (форма 112/у), анкетирования и интервьюирования родителей было установлено, что дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем дети из группы сравнения, формировали более трех аллергических заболеваний (100%; $p = 0,0000$), развивали рецидивирующую аллергическую крапивницу (78,95 против 28,36%; $p = 0,0000$), ангиоотеки (75,00 против

47,76%; $p = 0,0002$) и ПАН (100%; $p = 0,0000$). Более высокойотягощенной наследственностью по атопии в группе детей с ПАН зарегистрировать не удалось (88,16 против 90,30%; $p = 0,801$). Однако дети с ПАН имели ряд характерных особенностей: их сибсы чаще имели аллергические заболевания (33,58 против 10,53%; $\chi^2 = 11,74$; $p = 0,000$); матери были старше по возрасту в момент рождения своих детей — $29,84 \pm 5,21$ года ($p = 0,010$); беременность матерей протекала в большом проценте случаев на фоне анемии (32,89 против 13,43%; $\chi^2 = 12,64$; $p = 0,001$); дети чаще были рождены оперативным путем (52,63 против 35,82%; $\chi^2 = 4,80$; $p = 0,026$) с тугим обвитием пуповины (14,47 против 0%; $p = 0,010$), или с сочетанной гипоксией (7,89 против 0%; $p = 0,010$), или с респираторным дистресс-синдромом (6,58 против 0%; $p = 0,010$); дети формировали аллергии к белкам коровьего молока на первом году жизни (96,05 против 52,99%; $p = 0,0001$) и развивали острые аллергические симптомы уже при первом докорме молочной смесью (67,11% против 23,13%; $\chi^2 = 40,92$; $p = 0,000$) даже в родильном доме (9,21 против 0%; $p = 0,002$) в виде рвоты и поперхивания (2,99 против 0%; $p = 0,016$), острой аллергической крапивницы (6,58 против 0%; $p = 0,011$) или ПАН (9,21 против 0%; $p = 0,002$). В течение первого года жизни дети с системными проявлениями ПА в отличие от пациентов группы сравнения имели: немедленные аллергические реакции на пищу (68,32 против 14,92%; $\chi^2 = 6,24$; $p = 0,00001$) и распространенный атопический дерматит со среднетяжелым/тяжелым течением (23,68 против 11,19%; $\chi^2 = 14,31$; $p = 0,028$), проявления гастроинтестинальной ПА (76,32 против 43,28%; $p = 0,0001$), что требовало введения не только смесей высокого гидролиза (11,84 против 1,49%; $p = 0,002$), но и аминокислотных формул (35,53 против 0,75%; $p = 0,00001$). К концу первого года жизни дети с ПАН чаще формировали аллергию на куриное яйцо (52,63 против 23,68%; $p = 0,0001$), чем дети из группы сравнения.

В раннем детском возрасте по данным формы 112/у у каждого пятого ребенка с ПАН был установ-

лен диагноз «преходящая гипогаммаглобулинемия детей (D80.7)» (21,05 против 0,76%; $p = 0,0001$), который по мере взросления ребенка снимали при нормализации показателей иммуноглобулинов. Дети с ПАН достоверно чаще, чем дети с локальными проявлениями ПА, переносили частые острые респираторные заболевания (23,68 против 10,45%; $p = 0,004$), острые бронхиты с повторяющимся бронхообструктивным синдромом (63,16 против 20,15%; $p = 0,0001$), острую внебольничную пневмонию (13,16 против 2,99%; $p = 0,008$), имели гипертрофию небных миндалин (15,79 против 5,22%; $p = 0,021$), формировали гиперреактивность дыхательных путей (68,42 против 20,15%; $p = 0,0001$) (табл. 1). Симптомы свистящего дыхания у детей с ПАН в среднем возникали достоверно раньше, а именно в возрасте $13,12 \pm 1,70$ мес, что было статистически значимым в сравнении с детьми из группы сравнения ($27,73 \pm 2,29$; $p = 0,0001$). Установление диагноза бронхиальной астмы и сезонной респираторной аллергии у детей с ПАН также происходило раньше, чем в группе сравнения: $14,51 \pm 2,62$ мес против $29,40 \pm 3,55$ ($p = 0,005$) и $20,72 \pm 2,67$ мес против $60,64 \pm 8,84$ ($p = 0,0001$) соответственно.

После выявления достоверных различий между группами было рассчитано ОШ формирования системных проявлений ПА у детей ($n = 210$). Было проанализировано 40 анамнестических факторов, из которых наибольшее значение в отношении влияния на риск формирования ПАН показали: кесарево сечение (ОШ 1,8; 95%-й ДИ [1,02; 3,01]; $p < 0,05$); развитие аллергических реакций на пищу по немедленному типу (ОШ 3,3; 95%-й ДИ [1,47; 7,39]; $p < 0,05$); анемия матери во время беременности (ОШ 3,5; 95%-й ДИ [1,83; 6,57]; $p < 0,05$); аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8; 95%-й ДИ [2,04; 11,18]; $p < 0,05$); наличие атопического дерматита (ОШ 3,7; 95%-й ДИ [1,77; 7,68]; $p < 0,05$); аллергия к белкам коровьего молока (ОШ 7,8; 95%-й ДИ [4,31; 14,24]; $p < 0,05$); клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8; 95%-й ДИ [13,37; 760,67]; $p < 0,05$) (рис. 3).

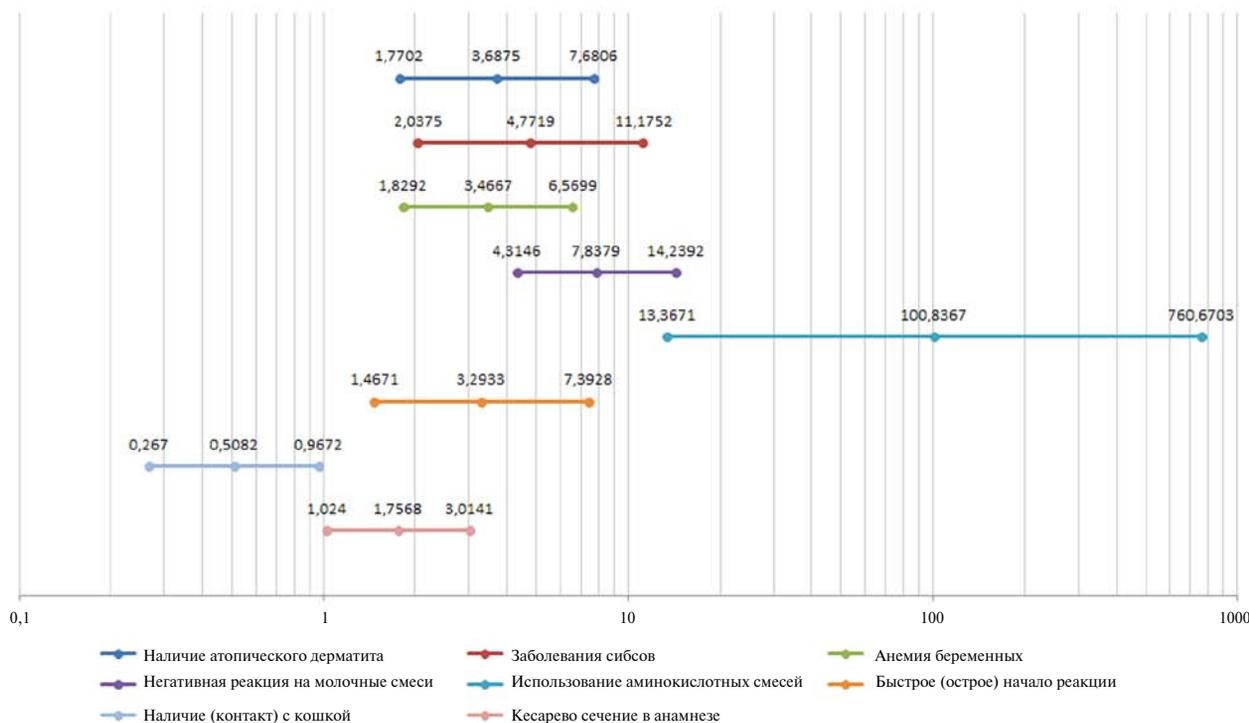


Рис. 3. Оценка отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход, — формирование системных проявлений пищевой аллергии у детей

На момент обследования показатели общего анализа крови и иммунограммы в обеих группах исследования соответствовали референсным значениям; статистически значимые отличия между группами выявлены по количеству лимфоцитов ($p = 0,0001$) с фенотипом CD3+CD4+ как в относительных ($p = 0,000$), так и в абсолютных ($p = 0,010$) значениях и TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+) ($p = 0,000$); моноцитов ($p = 0,0001$), эозинофилов ($p = 0,0001$) и тромбоцитов ($p = 0,0001$) при достоверно более низких показателях количества эритроцитов ($p = 0,025$), гемоглобина ($p = 0,0001$), гематокрита ($p = 0,010$) и иммуноглобулинов IgA ($p = 0,034$), IgM ($p = 0,000$), IgG ($p = 0,006$) у детей с ПАН по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Выше референсных значений у детей исследуемых групп были показатели общего IgE и ЭКБ в сыворотке крови, что является патогенетически объяснимым, но достоверно по группам не различались ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Важно заметить, что ЭКБ выше нормы имели 83,78% пациентов с ПАН, что было достоверно чаще, чем в группе детей без системных реакций, — у 57,83% ($p = 0,000$). Базовый уровень триптазы у детей в обеих изучаемых группах достоверно не различался и соответствовал нормальному значению (см. табл. 2). По содержанию интерлейкинов в крови и ротовой жидкости достоверные различия установлены по содержанию эотаксина в сыворотке крови, которого оказалось достоверно больше у детей с клинической историей ПАН (см. табл. 2).

Таблица 2. Иммунологические показатели в группе детей с пищевой анафилаксией (группа с ПАН) и в группе детей без пищевой анафилаксии (группа без ПАН), $Me [Q_1; Q_3]$ ($n = 74$)

Показатель	Норма [6]	Группа с ПАН ($n = 44$)	Группа без ПАН ($n = 30$)	p
Лейкоциты, абс., $\times 10^9/л$	5,7–9,4 $\times 10^9/л$	6,65 [5,58; 8,05]	7,20 [6,60; 7,70]	0,480
Лимфоциты, %	38–53	47,05 [39,08; 54,73]	45,8 [43,8; 49,0]	0,090
Лимфоциты, абс., $\times 10^9/л$	2,44–4,98	3,09 [2,59; 3,88]	3,30 [3,15; 3,48]	0,386
CD3+, %	62–69	71,35 [65,86; 75,17] \uparrow	66,10 [63,5; 68,3]	0,000**
CD3+, абс., $\times 10^9/л$	1,93–3,07	2,15 [1,82; 2,72]	2,15 [2,00; 2,30]	0,110
CD3+CD4+, %	30–40	44,05 [37,38; 47,37] \uparrow	36,46 [35,68; 38,1]	0,000**
CD3+CD4+, абс., $\times 10^9/л$	0,90–1,50	1,36 [1,11; 1,77]	1,17 [1,00; 1,25]	0,010**
CD3+CD8+, %	25–32	22,72 [18,65; 26,86] \downarrow	20,62 [20,3; 26,0] \downarrow	0,103
CD3+CD8+, абс., $\times 10^9/л$	0,70–1,10	0,74 [0,51; 0,99]	0,70 [0,57; 0,82]	0,392
CD19+, %	21–28	17,22 [12,17; 20,71] \downarrow	20,57 [17,24; 21,9] \downarrow	0,316
CD19+, абс., $\times 10^9/л$	0,30–0,70	0,59 [0,37; 0,79]	0,64 [0,38; 0,74]	0,900
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56 +), %	8,5–15	7,57 [5,20; 10,98] \downarrow	11,3 [7,38; 15,88]	0,005**
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56+), абс., $\times 10^9/л$	0,13–0,47	0,26 [0,17; 0,36]	0,31 [0,24; 0,51]	0,086
TNK-клетки (CD3+CD16+ CD56+), %	0,00–6,10	2,99 [1,76; 4,63]	0,9 [0,70; 1,63]	0,00**
TNK-клетки (CD3+CD16+ CD56+), абс., $\times 10^9/л$	Н/д	0,09 [0,04; 0,14]	0,05 [0,05; 0,07]	0,00**
Активные Т-ЛФ (CD3+, HLA-, DR), %	Н/д	2,8 [2,01; 3,93]	2,00 [0,92; 4,00]	0,300
IgA, (сыворотка), г/л	0,25–1,01	0,73 [0,4; 1,06]	0,97 [0,9; 1,20]	0,034*
IgM, (сыворотка), г/л	0,47–1,33	0,93 [0,7; 1,15]	1,90 [1,7; 2,10]	0,000**
IgG, (сыворотка), г/л	5,39–11,73	8,07 [5,7; 9,18]	10,4 [8,00; 11,2]	0,006**
IgE общий (сыворотка), МЕ/мл	0,00–75,00	81,25 [33,00; 248,70] \uparrow	122,15 [59,35; 316,45] \uparrow	0,873
IgE общий (ротовая жидкость), МЕ/мл	Н/д	1,00 [0,90; 1,00]	1,00 [1,00; 4,10]	0,177
Триптаза, нг/мл	0–11,40	3,13 [2,09; 4,20]	3,21 [2,26; 4,83]	0,947
ЭКБ (сыворотка), мг/мл	0–24,00	55,00 [28,75; 76,60] \uparrow	30,30 [17,95; 55,00] \uparrow	0,084
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,3	2,10 [0,35; 7,40]	1,10 [0,30; 7,40]	0,995
IL-4 (сыворотка), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,3	7,4 [0,75; 7,40]	7,30 [0,30; 7,40]	0,874
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,5	3,40 [2,75; 3,70]	3,30 [2,60; 3,70]	0,986

Таблица 2. Окончание

Показатель	Норма [6]	Группа с ПАН (n = 44)	Группа без ПАН (n = 30)	p
IL-13 сыворотка, пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,5	2,60 [2,60; 3,70]	2,60 [2,60; 3,70]	1,000
Eotaxin (ротговая жидкость)	Пороговый уровень чувствительности до 2,5	0,0 [0,0; 0,60]	0,60 [0,60; 0,60]	0,237
Eotaxin (сыворотка), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 2,5	24,90 [15,20; 66,10]	11,85 [4,35; 15,49]	0,026*

Примечание. Достоверность различий между исследуемыми группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Н/д — нет данных; ЭКБ — эозинофильный катионный белок; † или ‡ — показатель референсных значений.

В других исследованиях (общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование кала на яйца гельминтов) достоверных различий между детьми с ПАН и группой сравнения установлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе детей с ПАН между уровнем цитокинов, уровнем общего IgE, триптазой, ЭКБ, количеством эозинофилов (кл/мкл) в периферической крови и др. (всего изучали 39 корреляционных пар) удалось установить высокую прямую корреляционную связь между IL-4 в сыворотке крови и эозинофилами (кл/мкл) ($r = 0,7062$; $p < 0,05$), а также между IL-13 в сыворотке крови и эозинофилами (кл/мкл) ($r = 0,8794$; $p < 0,05$), что подтверждает патогенез анафилаксии, связанный с T2-воспалением. Корреляционный анализ проводился только для пациентов при наличии двух сравниваемых показателей.

Описанные выше клинико-лабораторные данные были положены в основу линейного уравнения регрессии, позволяющего в высокой (до 90%) доле случаев прогнозировать формирование системных проявлений ПА. Решающим правилом проверялись все дети, включенные в исследование ($n = 210$). При выведении уравнения регрессии ($R = 0,6580$) анализировали данные анамнеза детей, наличие наследственности по атопии, клинические симптомы аллергических и соматических заболеваний и лабораторные показатели (более 40 факторов, анамнестических и лабораторных, упомянутых выше) и исключали последовательно менее значимые факторы.

При решающем правиле $Y \geq 0,35$ у ребенка с высокой вероятностью можно прогнозировать формирование тяжелой ПА:

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A_1 + 0,2390 \times A_2 + 0,4793 \times A_3 - 0,0037 \times A_4 + 0,0002 \times A_5,$$

где A_1 — продукт первых проявлений — белки коровьего молока (0 или 1), $p = 3,7 \times 10^{-7}$; A_2 — быстрое начало реакции (0 или 1), $p = 0,0997$; A_3 — употребление аминокислотной смеси (0 или 1) в анамнезе, $p = 9,054 \times 10^{-8}$; A_4 — возраст свистящего дыхания (в месяцах), $p = 0,00075$; A_5 — эозинофилы (кл/мкл), $p = 0,00964$.

Нежелательные явления

Не зарегистрировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования выявлены факторы риска развития у пациентов с немедленными реакциями на пищу ПАН: атопический дерматит и тяжелая ПА к белкам коровьего молока, требующие перевода на аминокислотные смеси, у детей, родившихся оперативным путем от матерей с анемией, у которых уже есть сибсы с атопическими заболеваниями. Разработан математический способ прогноза ПАН у детей.

Обсуждение основного результата исследования

Немедленные реакции на продукты питания развиваются быстро, а иногда стремительно [1, 7] и характеризуются реакциями, связанными с атопией [6].

Коровье молоко является первым чужеродным белком, который попадает в организм ребенка, а молочный белок — первым пищевым аллергеном и причиной ПА у 2% детей во всем мире [12]. Клинические симптомы аллергии к белкам коровьего молока у 96,05% ($n = 73$) пациентов из группы ПАН возникли на первом году жизни, подтверждались выявлением sIgE к белкам коровьего молока и носили персистирующее течение. К моменту настоящего исследования 52,63% этих детей имели эпизод(ы) ПАН на молочные протеины, дети на грудном вскармливании нуждались в безмолочной диете матери. Симптомы пищевой анафилаксии на молочные протеины у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, требовали перевода последних на аминокислотные смеси [10–12]. Предположение, что обнаружение сенсибилизации к казеинам (Vos d8) является предиктором не только персистирующей ПА, но и тяжести реакции [12], был подтвержден настоящим исследованием. При проведении компонентной диагностики на мультиплексной панели было показано, что дети, переносившие тяжелые, почти фатальные реакции на молоко (34% детей), были сенсибилизированы к казеину. В нашей стране, по данным НИКИ педиатрии, индуцированная молочными протеинами ПАН была установлена у 42% пациентов, имевших эпизоды анафилаксии в анамнезе [13], что согласуется с полученными нами данными.

Формирование сенсибилизации и тяжелое течение атопического дерматита по причине ПА на белки коро-

всего молока [2, 12, 13] с последующим транскутантным контактом с пылью и аллергенами животных нередко приводят к развитию ингаляционной сенсибилизации и респираторной аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма) у детей с атопическим дерматитом и ПА [12–14]. Развитие толерантности к молочным протеинам в большинстве случаев происходит к школьному возрасту, между тем у части больных анафилаксия к молочному белку персистирует, может становиться жизнеугрожающей или фатальной [4, 5, 8].

Вторым аллергеном-индуктором у детей с ПАН оказалось куриное яйцо. По данным литературы наличие высоких уровней sIgE к Gal d1 свидетельствует о высоком риске развития ПАН на куриное яйцо и связано с персистирующей пищевой аллергией к куриному яйцу [1, 5, 9], однако со временем возможно формирование толерантности к куриному яйцу.

По мнению ведущих экспертов и World Allergy Organization, обнаруженную у пациента повышенную чувствительность к таким компонентам, как Gad c1, Jug r1, Jug r2, Jug r3, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ana o2, Ver e1, Cor a9, Cor a8, следует рассматривать как фактор риска развития анафилаксии, в том числе с фатальным исходом [1, 9]. Принимая во внимание тот факт, что десенсибилизация, а следовательно, и толерантность к упомянутым молекулам пищевых аллергенов не формируются, важно на доклинической стадии своевременно выявлять и предупреждать сенсибилизированных пациентов о возможных последствиях, связанных с употреблением причинно-значимой, т.е. опасной для них, пищи.

Установленная в группе сравнения сенсибилизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов подтвердила информацию о том, что истинная и перекрестная ПА формируются по-разному [9], имеют разные проявления, течение и исходы [9].

Как было показано выше, достоверные различия в изучаемых группах были установлены по частоте анемии у матерей во время беременности. Следует сказать, что анемия матери во время беременности напрямую влияет на здоровье ребенка и формирование у него бронхолегочной патологии, в частности на появление ранних визингов у детей и формирование атопической бронхиальной астмы [15]. Выявленные и достоверно чаще возникавшие у детей с системной ПА острые бронхиты с повторяющимся бронхообструктивным синдромом, частая гиперреактивность дыхательных путей и быстрое формирование бронхиальной астмы у детей, родившихся от матерей с анемией во время беременности, выявленные нами в ходе исследования, подтверждают и находят свое объяснение по данным литературы [15].

Эпигенетический импринтинг, обсуждаемый в контексте защитных свойств грудного молока, в настоящее время находит все больше сторонников [16]. Грудное вскармливание играет важную роль в формировании детского здоровья как в период новорожденности, так и на протяжении последующей жизни ребенка [16]. Мнение, что введение коровьей смеси в первые три дня жизни увеличивает риск ПА не только к коровьему молоку, но и другим пищевым аллергенам [16], полностью согласуется с нашими данными, полученными у детей с системными реакциями на пищу. Ранее зарубежными коллегами было показано, что у детей, рожденных кесаревым сечением, в кишечном микробиоме преобладают клостридии, а не бифидобактерии, как при грудном вскармливании [16]. Известно, что клостридии вызывают воспаление, разрушают кишечный эпителиальный ба-

рьер, тем самым способствуя новой колонизации патогенами [16], и облегчают формирование сенсибилизации к пище. Вероятно, именно по этой причине дети, рожденные от матерей, родоразрешенных оперативным путем, с наследственностью по атопии быстро формировали ПА и системные реакции на пищу.

Известно, что микробные сообщества кишечника способны влиять не только на метаболические и пищеварительные функции организма, но и на иммунные реакции, модулируя последние как в кишечнике, так и в легких и бронхах [17]. По мнению зарубежных коллег, дисбиоз нормальной кишечной флоры является одним из факторов, участвующих в развитии астмы и респираторных заболеваний [17]. Взаимосвязь между кишечной микробиотой и иммунной системой дыхательных путей обозначается сейчас как «ось кишечник–легкие» и как связь «диета–микробиота–иммунитет» [17]. В этой связи обсужденные выше оперативное родоразрешение и дисбиоз нормальной флоры, наличие пищевой сенсибилизации и аллергического воспаления в кишечнике, вынужденные диетические ограничения и высоковероятная недостаточность макро- и микроэлементов у детей с ПАН, вероятно, могут изменять микробный состав кишечной флоры. По имеющимся данным, нарушение оси «кишечник–легкие» влияет на развитие аллергического воспаления в дыхательных путях, а также на регуляцию адаптивных и врожденных иммунных реакций, что проявляется рекуррентными бактериальными и вирусными инфекциями [17]. В проведенном нами исследовании были зафиксированы достоверные различия в группах детей по числу пациентов с рецидивирующими бронхитами, протекавшими с синдромом бронхиальной обструкции, гиперреактивностью верхних дыхательных путей и числу пациентов, переносивших пневмонию. Достоверных различий по числу детей с бронхиальной астмой в исследуемых группах на момент исследования установлено не было. Однако, учитывая, что повторные ранние визинги [15] и нарушение оси «кишечник–легкие» могут в дальнейшем влиять на формирование бронхиальной астмы [17], на текущий момент не представляется возможным четко дифференцировать пациентов основной группы исследования на тех, кто в дальнейшем сформирует хроническое воспаление дыхательных путей — бронхиальную астму, и тех, кто имеет лишь функциональные нарушения, проявляющиеся кашлем и эпизодами бронхиальной обструкции, и не будет в будущем страдать бронхиальной астмой. Требуется дальнейшее наблюдение за детьми с ПАН, чтобы подтвердить или опровергнуть предположение о возможной связи анафилаксии с бронхиальной астмой.

Обнаруженное повышение Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов у детей с ПАН неслучайно, поскольку реакция гиперчувствительности IgE-зависимого типа, доказанная сенсибилизацией к пищевым аллергенам у пациентов с системной ПА, инициируется и поддерживается лимфоцитами с фенотипом CD3+CD4+. В последние годы стало известно, что продукция В-лимфоцитами антител класса IgE требует взаимодействия между В-лимфоцитами и фолликулярными Т-хелперами, а не с TH2-лимфоцитами, которые являются эффекторными. Недавнее исследование показало, что продукция высокоаффинных анафилактогенных антител IgE зависит от подмножества фолликулярных Т-хелперов, которые тоже способны к продукции IL-13 в дополнение к IL-4 и IL-21 [18]. Установленные в нашем исследовании прямые корреляции между IL-13

и эозинофилами в сыворотке крови, а также между эозинофилами и IL-4 указывают на их взаимное влияние и подтверждают патогенез пищевой анафилаксии, связанный с T2-воспалением. Известно, что эозинофилы, как и TH2-клетки, способны вырабатывать IL-4, подерживая тем самым T2-воспаление [19].

Цитокины IL-4 и IL-13 являются структурно и функционально родственными и обуславливают формирование иммунного ответа по гуморальному типу [18]. Известно, что TH2-клетки способны к выработке IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9 [19]. IL-4 играет существенную роль в развитии иммунного дисбаланса TH2/TH1, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, провоцируя их переключение на выработку IgE [20]. Высокий уровень эотаксина и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у детей с ПАН подтверждает не только факт рекрутинга эозинофилов при T2-воспалении, но и их активное участие в патологических реакциях при IgE-зависимом типе аллергических реакций. Эотаксин может вносить весомый вклад в мобилизацию гемопоэтических предшественников и их дифференцировку в зрелые эозинофилы, индуцируя таким образом аллергические реакции. Эотаксин индуцирует процесс адгезии эозинофильных лейкоцитов к эндотелию сосудов с последующей их миграцией в ткани. Повышение эозинофильного катионного белка в периферической крови у больных с атопическим дерматитом коррелирует с тяжестью заболевания [21]. Важнейшим свойством эозинофилов является экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для IgE.

Детям, имеющим ПА и переносившим эпизоды ПАН, требуются титанический труд и длительный временной промежуток, чтобы преодолеть личное бремя персистирующих симптомов пищевой и респираторной аллергии, частые рекуррентные заболевания, обрести веру в то, что симптомы болезни могут стать легче, пищевой рацион — богаче, а количество лекарств и ограничений в жизни — значительно меньше. В связи с этим своевременное выявление истинной сенсibilизации и причинно-значимых триггеров, соблюдение необходимых для контроля над аллергией рекомендаций помогут избежать ухудшения прогноза и снизить риск фатального исхода.

Описанные выше клинико-лабораторные данные были положены в основу линейного уравнения регрессии, которое, в свою очередь, легло в основу программы для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжелой пищевой аллергии»¹. Использование программы для ЭВМ в виде онлайн-калькулятора для вычисления вероятности тяжелых аллергических реакций на пищу у детей поможет практикующим врачам своевременно выявлять пациентов, находящихся в группе риска по формированию тяжелых системных реакций, способных стать потенциально фатальными.

Ограничения исследования

При планировании работы не проводился расчет выборки участников, что ограничивает экстраполяцию полученных данных на генеральную совокупность пациентов.

Заключение

Таким образом, на основании исследования клинико-иммунологических особенностей детей с системными проявлениями ПА были определены факторы риска формирования ПАН у детей. Установлено, что персистирующую ПА на белки коровьего молока, протекающую по немедленному типу, подтвержденную обнаружением sIgE и требующую назначения аминокислотных смесей, следует рассматривать как настораживающий фактор в отношении прогноза появления у пациента возможных эпизодов ПАН на продукты питания в дальнейшем. В фокусе особого внимания — рожденные оперативным путем от матери, имевшей анемию во время беременности, дети с аллергией к белкам коровьего молока, у которых есть сибсы с атопией. Предложенный математический способ прогноза ПАН рекомендуется для использования врачами амбулаторно-поликлинического звена для более быстрого выявления пациентов, способных формировать тяжелые аллергические реакции на пищу, и назначения им своевременных профилактических мероприятий.

465

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

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

Участие авторов. Т.С. Лепешкова — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала; О.П. Ковтун — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — написание текста, работа с графическим материалом; С.А. Царькова — написание текста, работа с графическим материалом; В.В. Базарный — сбор и обработка материала, обзор литературы; Л.Г. Полушина — сбор и обработка материала, обзор литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15032>
2. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с

тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 33–38. [Varlamov EE, Pampura AN, Okuneva TS. Association of sensiti-

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682134 «Оценка вероятности развития тяжелой пищевой аллергии». Правообладатель — ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Авторы: Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Лившиц А.А., Царькова С.А., Аргучинская О.Н.

- zation profile to cow milk proteins with atopic dermatitis symptoms severity and presence of multiple food protein intolerance in toddlers. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):33–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38>
3. Филатова Т.А., Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., и др. Пищевая аллергия у детей: клинические проявления, правильная диетотерапия, клинические случаи // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2018. — Т. 55. — № 4. — С. 18–24. [Filatova TA, Ipatova MG, Muhina YG, et al. Food allergies in children, clinical manifestations, proper diet therapy. Clinical cases. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2018;4(55):18–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00018>
 4. Koplin JJ, Mills EN, Allen KJ. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):409–416. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000196>
 5. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(11):1621–1636. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12477>
 6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 656 с. [Allergologia i immunologia: nacional'noe rukovodstvo. Ed. by Chaitov, RM Il'ina NI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 s. (In Russ.)]
 7. Анафилактический шок: федеральные клинические рекомендации. — М., 2020. — 34 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Anafilakticheskij shock. Moscow; 2020. 34 s. (In Russ.)]
 8. Goh SH, Soh JY, Loh W, et al. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):91–98. doi: <https://doi.org/10.1159/000485127>
 9. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>
 10. Kansen HM, Le T-M, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):527–537. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12905>
 11. Lee S. Food allergy and food-induced anaphylaxis in children: an increasing critical public health issue. *Korean J Pediatr*. 2019;62(12):431–432. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00493>
 12. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, et al. Cow's milk allergic children. Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):194–199. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12854>
 13. Есакова Н.В. *Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей*: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2014. — 22 с. [Esakova NV. Clinico-immunologicheskie markery pischevoj anafilaksii u detej [dissertation]. Moscow; 2014. 22 p. (In Russ.)]
 14. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015;43(1):29–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>
 15. Nwaru BI, Hayes H, Gambling L, et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. *Br J Nutr*. 2014;112(12):2018–2027. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514003122>
 16. Danielewicz H. Breastfeeding and Allergy Effect Modified by Genetic, Environmental, Dietary, and Immunological Factors. *Nutrients*. 2022;14(15):3011. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14153011>
 17. Rastogi S, Mohanty S, Sharma S, et al. Possible role of gut microbes and host's immune response in gut-lung homeostasis. *Front Immunol*. 2022;13:954339. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954339>
 18. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019;365(6456):eaaw6433. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>
 19. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
 20. Van de Veen W, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1452–1462. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI124607>
 21. Taha RA, Minshall EM, Leung DY, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):1002–1007. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106483>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н. [Veronika V. Naumova, MD, PhD]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: nika.naumova@gmail.com, SPIN-код: 8210-6478, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Lepeshkova, MD, PhD]; e-mail: levpa@mail.ru, SPIN-код: 9397-6019, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Evgeny K. Beltyukov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: asthma@mail.ru, SPIN-код: 6987-1057, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

Царькова Софья Анатольевна, д.м.н., профессор [Sofya A. Tsarkova, MD, PhD, Professor]; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru, SPIN-код: 8649-9681, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Bazarny, MD, PhD, Professor]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Полушина Лариса Георгиевна, к.м.н. [Larisa G. Polushina, MD, PhD]; e-mail: polushina-larisa@bk.ru, SPIN-код: 4391-5873, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Ю.Г. Левина^{1,2}, В.Г. Калугина^{1,2}, К.Е. Эфендиева^{1,2},
А.А. Алексеева¹, К.С. Волков¹, Е.А. Вишнева^{1,2},
Э.Т. Амбарчян¹, В.В. Иванчиков¹, В.А. Булгакова^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей
Научно-клинического центра № 2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Распространенность профилей сенсibilизации к различным аллергенам у детей в Московской агломерации

Обоснование. В отечественной научной литературе представлено ограниченное количество данных о распространенности сенсibilизации, в том числе латентной, к различным видам аллергенов у детей. Определение профилей сенсibilизации важно для формирования персонализированных лечебно-диагностических мероприятий для пациентов. **Цель** — выявить распространенность профилей сенсibilизации к экстрактам и компонентам аллергенов у детей с различными вариантами атопического фенотипа с учетом региональных особенностей. **Методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование 160 детей от 0 мес до 17 лет 11 мес с симптомами аллергического ринита, пищевой аллергии, атопического дерматита, проживающих в Московской агломерации. Всем детям определяли сенсibilизацию к девяти экстрактам аллергенов с применением метода ИттипоСАР, а также с использованием технологии молекулярной аллергодиагностики «Аллергочип ISAC ИттипоСАР» ($n = 143$). **Результаты.** При оценке сенсibilизации к экстрактам аллергенов пыльцы растений наиболее часто (68%) выявлялась сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы, реже — к тимфеевке (52%) и полыни (48,1%). Среди пищевых аллергенов чаще всего (по 55%) дети были сенсibilизированы к экстрактам яичного белка и пшеничной муки; реже — молока коровьего (48%) и трески (15,6%). Анализ молекулярной сенсibilизации показал, что наиболее часто пациенты были сенсibilизированы к компоненту аллергена пыльцы березы *Bet v 1* (64% случаев), ольхи *Aln g 1* (50,3%), лесного ореха *Cor 1.0101* (48,3%), кошки *Fel d 1* (42,7% случаев). Сенсibilизация к каким-либо компонентам аллергенов кошек и/или собак выявлена у 79,7% пациентов. Бессимптомная сенсibilизация к аллергенам кошки отмечалась у 35,8%, собаки — у 40% пациентов. Среди пищевых аллергенов более чем у половины пациентов отмечалась сенсibilизация к белкам группы PR-10, содержащимся в пищевых продуктах растительного происхождения. От 2 до 10% пациентов имели сенсibilизацию к белкам LTP, наиболее часто — к компоненту грецкого ореха *Jug r 3* (10,5% пациентов). **Заключение.** В результате исследования были уточнены профили молекулярной сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа, определена распространенность сенсibilизации к экстрактам и компонентам пыльцевых, бытовых, пищевых и животных аллергенов, частота встречаемости истинной и бессимптомной сенсibilизации.

Ключевые слова: дети, аллергия, пищевая аллергия, сенсibilизация, аллергический ринит, поллиноз

Для цитирования: Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Волков К.С., Вишнева Е.А., Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Булгакова В.А. Распространенность профилей сенсibilизации к различным аллергенам у детей в Московской агломерации. *Вестник РАМН.* 2023;78(5):467–482. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10923>

Обоснование

В отечественной научной литературе представлено ограниченное количество данных о распространенности сенсibilизации, в том числе латентной, к различным аллергенам у детей. В педиатрической практике своевременное выявление причинно-значимого аллергена представляется чрезвычайно актуальным, так как дает возможность не только назначить адекватное, в том числе болезнь-модифицирующее, лечение с целью достижения контроля над симптомами, снижения риска обострений и неблагоприятного исхода в будущем, но и повысить шансы предотвращения развития множественной сенсibilизации.

Существующие современные методы аллергодиагностики позволяют максимально точно определить истинную сенсibilизацию, верифицировать диагноз и разработать персонализированную стратегию ведения пациента. В настоящее время известно более 20 тыс. аллергенов, наиболее значимыми для формирования аллергии являются пыльца растений, пищевые продукты, клещи домашней пыли, споры плесневых грибов, шерсть и перхоть домашних животных, яд насекомых, лекарственные препараты [1]. Традиционно для под-

тверждения сенсibilизации диагностику осуществляют с помощью кожного тестирования с использованием экстрактов аллергенов или определяют специфические IgE-антитела (sIgE) в сыворотке крови [2]. Для выявления детерминант аллергических болезней в конце 1980-х годов с применением ДНК-технологий были охарактеризованы и клонированы аллергенные молекулы, что легло в основу молекулярной аллергодиагностики, основными показаниями к проведению которой являются [3–6]:

- нечеткая клиническая картина, несоответствие между симптомами и предшествующими результатами тестов для подтверждения наличия IgE-опосредованной аллергии;
- наличие симптомов, указывающих на поливалентную сенсibilизацию;
- определение истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности;
- точное определение причинно-значимых аллергенов;
- определение показаний к аллерген-специфической иммунотерапии и прогноз ее эффективности;
- прогноз риска развития острых жизнеугрожающих реакций;
- коррекция и расширение рациона питания.

Выявление распространенности сенсибилизации к различным молекулам аллергенов с учетом региональных особенностей необходимо для оптимизации и снижения стоимости диагностики, крайне важно для формирования рациональных персонализированных профилактических мероприятий у детей как на донозологическом этапе, так и при наличии сформировавшейся аллергической болезни [7]. ImmunoCAP ISAC — это современная биочип-технология, представляющая собой миниатюрную платформу, на которой расположены аллергенные компоненты. Технология позволяет одновременно измерить IgE-антитела к 112 алергокомпонентам, генерирует количественные результаты, за одно исследование возможно получить полный индивидуальный аллергенный профиль пациента, используя всего 30 мкл сыворотки или плазмы [8, 9]. Однако данная технология имеет высокую стоимость, что ограничивает ее применение в педиатрической практике.

Одной из наиболее распространенных аллергических болезней в мире является поллиноз. Более 400 млн человек имеют симптомы сезонного аллергического ринита, а уровень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, по данным исследований, составляет около 40% [11]. При этом профили сенсибилизации могут значительно различаться у детей в зависимости от географического региона проживания пациента, что обусловлено воздействием специфичных для каждой территории аллергенов [10]. Так, среди пациентов, в том числе детского возраста, проживающих в средней полосе Российской Федерации, высоко распространена сенсибилизация к аллергену пыльцы березы [12, 13].

Особенностью пищевых аллергенов является практически постоянный контакт с ними каждого человека в течение жизни. В основном причинно-значимыми пищевыми аллергенами выступают простые и сложные (гликопротеины) белки, которые стимулируют выработку

IgE или клеточный иммунный ответ [14, 15]. Известно, что наиболее распространенными пищевыми аллергенами в детском возрасте являются восемь продуктов — коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя, при этом ведущий по клинической значимости аллергеном раннего детского возраста — белок коровьего молока [16]. Сенсибилизация может сформироваться практически к любому белковому компоненту коровьего молока, чаще всего к β-лактоглобулину, α-лактальбумину, бычьему сывороточному альбумину и γ-глобулину, а также α- и β-казеинам [15, 16]. Наличие сенсибилизации к термолabileм белкам α-лактальбумину, β-лактоглобулину и бычьему сывороточному альбумину — предиктор развития реакции на термически необработанное молоко. Наличие сенсибилизации к термостабильному белку казеину может свидетельствовать о непереносимости молока в любой форме [16].

Перекрестная пищевая аллергия (ПА) на продукты растительного происхождения, ассоциированная с поллинозом, — лидирующее по частоте аллергическое заболевание в некоторых регионах России. Симптомы ПА на растительные белки описаны у пациентов с поллинозом при сенсибилизации к пыльце деревьев и трав. По оценкам ученых в районах с наиболее высокой распространенностью березы оральный аллергический синдром как наиболее частая форма перекрестной ПА [17, 18] поражает от 50 до 90% пациентов с аллергией на пыльцу березы [19, 20].

По данным отечественной научной литературы, сенсибилизация к бытовым аллергенам в России выявляется у 15–45% пациентов с аллергическими болезнями. Клещи семейства Pyroglyphidae (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, а также более характерные для тропических и субтропических регионов — *Lepidoglyphus destructor* и *Blomia tropicalis*) являются основным источником аллергенов домашней пыли [21].

J.G. Levina^{1, 2}, V.G. Kalugina^{1, 2}, K.E. Efendieva^{1, 2}, A.A. Alekseeva¹, K.S. Volkov¹,
E.A. Vishneva^{1, 2}, E.T. Ambarchian¹, V.V. Ivanchikov¹, V.A. Bulgakova^{1, 2}

¹Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Prevalence of Sensitization Profiles to Various Allergens in Children in the Moscow Metropolitan Area

Background. In Russian scientific literature there is a limited amount of data on the prevalence of sensitization to various types of allergens in children. The determination of sensitization profiles is important for the formation of personalized measures for patients. **Aim** — to reveal the prevalence of sensitization profiles to allergen extracts and components in children with different variants of the atopic phenotype, taking into account regional characteristics. **Methods.** A cross-sectional study was conducted in 160 children from 0 months to 17 years 11 months with symptoms of allergic rhinitis, food allergy, atopic dermatitis, living in the Moscow metropolitan area. The sensitization to 9 extracts of allergens was analyzed in all children using the ImmunoCAP method, component resolved diagnostics was held with “Allergochip ISAC ImmunoCAP” in 143 patients. **Results.** sensitization to birch pollen was detected most often (68%), less often (52%) — to timothy grass, (48.1%) — to mugwort. Among food allergens, most often (55% each) children were sensitized to extracts of egg white, wheat flour, less often — cow’s milk (48%), Atlantic cod (15.6%). Analysis of molecular sensitization showed that most often patients were sensitized to Bet v 1 (64%), Aln g 1 (50.3%), Cor 1.0101 (48.3%), Fel d 1 (42.7%) cases. Sensitization to cat/dog allergen components was detected in 79.7% patients. Asymptomatic sensitization to cat allergens was observed in 35.8%, to dog — in 40% patients. More than half of the patients had sensitization to the PR-10 components. From 2 to 10% of patients had sensitization to LTP, most often to the Jug r 3 walnut component in 10.5% patients. **Conclusion.** The profiles of molecular sensitization in children with various variants of the atopic phenotype were clarified, the prevalence of sensitization to extracts and components of pollen, household, food and animal allergens, the incidence of true and asymptomatic sensitization were determined.

Keywords: children, allergy, food allergy, sensitization, allergic rhinitis, hay fever

For citation: Levina JG, Kalugina VG, Efendieva KE, Alekseeva AA, Volkov KS, Vishneva EA, Ambarchian ET, Ivanchikov VV, Bulgakova VA. The Prevalence of Sensitization Profiles to Various Allergens in Children in the Moscow Metropolitan Area. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):467–482. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10923>

Значимое место среди сенсибилизирующих агентов занимают аллергены животных. Так, распространенность аллергии на кошек в мировой популяции составляет 7–25% [22, 23]. Россия находится на третьем месте в мире по количеству домашних кошек (около 30 млн), уступая США и Китаю [24]. Аллергия на кошек, дебютируя в детстве, может сохраняться и во взрослом возрасте [25, 26], а также выявляться у пациентов, не имеющих животных в доме [27].

Белки–переносчики липидов (LTP) выступают широко распространенными термостабильными пищевыми аллергенами растений. LTP-синдром наиболее актуален для популяции пациентов Европы, особенно Средиземноморья, и характеризуется выраженными аллергическими симптомами при употреблении пищи, содержащей данные белки, вплоть до анафилаксии. Реальная распространенность и клинические особенности проявлений LTP-синдрома у детей мало изучены, зачастую он остается недиагностированным [28]. В России первичная сенсибилизация к пыльцевым и пищевым аллергенам, содержащим LTP, встречается крайне редко: сенсибилизация к данным компонентам пищевых продуктов обусловлена преимущественно первичной сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам, имеющим в своей структуре белки данной группы, например полыни — Art v 3.

В то же время клинические проявления аллергии отмечают не все сенсибилизированные пациенты. Бессимптомная аллергическая сенсибилизация выявляется у 8–30% популяции при кожном тестировании с использованием стандартной панели ингаляционных аллергенов [29]; 43% пациентов с положительными IgE к ингаляционным аллергенам не имеют респираторных симптомов [30]. В исследовании V.I. Nwagu et al. частота сенсибилизации к пищевым аллергенам составила 10,1%, при этом симптомы аллергии отмечали только 2,7% пациентов [31]. Согласно гипотезе двойного воздействия аллергенов, пероральное поступление пищевых антигенов приводит к развитию толерантности; в то же время проникновение антигена через поврежденную кожу при atopическом дерматите может сенсибилизировать и привести к развитию симптомов аллергии. Кроме того, предполагается, что альтернативным путем формирования сенсибилизации в гипотезе двойного воздействия аллергена является дыхательная система [32]. Показано, что у 60% пациентов с бессимптомной сенсибилизацией в дальнейшем развиваются клинические проявления аллергии [33].

Для снижения расходов на выявление причинно-значимых аллергенов в педиатрической практике высока потребность в определении оптимального набора алергокомпонентов для проведения молекулярной диагностики, в том числе с учетом региональных особенностей.

Цель исследования — выявить распространенность и особенности сенсибилизации к экстрактам и компонентам аллергенов у детей с различными вариантами atopического фенотипа с учетом региональных особенностей.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование 160 пациентов детского возраста, проживающих в средней полосе Российской Федерации, преимущественно в Московской агломерации. В исследование включены: пациенты с жалобами на сезонные проявления аллер-

гии / установленным диагнозом «поллиноз» как с проявлениями перекрестной ПА, так и без них; дети, родители которых предъявляли жалобы на наличие аллергических реакций при употреблении каких-либо пищевых продуктов; дети с проявлениями atopического дерматита (АтД).

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте от 0 мес до 17 лет 11 мес с сезонными проявлениями аллергии, симптомами ПА, АтД.

Условия проведения

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья для детей НКЦ № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) в 2021–2022 гг.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определение распространенности профилей молекулярной сенсибилизации у пациентов с различными вариантами atopического фенотипа, проживающих в средней полосе Российской Федерации, на примере Московской агломерации (г. Москва и Московская область).

469

Методы регистрации исходов

Детям проведено комплексное алергологическое обследование. Диагнозы верифицированы на основании стандартного алергологического плана обследования; определена сенсибилизация к девяти основным экстрактам бытовых, пыльцевых и пищевых аллергенов (клещи домашней пыли *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*, яичный белок, молоко коровье, треска атлантическая, пшеница) с применением технологии ImmunoCAP (UniCAPSystem, ThermoFisherScientific, ранее — Phadia AB) (табл. 1), молекулярная алергодиагностика проведена с использованием поликомпонентного чипа «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (табл. 2).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», протокол № 148 от 15 января 2021 г. Законные представители ребенка или ребенок, достигший возраста 15 лет, подписывали информированное добровольное согласие

Таблица 1. Интерпретация результатов sIgE

Концентрация sIgE, кЕ/л	Класс сенсибилизации	Оценка уровня
Менее 0,01		Недетектируемый
0,01–0,34	0	Очень низкий
0,35–0,69	1	Низкий
0,70–3,49	2	Средний
3,50–17,49	3	Умеренно высокий
17,50–49,90	4	Высокий
50,0–99,9	5	Очень высокий
Более 100	6	Предельно высокий

Таблица 2. Референсные значения, используемые в тесте «Аллергочип ISAC ImmunoCAP»

Стандартизированные единицы ISAC (ISU-E)	Уровень
< 0,3	Не определяется
0,3–0,9	Низкий
1,0–14,9	Умеренный/высокий
≥ 15	Очень высокий

на обследование. При формировании базы исследования данные участвовавших пациентов были деперсонализированы.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет необходимого объема выборки предварительно не проводился.

Методы статистического анализа данных. Анализ данных проводился с использованием R (версия 4.1.3). Для проверки нормальности распределения количественных показателей применялись критерий Шапиро–Уилка (если $n < 50$) и критерий Колмогорова–Смирнова (если $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального. Описания количественных признаков содержали медиану и интерквартильный размах (Median (IQR)). Для сравнения количественных признаков в независимых группах применялись критерии Манна–Уитни (при сравнении двух групп) или Краскела–Уоллиса (при сравнении трех групп и более). Для сравнения категориальных признаков использовались критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (если число наблюдений в ячейке таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Для коррекции множественных сравнений была использована поправка на множественные сравнения (q), и ее результаты следует оценивать с учетом значения q при сравнении более двух групп. Различия с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди всех обследованных пациентов ($n = 160$) преобладали мальчики (62%), значимых гендерных различий между группами выявлено не было ($p = 0,251$). Дети с сим-

птомами АтД/ПА были значимо младше детей с симптомами сезонной аллергии ($p < 0,001$) (табл. 3). Значимых возрастных различий между мальчиками и девочками не отмечалось ($p = 0,873$).

Отягощенная наследственность по аллергическим болезням была отмечена у большинства (86%) обследованных детей. У 53% пациентов наследственность была отягощена по поллинозу, наследственная предрасположенность к аллергии на животных выявлена у 29% пациентов (табл. 4).

Наличие домашних животных зафиксировано у 51 (32%) ребенка, среди них у 23 пациентов была кошка, у 27 — собака.

В результате проведенного комплексного обследования диагноз «поллиноз» был установлен 99 (62%) пациентам с сезонными проявлениями аллергии в виде риноконъюнктивального синдрома и/или сезонной бронхиальной астмы (в том числе 8 пациентам, основными жалобами которых были проявления АтД/ПА). 94 ребенка имели симптомы аллергии в весенний период, 38 — в первой половине лета, 30 пациентов — во второй половине лета.

У 44 (28%) пациентов диагностирован круглогодичный аллергический ринит, у 49 (31%) — бронхиальная астма, у 80 детей (50%) — АтД.

Основные результаты исследования

Сенсибилизация к экстрактам девяти аллергенов, выявленная методом ImmunoCAP, проанализирована у всех обследованных пациентов ($n = 160$). Результаты теста «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» оценены у 143 детей, в связи с возникшими техническими трудностями выполнения данного лабораторного исследования у 17 пациентов их результаты будут оценены на следующем этапе работы.

Распространенность сенсибилизации к экстрактам пыльцевых, бытовых и пищевых аллергенов. При оценке распространенности сенсибилизации к экстрактам аллергенов пыльцы растений, выявленной методом ImmunoCAP, наиболее часто (у 109 (68%) пациентов) выявлялась сенсибилизация (0–6 классы) к аллергенам пыльцы березы бородавчатой (*Betula verrucosa*), у 84 (52%) детей выявлена сенсибилизация к тимофеевке луговой (*Phleum pratense*), у 76 (48,1%) — к полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*).

При оценке сенсибилизации к экстрактам пищевых аллергенов у 89 (55%) пациентов выявлена сенсибилизация (0–6 классы) к яичному белку (*Gallus spp.*),

Таблица 3. Характеристика выборки исследования по возрасту и полу

Показатель	Все пациенты (N = 160), n (%)	Пациенты с основными жалобами				p*	q**
		на сезонные проявления аллергии		на симптомы АтД (N = 39), n (%)	на симптомы ПА (N = 30), n (%)		
		с перекрестной ПА (N = 52), n (%)	без перекрестной ПА (N = 39), n (%)				
Пол:					0,251	0,251	
• мальчики	99 (62)	34 (65)	28 (72)	20 (51)	17 (57)		
• девочки	61 (38)	18 (35)	11 (28)	19 (49)	13 (43)		
Возраст:					< 0,001	< 0,001	
• медиана (ИКР)	7,1 (4,0; 11,4)	2,7; 17,9	3,3; 17,8	0,4; 17,3	4,5 (3,0; 7,1)		
• диапазон	0,4; 17,9				1,5; 10,6		

* Критерий хи-квадрат Пирсона; тест Краскела–Уоллиса.

** Поправка на множественные сравнения.

Примечание. АтД — атопический дерматит; ПА — пищевая аллергия; ИКР — интерквартильный размах.

Таблица 4. Наследственность по аллергическим болезням обследованных детей

Показатель	Все пациенты, n (%)	Пациенты с основными жалобами				p*	q**
		на сезонные проявления аллергии		на проявления АгД (N = 39), n (%)	на симптомы ПА (N = 30), n (%)		
		с перекрестной ПА (N = 52), n (%)	без перекрестной ПА (N = 39), n (%)				
Наследственность по аллергическим заболеваниям:						0,038	0,113
• отягощена	133 (86)	42 (84)	30 (79)	31 (84)	30 (100)		
• не отягощена	22 (14)	8 (16)	8 (21)	6 (16)	0 (0)		
• пропущенные значения	5	2	1	2	0		
Наследственность отягощена:						0,376	0,376
• по матери	48 (32)	13 (26)	10 (27)	12 (33)	13 (45)		
• по отцу	45 (30)	17 (34)	8 (22)	10 (28)	10 (34)		
• по матери и отцу	34 (22)	12 (24)	10 (27)	7 (19)	5 (17)		
• нет	25 (16)	8 (16)	9 (24)	7 (19)	1 (3,4)		
• пропущенные значения	8	2	2	3	1		
Наследственность по поллинозу:						0,252	0,252
• да	84 (53)	31 (61)	23 (59)	16 (42)	14 (47)		
• нет	74 (47)	20 (39)	16 (41)	22 (58)	16 (53)		
• пропущенные значения	2	1	0	1	0		
Наследственность по аллергии на животных:						0,175	0,252
• нет	89 (71)	32 (64)	17 (65)	29 (85)	11 (69)		
• да	37 (29)	18 (36)	9 (35)	5 (15)	5 (31)		
• пропущенные значения	34	2	13	5	14		

* Точный тест Фишера; критерий хи-квадрат Пирсона.

** Поправка на множественные сравнения.

Примечание. АгД — atopический дерматит; ПА — пищевая аллергия.

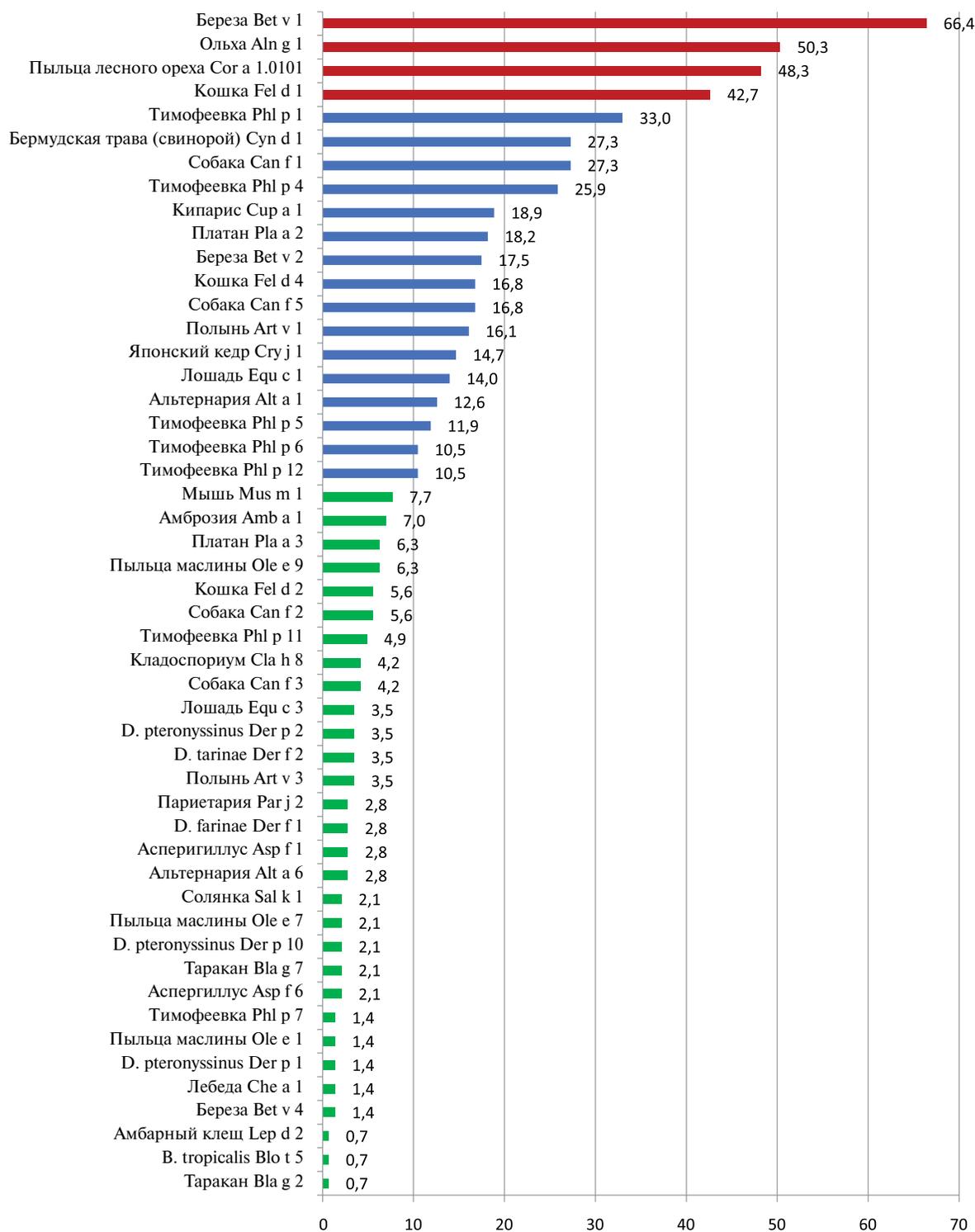
у 77 (48%) — к молоку коровьему (*Bos spp.*), у 88 (55%) — к пшеничной муке, у 25 (15,6%) детей — к треске атлантической (*Gadus morhua*).

Реже выявлялась сенсibilизация к клещам домашней пыли: к *D. pteronyssinus* d 1 — у 58 (36,5%) пациентов, к *D. farinae* d 2 — у 52 (32,7%).

Распространенность сенсibilизации к компонентам аллергенов животных, пыльцевых и бытовых аллергенов среди участников исследования (n = 143). Анализ распространенности сенсibilизации к компонентам аллергенов, выявленной методом «Аллергочип ISAC ImmunoCAP», показал, что наиболее часто пациенты, включенные в исследование, были сенсibilизированы к мажорному компоненту аллергена пыльцы березы *Bet v 1* — в 95 (64%) случаях, ольхи *Aln g 1* — в 72 (50,3%), лесного ореха *Cor a 1.0101* — в 69 (48,3%), кошки *Fel d 1* — в 61 (42,7%) случае (рис. 1). Реже всего (у 2 (1,4%) пациентов) выявлялась сенсibilизация к маркерам перекрестной реактив-

ности на разные виды пыльцы — полкальцинам: *Phl p 7* (минорный компонент пыльцы тимофеевки) и *Bet v 4* (минорный компонент пыльцы березы), компоненту пыльцы малярии и маркера сенсibilизации к ясеню *Ole e 1*, компоненту клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* — цистеиновой протеиназе *Der p 1*, мажорному компоненту пыльцы лебеды *Che a 1*. По 1 (0,7%) случаю сенсibilизации установлено к компоненту амбарного клеща *L. destructor* *Lep d 2*, клещу домашней пыли *B. tropicalis* *Blo t 5*, компоненту таракана *Bla g 2*. К следующим ингаляционным аллергенам — компоненту пыльцы подорожника *Pla l 1*, платана *Pla a 1*, таракана *Bla g 1* и *Bla g 5*, плесени *Aspergillus fumigatus* *Asp f 3* — сенсibilизация не выявлена (см. рис. 1).

Распространенность сенсibilизации к компонентам аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Анализ распространенности сенсibilизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы показал, что 69,8%



472

Рис. 1. Распространенность сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов по результатам теста «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (n = 143), %

пациентов были сенсibilизированы к какому-либо компоненту пыльцы березы. Чаще всего (53 (66,4%) пациента) выявляли сенсibilизацию к мажорному аллергену березы белку PR-10 Bet v 1, у 25 (17,5%) пациентов обнаружена сенсibilизация к минорному аллергену березы профилину Bet v 2, сенсibilизация к полкальцину Bet v 4 выявлена у 2 (1,4%) пациентов.

Профиль сенсibilизации преимущественно характеризовался моносенсibilизацией к мажорному аллергену Bet v 1 (72 (50,3%) пациента), моносенсibilизация к Bet v 2 была выявлена у 2 (1,4%) пациентов, сенсibilизи-

зация одновременно к Bet v 1 и к Bet v 2 — у 21 (14,7%), одновременно к Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4 — у 2 (1,4%) пациентов (рис. 2).

Оценка распространенности сенсibilизации к компонентам пыльцы тимофеевки луговой показала, что 46,8% детей были сенсibilизированы к какому-либо ее компоненту. Чаще всего определяли сенсibilизацию к следующим мажорным компонентам: Phl p 1 — у 47 (33%) пациентов, Phl p 4 — у 37 (25,9%), Phl p 5 — у 17 (11,9%) пациентов; по 15 (10,5%) пациентов были сенсibilизированы к мажорному компоненту

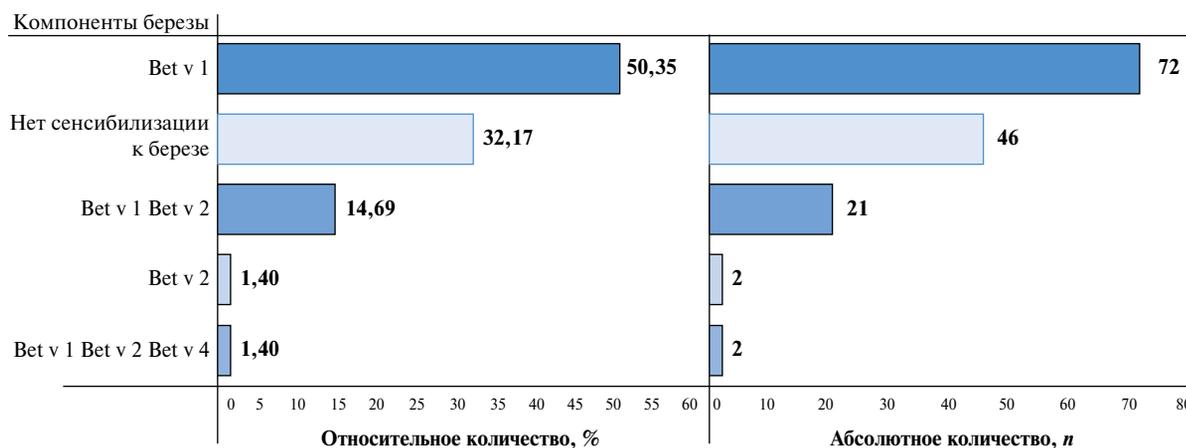


Рис. 2. Профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов пыльцы березы по результатам «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (n = 143)

Phl p 6 и к минорному Phl p 12, к минорному компоненту Phl p 11 — 7 (4,9%) пациентов; реже всего выявлялась сенсibilизация к минорному компоненту Phl p 7 — у 2 (1,4%) пациентов. Моносенсibilизация к мажорному компоненту Phl p 1 отмечена у 19 (13,3%) пациентов, к Phl p 4 — у 7 (4,9%) детей, остальные пациенты были сенсibilизированы одновременно к двум и более компонентам аллергена пыльцы тимфеевки (рис. 3).

У 23 (16,1%) пациентов выявлена сенсibilизация к мажорному компоненту аллергена пыльцы полыни Art v 1, у 5 (3,5%) пациентов — к мажорному компоненту полыни Art v 3, у 10 (7%) — к мажорному аллергену пыльцы амброзии Amb a 1. Сенсibilизацию одновременно к мажорным компонентам пыльцы полыни (Art v 1) и амброзии (Amba 1) имели 4 (2,8%) пациента, к мажорным компонентам полыни Art v 1 и Art v 3 — 1 (0,7%) пациент (рис. 4). Большинство пациентов, сенсibilизированных к компонентам пыльцы амброзии, ранее проживали или выезжали в летний период в южные регионы.

При оценке сенсibilизации к пыльце березы чаще выявлялась сенсibilизация к каким-либо компонентам данного аллергена (69,8%), чем отсутствовала какая-либо сенсibilизация (32,17%). В случае злаковых и сорных

трав чаще выявлялось отсутствие сенсibilизации к компонентам данных аллергенов (53,15% — для компонентов тимфеевки, 76,92% — для компонентов полыни и амброзии) (см. рис. 2–4).

Сенсibilизация к каким-либо компонентам пыльцевых аллергенов деревьев, злаковых и сорных трав выявлена у 101 пациента. При анализе встречаемости различных профилей молекулярной пыльцевой сенсibilизации среди них наиболее часто (в 36,63% случаев) отмечалась сенсibilизация одновременно к компонентам пыльцы березы и тимфеевки; только к компонентам пыльцы березы (27,72% случаев), к компонентам пыльцы березы, тимфеевки и полыни одновременно (14,85% случаев) (рис. 5).

Таким образом, у детей с аллергическими болезнями, проживающих в Московской агломерации, чаще всего выявляли сенсibilизацию к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1 (66,4%), реже — к мажорным аллергенам пыльцы злаковой травы тимфеевки Phl p 1 (33%) и Phl p 4 (25,9%), еще реже — к мажорным компонентам аллергенов пыльцы сорных трав — полыни Art v 1 (16,1%) и амброзии Amb a 1 (7%). Только 28 (36%) пациентов из 77 сенсibilизированных к экстракту пыльцы полыни были сенсibilизированы к ее мажорным компонентам

473

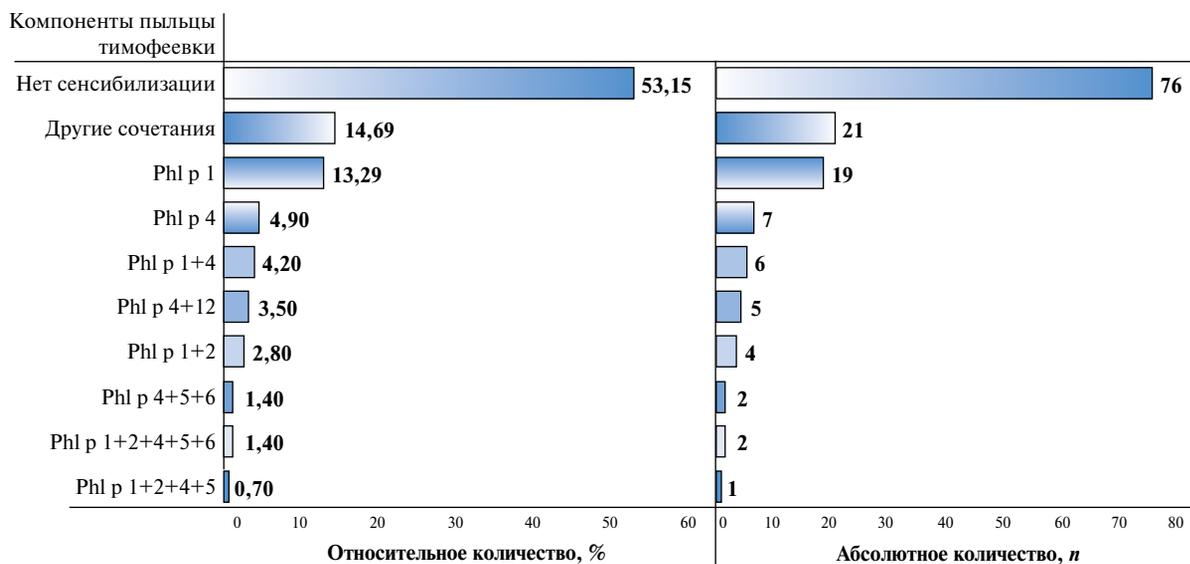


Рис. 3. Наиболее распространенные профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов пыльцы тимфеевки луговой (n = 143)

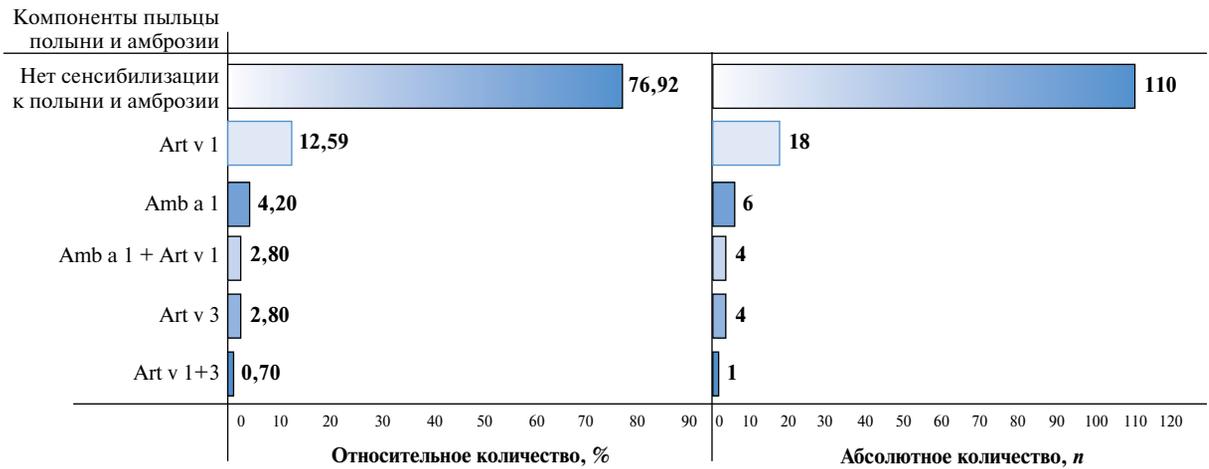


Рис. 4. Наиболее распространенные профили сенсibilизации пациентов к компонентам аллергенов пыльци пыльци и амброзии (n = 143)

474

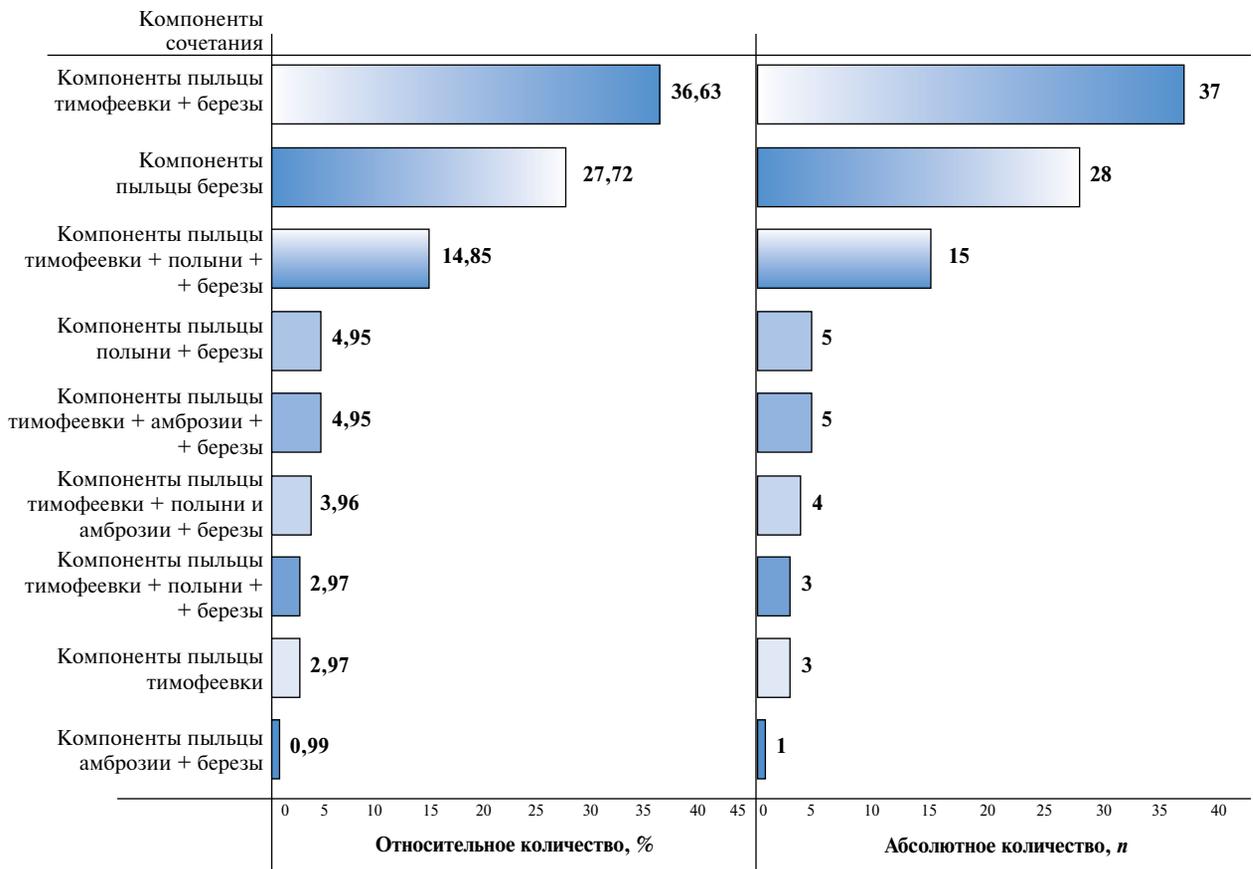


Рис. 5. Профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам пыльцевых аллергенов (n = 101)

Art v 1 и Art v 3, крайне редко (2,8% случаев) встречалась сенсibilизация одновременно к мажорным компонентам пыльци пыльци (Art v 1) и амброзии (Amb a 1), что подтверждает необходимость проведения молекулярной аллергодиагностики для выявления истинной сенсibilизации к аллергенам сорных трав для обоснованного назначения аллерген-специфической иммунотерапии при наличии соответствующих жалоб на проявления поллиноза в период цветения сорных трав.

Распространенность сенсibilизации к компонентам аллергенов животных. Среди всех детей, включенных в исследование (n = 160), 52 (32,5%) ребенка отмечали симптомы аллергии в виде риноконъюнктивального синдрома (РКС) / астмы при контакте с кошкой и/или

собакой. Симптомы РКС при контакте с кошкой отмечались у 48 (30%) пациентов, симптомы астмы — у 13 (8%), кожные проявления аллергии — у 2 (1%) пациентов. Симптомы аллергии при контакте с собакой проявлялись реже: 29 (18%) пациентов имели проявления РКС, 9 (6%) — симптомы астмы, 2 (1%) ребенка — кожные проявления аллергии.

Чаще всего (11,25% случаев) у детей отмечалось сочетание жалоб на симптомы РКС при контакте как с кошкой, так и с собакой; с такой же частотой выявлялись жалобы на симптомы РКС при контакте только с кошкой (11,25%) (рис. 6).

Сенсibilизация к каким-либо компонентам аллергенов кошек и/или собак выявлена у 114 (79,7%) пациентов.

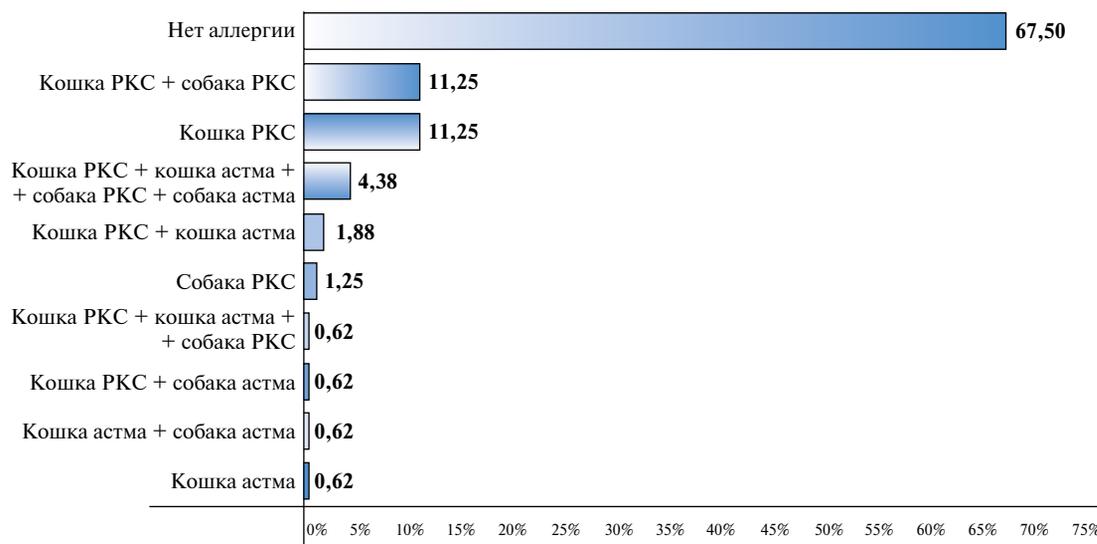


Рис. 6. Сочетание симптомов аллергии при контакте с животными у участников исследования ($n = 160$), %
Примечание. РКС — риноконъюнктивальный синдром.

При этом жалобы на симптомы аллергии (РКС / астма / кожные проявления аллергии) при контакте с кошкой и/или собакой отмечались только у 47 из них, у 24 — при контакте как с кошкой, так и с собакой.

Какие-либо симптомы аллергии при контакте с кошкой отмечались у 43 из 143 (30%) пациентов. Сенсibilизация к каким-либо компонентам аллергенов кошки выявлена у 67 (46,8%) пациентов. Среди них к мажорному компоненту кошки секретоглобину Fel d 1 был сенсibilизирован 61 (91%) пациент, к мажорному компоненту Fel d 4 липокалину — 24 (36%), к минорному компоненту сывороточному альбумину Fel d 2 — 8 (12%) пациентов. Чаще всего (у 37 (25,9%) от всех обследованных и 46,8% от всех сенсibilизированных пациентов) отмечалась моносенсibilизация к компоненту Fel d 1 (рис. 7).

Симптомы аллергии при контакте с собакой отмечались у 28 (19,6%) из 143 обследованных пациентов. К каким-либо компонентам аллергена собаки было сенсibilизировано 47 (32,8%) детей: из них у 39 (82,9%) выявлена сенсibilизация к мажорному компоненту собаки липокалину Can f 1; у 24 (51%) — к мажорному компоненту простатическому калликреину самцов собак Can f 5; у 8 (17%) детей — к мажорному компоненту Can

f 2; у 6 (12,7%) — к минорному компоненту Can f 3. Выявлены различные профили сенсibilизации к компонентам аллергенов собаки (рис. 8). Большинство пациентов (16 — 11,2% от всех обследованных и 34% от всех сенсibilизированных к компонентам аллергена собаки пациентов) имели моносенсibilизацию к мажорному компоненту — липокалину Can f 1; 7 детей (4,9% от всех обследованных и 14,8% от всех сенсibilизированных) — к мажорному компоненту Can f 5; реже всего выявлялась моносенсibilизация к минорному компоненту Can f 3 (1 пациент) (см. рис. 8).

Наиболее часто была выявлена моносенсibilизация к мажорному аллергену Fel d 1 — у 21 (14,69%) пациента, в 30,8% случаев пациенты были сенсibilизированы одновременно к каким-либо компонентам аллергена кошки и собаки.

Распространенность жалоб на проявления пищевой аллергии. При анализе жалоб на симптомы ПА при употреблении продуктов питания среди 143 обследованных пациентов было выявлено, что наиболее часто у них отмечались какие-либо проявления аллергии при употреблении коровьего молока (31 (21,6%) пациент), куриного яйца (26 (18%)); реже отмечались жалобы на аллергию на рыбу (18 (12,5%) пациентов), еще реже — на продукты

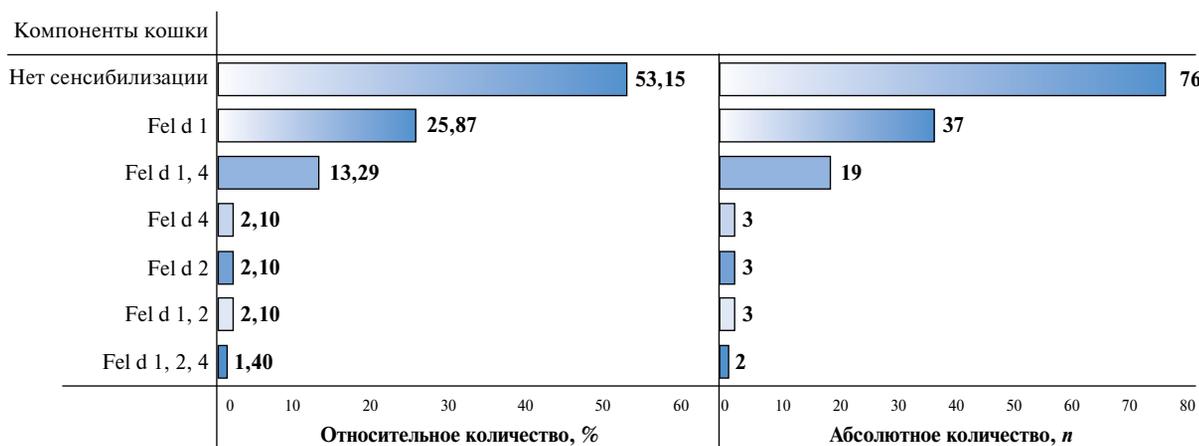


Рис. 7. Профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов кошки ($n = 143$)

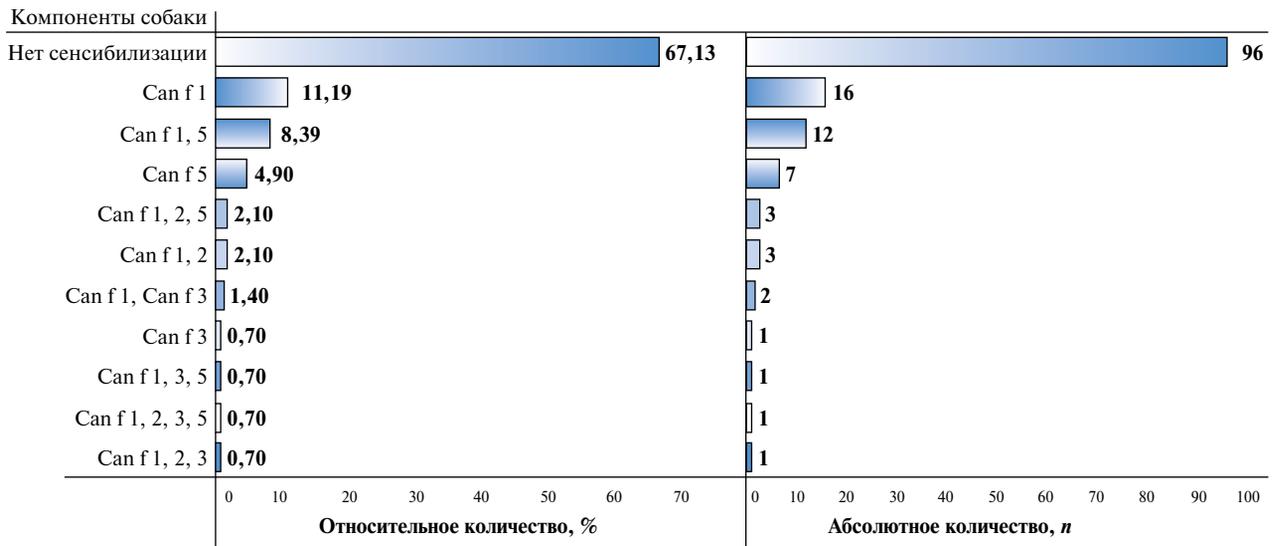


Рис. 8. Профили сенсibilизации к различным компонентам аллергена собаки (n = 143)

из пшеницы (14 (9,7%)), на кешью (11 (7,8%)), на креветки (8 (5,6%) пациентов). Наиболее редко встречались жалобы на проявления ПА при употреблении сои и гречки — по 5 (3,5%) пациентов.

Распространенность сенсibilизации к компонентам пищевых аллергенов среди участников исследования. Наиболее часто среди пациентов, включенных в исследование, выявлялась сенсibilизация к компонентам аллергенов группы PR-10, содержащихся в пищевых продуктах растительного происхождения: яблоку Mal d 1 (89 (55,6%)), компоненту лесного ореха Cor a 1 (78 (54,5%)), персику Pru p 1 (75 (52,4%) пациентов). Реже всего выявлялась сенсibilизация к аллергокомпонентам креветки Pen m 2 и Pen m 4 (у 1 (0,7%) и 3 (2,1%) детей соответственно), аллергокомпонентам пшеницы омега-5 глиадину Tгi a 19 и LTP Tгi a 14 — у 2 (1,4%) пациентов. Ни у одного пациента не было выявлено сенсibilизации к белку запаса гречихи — 2S альбумину Fag e 2, а также к аллергокомпоненту киви — кивеллину Act d 5 (рис. 9).

Распространенность сенсibilизации к компонентам коровьего молока и яичного белка. Среди компонентов коровьего молока наиболее часто выявлялась сенсibilизация к альфа-лактальбумину Bos d 4 (7,7% пациентов); к казеину Bos d 8 и бета-лактальбумину Bos d 5 было сенсibilизировано по 5,6% пациентов; к сывороточному альбумину Bos d 6 (коровье молоко / мясо) — 4,9%; к трансферрину Bos d lactoferrin — 1,4% пациентов.

Самой часто выявляемой сенсibilизацией к аллергокомпонентам куриного яйца была сенсibilизация к овальбумину Gal d 2 (10,8% пациентов), кональбумину Gal d 3 (9,8% пациентов), овомукоиду Gal d 1 (7,8%); в 3,9% случаях была выявлена сенсibilизация к ливетину / сывороточному альбумину яичного желтка / куриного мяса Gal d 5; к лизоциму Gal d 4 сенсibilизации ни у одного пациента выявлено не было.

Распространенность сенсibilизации к аллергенам рыбы и пшеницы. У 14,6% пациентов выявлена сенсibilизация к мажорному аллергену трески парвальбумину Gad s 1.

Сенсibilизация к аллергокомпонентам пшеницы (омега-5 глиадину Tгi a 19 и LTP Tгi a 14) встречалась крайне редко (1,4% пациентов).

Распространенность сенсibilизации к белкам группы PR-10 у пациентов с поллинозом. Проанализирована распространенность сенсibilизации к белкам группы PR-10

у детей с поллинозом, которым проводилась молекулярная алергодиагностика с применением «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (n = 83). Среди этих пациентов было 49 (59%) детей с поллинозом и жалобами на симптомы перекрестной ПА в виде орального аллергического синдрома (зуд, жжение, отек в ротовой полости, першение горла) и проявлениями риноконъюнктивального синдрома при употреблении растительных продуктов, содержащих белки PR-10, а также 34 (41%) пациента с поллинозом без жалоб на проявления перекрестной ПА.

Большинство (93%) были сенсibilизированы к мажорному компоненту пыльцы березы Bet v 1. Пациенты с поллинозом были преимущественно сенсibilизированы к компоненту аллергена яблока Mal d 1 (83%), значимо чаще — пациенты с симптомами перекрестной ПА (p = 0,012); по 80% пациентов были сенсibilизированы к компоненту аллергена лесного ореха Cor a 1.0401 (значимых различий в частоте сенсibilизации между пациентами с и без проявлений перекрестной ПА не выявлено, p = 0,057) и персику Pru p 1 (значимо чаще среди детей с жалобами на симптомы перекрестной ПА, p = 0,014). К компоненту аллергена арахиса Ara h 8 было сенсibilизировано 72% детей, значимо чаще — дети с жалобами на проявления перекрестной ПА (p = 0,006); к компоненту аллергена киви Act d 8 — 61% пациентов, также значимо чаще это были дети с перекрестной ПА (p < 0,001); к компоненту аллергена соевых бобов Gly m 4 — 59% детей, без значимых различий между детьми с и без жалоб на проявления перекрестной ПА (p = 0,076). Реже всего дети были сенсibilизированы к компоненту аллергена сельдерея Api g 1 (52%) без значимой разницы между группами (p = 0,086) (рис. 10, табл. 5).

Пациенты с поллинозом в сочетании с симптомами перекрестной ПА в целом имели чаще умеренный/высокий и очень высокий уровень сенсibilизации, в том числе в 1,7 раза чаще очень высокий уровень сенсibilизации (> 15 ISU) к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1, чем пациенты без данных симптомов (рис. 11).

Распространенность сенсibilизации к аллергокомпонентам — белкам-переносчикам липидов (LTP). В нашем исследовании от 2 до 10% пациентов имели сенсibilизацию к компонентам LTP. Из пищевых аллергенов самой часто встречающейся среди них была сенсibilизация к аллергокомпоненту грецкого ореха Jug r 3 — 15 (10,5%) пациентов.

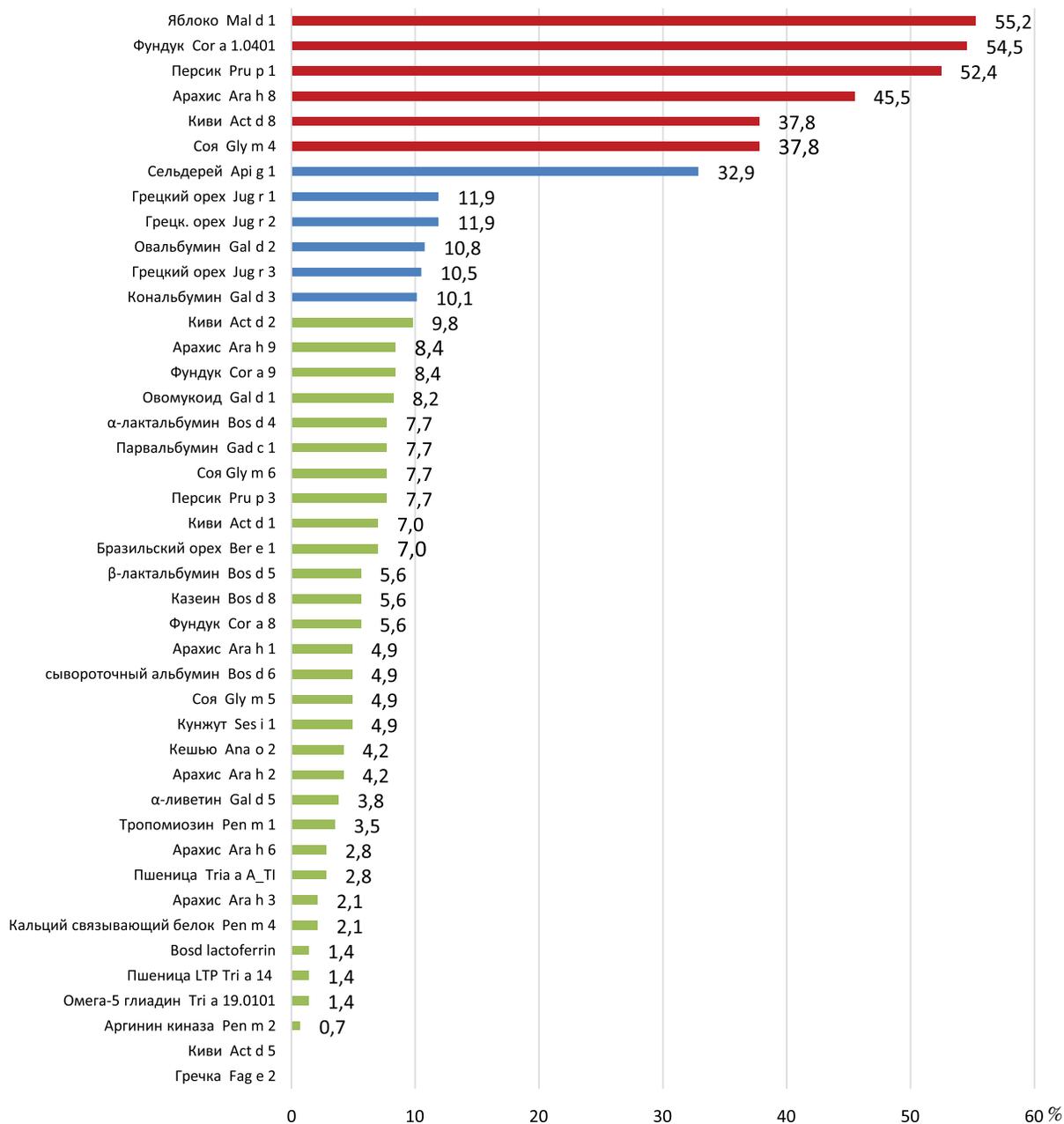


Рис. 9. Распространенность сенсibilизации пациентов к различным компонентам пищевых аллергенов по результатам теста «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (n = 143), %

При этом из них только 4 пациента предъявляли жалобы на какие-либо проявления ПА при употреблении грецкого ореха — чаще зуд и першение в горле (3 пациента), у 1 ребенка также отмечалось чихание, еще у 1 — только высыпания на коже; в то же время 4 пациента данный продукт в пищу никогда не употребляли. Реже всего отмечалась сенсibilизация к алергокомпоненту лесного ореха Cor a 8 — 5,6% пациентов. При этом самые высокие концентрации sIgE (3-й класс) были зафиксированы к алергокомпонентам грецкого ореха, арахиса и персика (Jug r 3, Ara h 9 и Pru p 3 соответственно) — по 1 (0,7%) пациенту (рис. 12).

Среди пыльцевых алергенов наиболее часто встречалась сенсibilизация к алергокомпоненту платана Pla a 3 (6,3% случаев), реже всего — к алергокомпонентам оливы Ole e 7 и полыни Art v 3 (2,1 и 3,5% случаев соответственно).

Распространенность сенсibilизации к другим алергенам. При анализе распространенности сенсibilизации к другим алергенам сенсibilизация к компоненту ла-

текса Nev b 5 выявлялась у 27 (18,9%) пациентов, к перекрестно-реактивной карбогидратной детерминанте CCD MUX F3 — у 16 (11,2%), к компоненту алергена осы обыкновенной Ves v 5 — у 15 (10%), к компоненту алергена осы бумажной Pol d 5 — у 3 (2,1%), к тропомиозину анизакиды Ani s 3 — у 3 (2,1%) пациентов. Сенсibilизации к компонентам латекса Nev b 1, Nev b 3, Nev b 6, компонентам яда медоносной пчелы Api m 4, Api m 1, компоненту анизакиды Ani s 1 выявлено не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Анализ распространенности молекулярной сенсibilизации, выявленной методом «Аллергочип ISAC ImmunoCAP», показал, что наиболее часто пациенты, включенные в исследование, были сенсibilизирова-

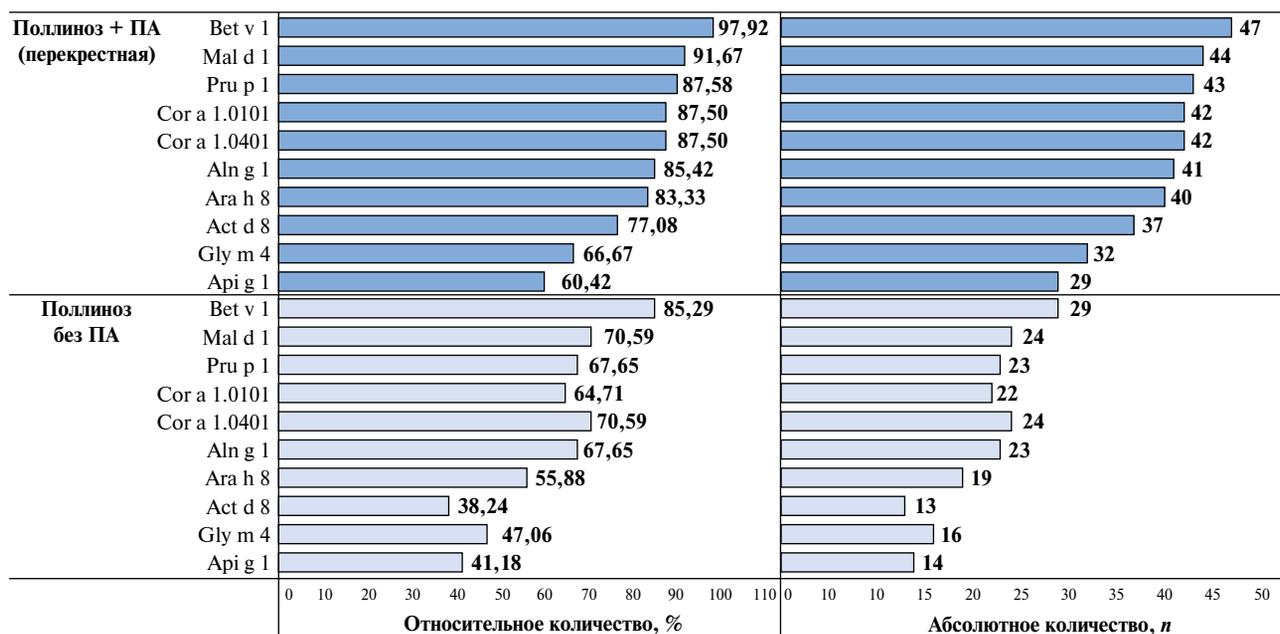


Рис. 10. Распространенность сенсibilизации к белкам группы PR-10 у пациентов с поллинозом (n = 83)

Примечание. ПА — пищевая аллергия.

478

ны к мажорному компоненту аллергена пыльцы березы Bet v 1 (95 (64%) случаев), ольхи Aln g 1 (72 (50,3%)), лесного ореха Cor a 1.0101 (69 (48,3%)), кошки Fel d 1 (61 (42,7%)). Реже всего (у 2 (1,4 %) пациентов) выявлялась сенсibilизация к полкальцинам Phl p 7 и Bet v 4,

компоненту пыльцы маслины и маркера сенсibilизации к ясеню Ole e 1, клеща домашней пыли Der p 1, мажорному компоненту пыльцы лебеды Che a 1. По 1 (0,7%) случаю сенсibilизации установлено к компоненту амбарного клеща L. destructor Lep d 2, клещу домашней

Таблица 5. Распространенность сенсibilизации к белкам группы PR-10 у пациентов с поллинозом в зависимости от наличия перекрестной пищевой аллергии

Показатель	Все пациенты, n (%)	Поллиноз + ПА (перекрестная), N = 49, n (%)	Поллиноз без ПА, N = 34, n (%)	p*
Киви Act d 8	50 (61)	37 (77)	13 (38)	< 0,001
Пропущенные значения	1	1	0	
Сельдерей Api g 1	43 (52)	29 (60)	14 (41)	0,086
Пропущенные значения	1	1	0	
Арахис Ara h 8	59 (72)	40 (83)	19 (56)	0,006
Пропущенные значения	1	1	0	
Лесной орех Cor a 1.0401	66 (80)	42 (88)	24 (71)	0,057
Пропущенные значения	1	1	0	
Соевые бобы Gly m 4	48 (59)	32 (67)	16 (47)	0,076
Пропущенные значения	1	1	0	
Яблоко Mal d 1	68 (83)	44 (92)	24 (71)	0,012
Пропущенные значения	1	1	0	
Персик Pru p 1	66 (80)	43 (90)	23 (68)	0,014
Пропущенные значения	1	1	0	
Береза Bet v 1	76 (93)	47 (98)	29 (85)	0,077
Пропущенные значения	1	1	0	
Ольха Aln g 1	64 (78)	41 (85)	23 (68)	0,055
Пропущенные значения	1	1	0	
Пыльца лесного ореха Cor a 1.0101	64 (78)	42 (88)	22 (65)	0,014
Пропущенные значения	1	1	0	

*Точный тест Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона.

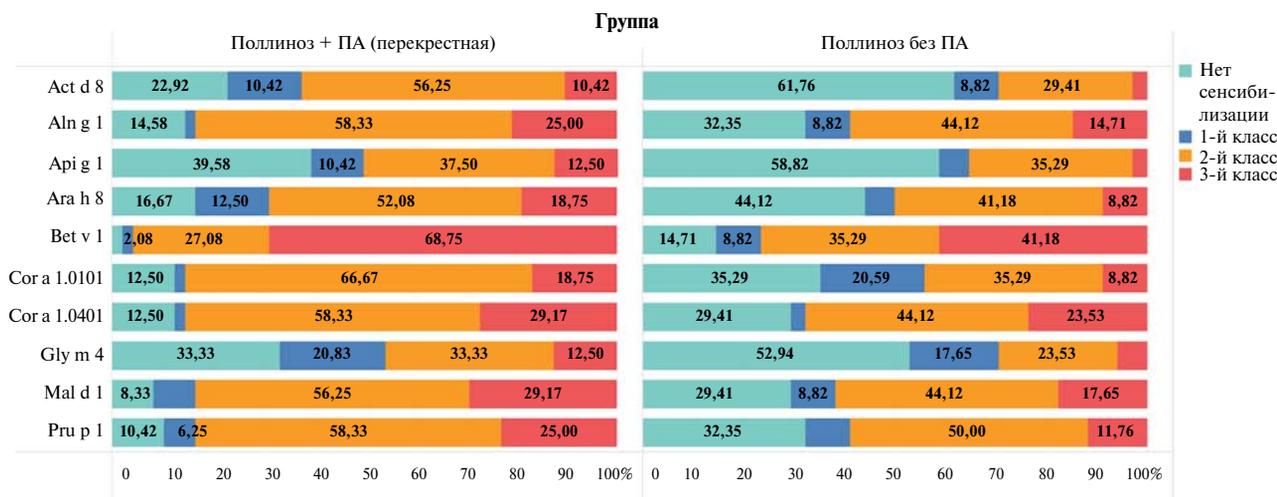


Рис. 11. Уровень сенсibilизации к белкам PR-10 у пациентов с поллинозом с и без симптомов перекрестной пищевой аллергии, %
Примечание. ПА — пищевая аллергия.



Рис. 12. Распространенность сенсibilизации пациентов к основным пыльцевым и пищевым алергокомпонентам (белкам переносчикам липидов) в зависимости от уровня концентрации sIgE по результатам теста «Аллергочип ISAC ImmunoCAP» (n = 143), %

пыли *V. tropicalis* Blo t 5, компоненту таракана Bla g 2. К следующим ингаляционным алергенам — компоненту пыльцы подорожника Pla 11, платана Pla a 1, таракана Bla g 1 и Bla g 5, плесени *Aspergillus fumigatus* Asp f 3 — сенсibilизации выявлено не было.

Среди пыльцевых алергенов у детей с аллергическими болезнями, проживающих в Московской агломерации, чаще всего выявляли сенсibilизацию к мажорному алергену пыльцы березы Bet v 1 (66,4%), реже — к мажорным алергенам пыльцы злаковой травы тимopheевки Phl p 1 (33%) и Phl p 4 (25,9%), реже всего — к мажорным компонентам алергенов пыльцы сорных трав — полыни Art v 1 (16,1%) и амброзии Amb a 1 (7%).

Сенсibilизация к какому-либо компоненту алергенов кошек и/или собак выявлена у 114 (79,7%) пациентов. При этом жалобы на симптомы аллергии (риноконъюнктивальный синдром / астма / кожные проявления аллергии) при контакте с кошкой и/или собакой отмечались только у 47 из них, у 24 — как при контакте с кошкой, так и при контакте с собакой. Бессимптомная сенсibilизация к алергенам кошки выявлена у 24 (35,8%) пациентов, к алергенам собаки — у 19 (40%). Пациенты значительно чаще имели симптомы аллергии при контакте с кошкой (30%), чем с собакой (19,6%), $p < 0,001$.

Среди пищевых алергенов наиболее часто выявлялась сенсibilизация к компонентам алергенов группы PR-10, содержащимся в пищевых продуктах растительно-

го происхождения: яблока Mal d 1 (89 (55,6%) пациентов), лесного ореха Cor a 1 (78 (54,5%)), персика Pru p 1 (75 (52,4%) пациентов). Спектр выявления сенсibilизации к продуктам, содержащим белки PR-10, у пациентов с поллинозом как с сопутствующей ПА, так и без данных жалоб был сопоставимым, однако к яблоку, персику, арахису и киви сенсibilизация выявлялась значимо чаще у детей с сопутствующей перекрестной ПА. Большинство детей без жалоб на проявления перекрестной ПА имели бессимптомную сенсibilизацию к какому-либо продукту растительного происхождения, содержащему белок PR-10. Реже всего определялась сенсibilизация к алергокомпонентам креветки и пшеницы. Ни у одного пациента не было выявлено сенсibilизации к белку запаса гречихи — 2S альбумину Fag e 2, а также к алергокомпоненту киви — кивеллину Act d 5.

От 2 до 10% пациентов имели сенсibilизацию к белкам LTP, среди них наиболее часто — к алергокомпоненту грецкого ореха Jug r 3 (15 (10,5%) пациентов).

Обсуждение основного результата исследования

По данным исследования показано, что сенсibilизация к пыльце деревьев и алергенам кошки — самая часто встречаемая в Московской агломерации. Вместе с тем у 10 (7%) пациентов исследования была выявлена сенсibilизация к мажорному алергену пыльцы амброзии Amb a 1. Следует отметить, что амброзия, изначально происходя-

шая из Северной Америки, сейчас широко распространена в Европе. Зерна пыльцы амброзии могут перемещаться на тысячи километров по воздуху и вызывать симптомы там, где амброзия не распространена [33]. Так как у амброзии и полыни периоды цветения практически совпадают, перекрестная реактивность между ними может быть важным аспектом для пациентов с аллергией на сорные травы. В Российской Федерации амброзия наиболее распространена в Южном федеральном округе. До 2000 г. в аэропалеонтологическом спектре Москвы пыльцевые зерна амброзии не встречались. Впервые пыльца амброзии зарегистрирована в августе 2000 г. (суммарная концентрация — 8 пыльцевых зерен/м³), с этого времени амброзия в Московской агломерации фиксируется ежегодно.

Выявлено, что сенсibilизация к экстрактам пищевых аллергенов молока и куриного яйца выявлялась чаще, чем сенсibilизация к компонентам этих продуктов, что, возможно, свидетельствует о высокой распространенности латентной сенсibilизации к данным аллергенам. При этом сенсibilизация к экстракту трески и ее основному алергокомпоненту парвальбумину встречалась с примерно одинаковой частотой. Также выявлено, что, несмотря на высокую распространенность употребления гречки в России, данный продукт не имеет выраженной значимости в структуре ПА у детей: в нашем исследовании ни у одного ребенка не было обнаружено сенсibilизации к этому продукту, хотя 5 родителей пациентов считали, что их дети имеют ПА на гречку.

Наши данные по распространенности сенсibilизации к пыльцевым аллергенам ЛТР согласуются с ранее проведенными исследованиями в Европе, исключая Средиземноморское побережье [34]. Данный факт можно объяснить тем, что небольшое количество пациентов из нашего исследования ранее проживали на юге страны, а также ежегодно выезжали из Московской агломерации в сезон цветения деревьев в другие регионы, чаще всего южные, растительность которых характеризуется наличием платанов, что могло повлиять на формирование сенсibilизации.

Ограничения исследования

В связи с возникшими трудностями с обеспечением лабораторного исследования с использованием «Аллерго-чип ISAC ImmunoCAP» определение молекулярной сен-

сibilизации с помощью данной технологии было выполнено у 143 из 160 включенных в исследование пациентов.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования уточнены особенности профиля молекулярной сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа, определена распространенность сенсibilизации к экстрактам и компонентам различных аллергенов, частота встречаемости истинной и латентной сенсibilизации. Увеличение объема выборки и накопленных данных позволит в дальнейшем выявить распространенность истинной сенсibilизации и определить оптимальный набор компонентов аллергенов для проведения молекулярной диагностики у детей с различными формами аллергии, проживающих в средней полосе Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет средств и в рамках выполнения государственного задания ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», учредитель — Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

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

Участие авторов. Ю.Г. Левина — участие в научно-исследовательской работе, написание, редактирование и окончательная доработка рукописи; В.Г. Калугина — участие в научно-исследовательской работе, написание и редактирование рукописи; Е.А. Вишнева — участие в научно-исследовательской работе, научное редактирование рукописи; А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, участие в научно-исследовательской работе; К.С. Волков — участие в научно-исследовательской работе, составление списка литературы; Э.Т. Амбарчян — участие в научно-исследовательской работе; В.В. Иванчиков — участие в научно-исследовательской работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И. Аллергические заболевания в клинической практике // *PMЖ*. — 2005. — № 15. — С. 1022–1029. [Fedoskova TG, I'ina NI. Allergicheskie zabol-evaniya v klinicheskoy praktike // *RMZH. Russian Medical Journal*. 2005;15:1022–1029. (In Russ.)]
2. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'V Hourihane J, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Section on Pediatrics; European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Clemens von Pirquet Foundation. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195–209. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12066>
3. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. doi: <https://doi.org/1016/j.waojou.2019.100091>
4. Tallar MT, Grayson MH. Component-resolved allergen testing: the new frontier. *World J Transl Med*. 2015;4(2):44–50. doi: <https://doi.org/10.5528/wjtm.v4.i2.44>
5. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):454–461. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x>
6. Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1200–1206. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1101OC>
7. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP© ISAC. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49(2):277–280. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.052>
8. Erskine J, Brooker E, Leech S, et al. A Retrospective Clinical Audit of the ImmunoCAP ISAC 112 for Multiplex Allergen

- Testing. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(1):14–20. doi: <https://doi.org/10.1159/000509776>
9. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>
 10. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, et al. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
 11. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы atopической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 49 с. [Nenasheva NM. Klinicheskie fenotipy atopicheskoy bronhial'noj astmy i differencirovannaya taktika diagnostiki i lecheniya: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2009. 49 s.]
 12. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., и др. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibilizацией перед проведением аллерген-специфической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2014. — Т. 69. — № 7–8. — С. 85–92. [Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, et al. Features of Patients with the Multiple Sensitization Diagnostics before Allergen Specific Immunotherapy Will Be Set and the Assessment of the Therapy Results with the Laboratory Methods. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(7–8):85–92. (In Russ.)]
 13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 245–263. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Modern Principles of Managing Children with Food Allergies. *Pediatric Pharmacology.* 2021;18(3):245–263. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2286>
 14. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12429>
 15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов М.Р., и др. Пищевая аллергия у детей: методическое руководство. — М.: ПедиатрЪ, 2021. — 76 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov MR, i dr. Pishchevaya allergiya u detej: metodicheskoe rukovodstvo. Moscow: PEDIATR; 2021. 76 s. (In Russ.)]
 16. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике: монография. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 667 с. [Namazova-Baranova LS. Allergiya u detej: ot teorii k praktike: monografiya. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 667 s. (In Russ.)]
 17. Purohit-Sheth TS, Carr WW. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(3):229–230.
 18. Skypala IJ, Bull S, Deegan K, et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy: a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):928–940. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12104>
 19. Movsisyan M, Hakobyan A, Gambarov S, et al. Pollen food allergy syndrome (PFAS) among young Armenian adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143:B433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.981>
 20. Mogensen JE, Wimmer R, Larsen JN, et al. The major birch allergen, Bet v 1, shows affinity for a broad spectrum of physiological ligands. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23684–23692. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202065200>
 21. Курбачева О.М., Павлова К.С., Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсibilizации к аллергенам клещей домашней пыли // *Российский аллергологический журнал.* — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 3–12. [Kurbacheva OM, Pavlova KS, Mel'nikova EA. Sovremennyy vzglyad na problemu sensibilizacii k allergenam kleshchej domashnej pyli. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2013;10(5):3–12. (In Russ.)]
 22. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(4):495–505. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13355>
 23. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018;73(6):1206–1222. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13391>
 24. Где живет больше всего кошек? CatPeople. Available from: <http://catpeople.ru/catification/gde-zhivyot-bolshe-vsego-koshek.html> (accessed: 01.08.2020).
 25. Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813–21.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.052>
 26. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):549–555. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12108>
 27. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.* 1999;29(5):611–617. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00534.x>
 28. Aruanno A, Urbani S, Frati F, et al. LTP allergy/sensitization in a pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):763–770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.004>
 29. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>
 30. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. A GA²LEN project. *Allergy.* 2006;61(6):671–680. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01048.x>
 31. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62–75. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12305>
 32. Kulis MD, Smeekens JM, Immormino RM, et al. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):689–693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.035>
 33. ATOPICA Project; Polen is in the Air Conference, 2015, Brussels. Available from: <https://www.atopica.eu/index.html#> (Published: Hamaoui-Laguel L, Vautard R, Liu L, et al. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe. *Nature Climate Change.* 2015;5:766–771. doi: <https://doi.org/10.1038/nclimate2652>)
 34. Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, et al. Lipid Transfer Protein Syndrome in a Non-Mediterranean Area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.1159/000445893>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [*Julia G. Levina*, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1
[address: 10 bldn 1 Fotievoi str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: julia.levina@mail.ru, SPIN-код: 4626-2800,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Калугина Вера Геннадьевна, к.м.н. [*Vera G. Kalugina*, MD, PhD]; e-mail: v-starikova@mail.ru, SPIN-код: 7168-3817,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [*Kamilla E. Efendieva*, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru,
SPIN-код: 5773-3901, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [*Anna A. Alekseeva*, MD, PhD]; e-mail: aleksaa06@yandex.ru,
SPIN-код: 7253-7970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Волков Константин Станиславович, к.м.н. [*Konstantin S. Volkov*, MD, PhD]; e-mail: volkovks@rambler.ru,
SPIN-код: 5532-3774, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Elena A. Vishneva*, MD, PhD, Professor of the RAS];
e-mail: vishneva.e@yandex.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Амбарчян Эдуард Тигранович, к.м.н. [*Eduard T. Ambarchian*, MD, PhD]; e-mail: edo_amb@mail.ru,
SPIN-код: 4878-5562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Иванчиков Владислав Владимирович, н.с. [*Vladislav V. Ivanchikov*, MD, Research Associate]; e-mail: awdawd22@yandex.ru,
SPIN-код: 1078-5850, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Булгакова Виля Ахтямовна, д.м.н., профессор [*Vilya A. Bulgakova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: irvilbulgak@mail.ru,
SPIN-код: 3055-0580, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-0919>

Г.А. Новичкова, Л.И. Папуша, А.Е. Друй

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Инновационные технологии в детской нейроонкологии

В последние годы детская нейроонкология переживает бурное развитие, причинами которого стали значительный прогресс в понимании этиопатогенеза опухолей центральной нервной системы (ЦНС), внедрение молекулярно-генетических исследований в диагностический процесс, а также появление препаратов таргетной терапии, избирательно действующих на опухолевые клетки. Многие опухоли головного мозга, неотличимые на уровне гистопатологии, были классифицированы с использованием молекулярных методов на клинически значимые группы, что легло в основу современных подходов к стратификации пациентов на группы риска. Были открыты новые нозологические формы, основным признаком которых является наличие рекуррентного молекулярно-генетического драйвера: нейроэпителиальные опухоли с абберациями в генах *BCOR*, *PATZ1*, интракраниальные мезенхимальные опухоли с перестройкой генов семейства *FET-CREB*. Обнаружение молекулярных механизмов развития глиом, являющихся мишенями для фармакологического воздействия, открыло эру таргетной терапии в нейроонкологии, результаты которой оказались значительно выше, чем результаты использовавшихся ранее методов лечения. В статье описывается опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Д. Рогачева Минздрава России в области молекулярной диагностики опухолей ЦНС у детей, а также применения молекулярно-направленной терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности. **Ключевые слова:** нейроонкология, опухоли центральной нервной системы у детей, интегрированный гистомолекулярный диагноз, таргетная терапия

Для цитирования: Новичкова Г.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. Инновационные технологии в детской нейроонкологии. Вестник РАМН. 2023;78(5):483–491. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15999>

483

Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — самые распространенные солидные опухоли у детей, занимающие второе место в структуре детских опухолей после лейкозов. На протяжении нескольких десятилетий подходы к диагностике и терапии данных заболеваний не менялись, результаты терапии в большинстве случаев были неудовлетворительными и сопряжены с высоким риском развития тяжелых осложнений в связи с использованием высоких доз лучевой и химиотерапии. Успехи в изучении молекулярных свойств опухолей позволили значительно изменить тактику ведения пациентов с опухолями ЦНС и улучшить результаты лечения.

Молекулярно-генетическая диагностика в детской нейроонкологии направлена на выявление высокоспе-

цифичных диагностических маркеров, прогностических факторов, определяющих агрессивность клинического течения опухоли, а также мишеней для молекулярно-направленной (таргетной) терапии. Принимая во внимание исключительно сложный гистогенез ЦНС и, соответственно, множество вариантов опухолей, происходящих из нервной ткани, в настоящее время «классический» подход к диагностике опухолей головного и спинного мозга, основанный на морфологических характеристиках, становится малоприменимым. Ему на смену приходит комбинированный гистомолекулярный подход, который, наряду с морфологическим исследованием опухоли, предполагает проведение молекулярно-генетических исследований для поиска специфических маркеров и верификации диагноза. Данная стратегия была реализована в 5-й редакции классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здра-

G.A. Novichkova, L.I. Papusha, A.E. Druy

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Moscow, Russian Federation

Innovative Technologies in Pediatric Neuro-Oncology

*At the present time pediatric neuro-oncology develops rapidly mostly due to the deep understanding of etiology and pathogenesis of the brain tumors in children, widespread introduction of molecular genetic technologies into diagnostic workflow and emergence of targeted therapeutic agents directing to the neoplastic cells. Many tumor entities undistinguishable at the level of histopathology were classified by the molecular techniques and now present as unique disorders. Clinical heterogeneity unraveled by molecular classification is a basis for modern risk stratification approaches. Variety of new tumor entities were discovered only because of implementation of advanced molecular diagnostics, which led to identification of the recurrent genetic aberration in neuroepithelial tumors with *BCOR* and *PATZ1* genes alteration, intracranial mesenchymal tumors with *FET-CREB* rearrangements. The discovery of the targetable molecular drivers in gliomas allows the introduction of targeted therapies to the pediatric neuro-oncology with high results unreachable by other methods. In the current article we describe the experience of D. Rogachev National Medical Research Center in molecular diagnostics of pediatric brain tumors and targeted therapy in patients with different types of gliomas.*

Keywords: neuro-oncology, pediatric brain tumors, integrated histo-molecular diagnosis, targeted therapy

For citation: Novichkova GA, Papusha LI, Druy AE. Innovative Technologies in Pediatric Neuro-Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):483–491. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15999>

вохранения (ВОЗ), которая предусматривает постановку интегрированного многоуровневого гистомолекулярного диагноза [1]. В статье рассматриваются результаты научно-исследовательского проекта «Молекулярная диагностика в детской нейроонкологии и жидкостные биопсии», проводимого в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с 2017 г. по настоящее время при поддержке благотворительного фонда «Наука — детям». Исследование было одобрено экспертным советом по направлению «Онкология», независимым этическим комитетом и Ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Добровольное информированное согласие родителей или законных представителей несовершеннолетних пациентов на участие в исследовании было получено во всех случаях.

Эмбриональные опухоли ЦНС

Медуллобластома — наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга у детей, подразделяющаяся на четыре клинически значимые молекулярно-генетические группы, которые являются самостоятельными нозологическими формами. Морфологическое строение опухолей, относящихся к разным группам, идентично, тогда как клиническое течение принципиально различается. Именно установление генетической гетерогенности медуллобластом послужило стимулом для молекулярной классификации многих других опухолей ЦНС (астроцитарных глиом, эпендимом и пинеобластом) [2–4]. На сегодняшний день основными методами определения молекулярной группы медуллобластом являются анализ экспрессии генов и изучение профиля метилирования ДНК. Последний позволяет выделить 15 различных подгрупп медуллобластом, клиническая значимость которых пока однозначно не определена [5]. Реализованный в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева подход к диагностике медуллобластом предполагает таргетное экспрессионное профилирование, которое в сочетании с анализом вариантов в гене *TP53* с помощью высокопроизводительного секвенирования позволяет верифицировать интегральный диагноз в соответствии с критериями классификации ВОЗ.

Молекулярные группы медуллобластом характеризуются активацией онкогенных сигнальных путей WNT, SHH, что дает название двум соответствующим группам. Опухоли групп 3 и 4 (не-WNT/не-SHH) в своем патогенезе задействуют многочисленные онкогенные каскады,

выделить доминирующий среди которых невозможно (рис. 1, А). Медуллобластомы группы WNT отличаются благоприятным клиническим течением, группы 3, напротив, крайне агрессивны. Прогноз у пациентов с медуллобластомами групп SHH и 4 промежуточный и зависит от наличия дополнительных молекулярных маркеров — мутаций в гене *TP53*, амплификации *MYCN* (рис. 1, Б). Выделение групп медуллобластом принципиально важно с точки зрения выбора интенсивности лечения: прогностически благоприятные медуллобластомы групп WNT и младенческие SHH требуют редукции интенсивности терапии, в то время как пациенты с неблагоприятными опухолями группы 3 (с наличием амплификации гена *MYCN*) могут выиграть от модификации режима лучевой терапии и сочетанного химиолучевого лечения [6].

Одновременная амбивалентная активация сигнальных путей WNT и SHH характерна для опухоли, имеющей морфологическое сходство с медуллобластомой, но отличающейся локализацией, агрессивностью клинического течения и молекулярным драйвером, — нейроэпителиальной опухоли с внутренней тандемной дупликацией в гене *BCOR* (HG-NET *BCOR*) (см. рис. 1, А).

Данная опухоль чрезвычайно редка, описанные наблюдения свидетельствуют о возникновении заболевания у детей младше пяти лет. Поражаются полушария головного мозга и мозжечка [7]. По данным нейровизуализации обычно опухоль имеет крупные размеры, расположена поверхностно, может быть связана с мозговыми оболочками, имеет четкие границы без перифокального отека. HG-NET *BCOR* имеет специфический иммунофенотип (характерная яркая ядерная экспрессия *BCOR*), профиль метилирования ДНК и молекулярный маркер (внутренняя тандемная дупликация в 15-м экзоне гена *BCOR* — *BCOR* ITD). Идентичность драйверного события определяет общий молекулярный патогенез HG-NET *BCOR* с саркомой мягких тканей и костей с аберрацией гена *BCOR* и светлоклеточной саркомой почки.

Среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева было выявлено 8 случаев HG-NET *BCOR*, первоначально интерпретированных как медуллобластома ($n = 6$, опухоли инфратенториальной локализации) и эмбриональная опухоль ЦНС ($n = 2$, опухоли супратенториальной локализации). Во всех случаях определялась одновременная активация сигнальных путей WNT и SHH, а также был выявлен патогномичный молекулярный маркер *BCOR* ITD. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях были отмечены яркая цитоплазматическая экс-

484

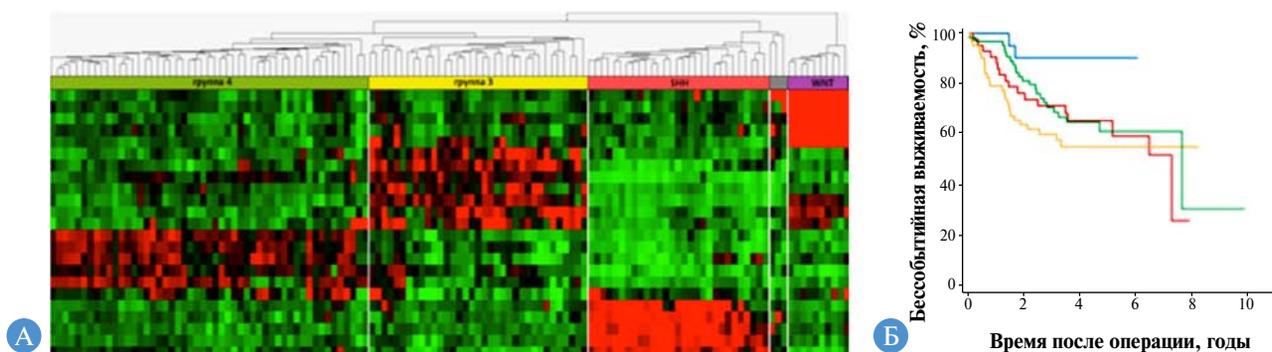


Рис. 1. А — неконтролируемая иерархическая кластеризация образцов опухолей на основании таргетного профилирования экспрессии генов позволяет выделить медуллобластомы групп WNT (фиолетовый кластер), SHH (красный кластер), группа 3 (желтый кластер), группа 4 (зеленый кластер) и HG-NET *BCOR* (серый кластер); Б — бессобытийная выживаемость больных медуллобластомой различных молекулярных групп (WNT — синяя кривая, SHH — красная кривая, группа 3 — желтая кривая, группа 4 — зеленая кривая). Метод исследования — экспрессионное профилирование NanoString, $n = 195$

прессия Vimentin, выраженная ядерная экспрессия *BCOR*, TLE-1, тотальная мембранная экспрессия CD99, а также ядерная экспрессия SATB2, степень интенсивности которой варьировала от случая к случаю.

В настоящий момент стандартов терапии пациентов с HG-NET *BCOR* не существует. После удаления опухоли различные исследовательские группы применяют лучевую терапию и/или высокоинтенсивные режимы химиотерапии, используемые при лечении эмбриональных опухолей [8]. Для данного заболевания характерен неблагоприятный прогноз — 5 из 8 пациентов в нашей когорте развили рецидив или прогрессию опухоли. При этом у 3 пациентов сохраняется ремиссия заболевания после проведения комбинированной интенсивной химио- и лучевой терапии.

Нейроэпителиальные и мезенхимальные опухоли центральной нервной системы

Исключительно редкая опухоль ЦНС, которую невозможно верифицировать без проведения молекулярно-генетических исследований, — нейроэпителиальная опухоль с перестройкой гена *PATZ1* (NET-*PATZ1*). В настоящее время в мировой литературе представлены единичные наблюдения пациентов с данным заболеванием. В практике НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева встретились 3 случая

больных NET-*PATZ1*. Во всех случаях морфологические диагнозы были разными: анапластическая эпендимома, астроцитома высокой степени злокачественности, анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома. Проведение молекулярно-генетического исследования позволило выявить специфический профиль метилирования ДНК, а также обнаружить рекуррентный химерный транскрипт *MN1::PATZ1*, являющийся высокоспецифическим маркером данного типа опухоли. Следует отметить, что NET-*PATZ1* имеют неспецифический иммунофенотип, соответствующий астроцитарным или эпендимарным опухолям (клетки позитивны к GFAP, S100, EMA, Synaptophysin), и расположение клеточных элементов, более характерное для эпендимом с формированием периваскулярных псевдорозеток. При этом исследование ультраструктуры опухоли позволило выявить рыхлое расположение опухолевых клеток в обильном коллагеновом матриксе (в том числе в гиперклеточных периваскулярных регионах), в большей степени характерное для мягкотканых сарком (рис. 2).

Клиническое течение NET-*PATZ1* остается малоизученным: 2 описываемых пациента находятся в полной продолжающейся ремиссии после тотального удаления опухоли и курса протонной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли. У 1 пациентки, не получившей лучевую терапию по причине раннего возраста (манifestация заболевания — в 12 мес), заболевание носит рецидивирующий характер, несмотря на проведение химиотерапии [9].

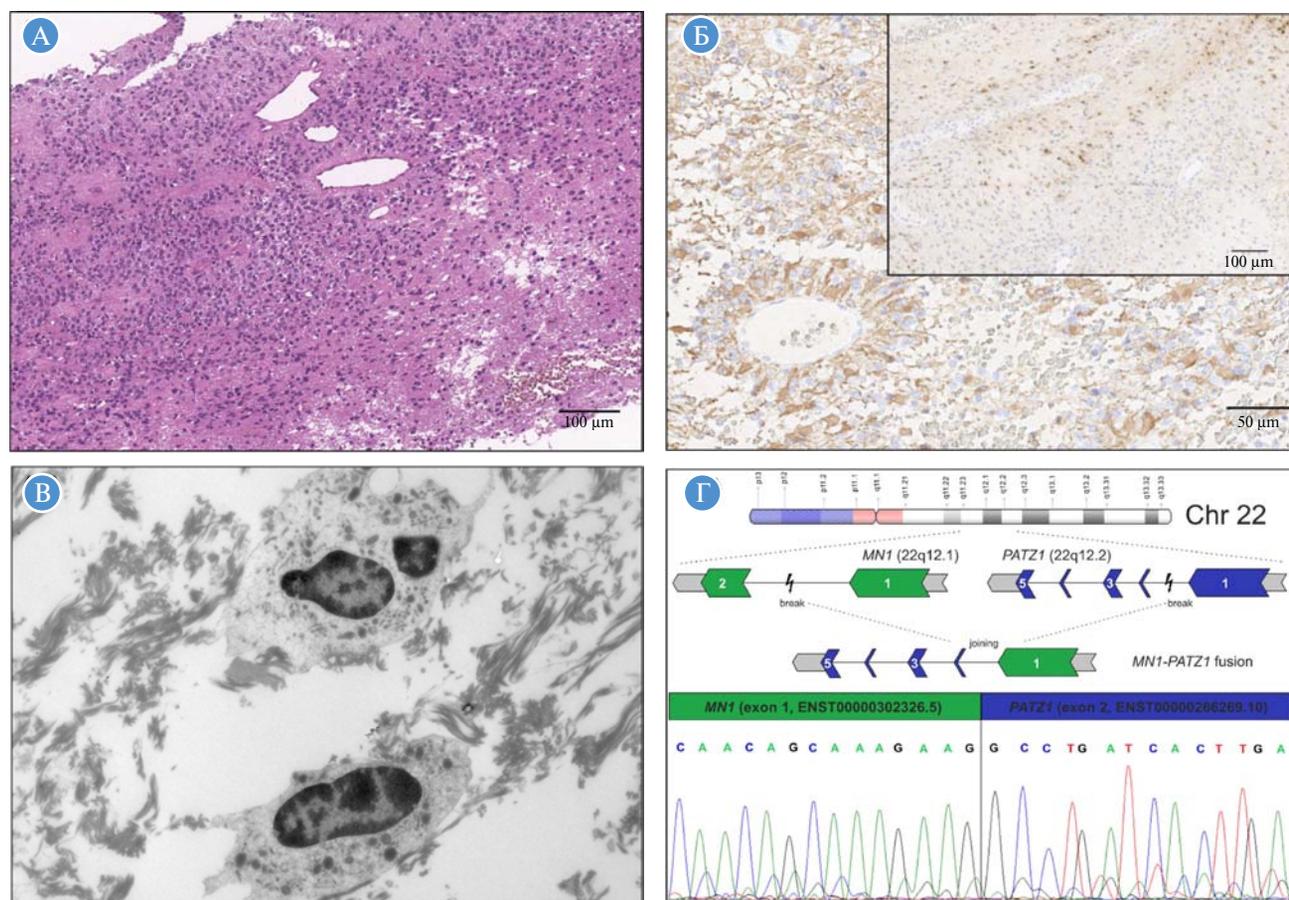


Рис. 2. Нейроэпителиальная опухоль с перестройкой гена *PATZ1*. А — окрашивание гематоксилин-эозином (×100); отмечается компактное расположение овоидных опухолевых клеток с формированием периваскулярных псевдорозеток; Б — диффузная экспрессия GFAP (×200), точечная экспрессия EMA (×100, врезка); В — просвечивающая электронная микроскопия выявила рыхлое расположение клеток, обильную строму, богатую фибриллярными белками, и отсутствие межклеточных контактов (×3000); Г — схематическое изображение выявленного с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК химерного транскрипта *MN1::PATZ1*. В качестве референсных транскриптов использованы ENST00000302326.5 и ENST00000266269.10 для генов *MN1* и *PATZ1* соответственно

Интракраниальные мезенхимальные опухоли разделяют признаки как нейроэпителиальных опухолей, так и сарком мягких тканей. К данной группе относятся типичные саркомы (саркома Юинга, саркома с перестройкой гена *CIC*), локализующиеся в веществе головного мозга, с наличием или отсутствием связи с мозговыми оболочками, а также опухоли, поражающие исключительно головной мозг, — интракраниальная мезенхимальная опухоль с перестройкой FET-CREB и первичная интракраниальная саркома с мутацией в гене *DICER1*. Как следует из названия нозологических форм, выявление специфического молекулярно-генетического маркера — обязательное условие верификации данных диагнозов [1].

Мезенхимальные опухоли ЦНС, как и нейроэпителиальные опухоли, являются исключительно редкими формами новообразований. Интракраниальная мезенхимальная опухоль с перестройкой FET-CREB характеризуется наличием специфической транслокации, приводящей к формированию химерной конструкции с участием одного из генов семейства FET (*EWSR1* или *FUS*) с геном семейства CREB (*ATF1*, *CREB1* и *CREM*). В НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева проходили лечение 2 пациента с данным типом опухоли. Примечательно, что оба пациента, несмотря на различную локализацию опухоли (полушария и ствол головного мозга), имели схожие симптомы заболевания, включающие пирексию и артериальную гипертензию. В обоих случаях морфологическая картина опухоли (короткие пучки из овоидных и веретеновидных клеток с ядрами овоидной формы и слабозозинофильной цитоплазмой, с низкой митотической активностью и отсутствием некрозов, строма с неравномерным распределением коллагена и участками миксоматоза, скудный реактивный фон из лимфоцитов и гистиоцитов) и иммунофенотип (экспрессия Vimentin, INI1, Desmin, CD99, CD68, EMA) были неспецифичны. Анализ профиля метилирования ДНК также не позволил выявить соответствие опухолей одному из известных метилиционных классов, и только проведение секвенирования РНК дало возможность выявить в обоих случаях идентичный химерный транскрипт *EWSR1::CREB1* и верифицировать диа-

гноз интракраниальной мезенхимальной опухоли с перестройкой FET-CREB. Как и в случае описываемых ранее редких опухолей ЦНС, общепринятых рекомендаций по лечению мезенхимальных опухолей ЦНС нет, однако в зарубежной литературе имеется описание клинических случаев с благоприятным исходом только после проведения радикального удаления опухоли без последующей химиолучевой терапии [10]. В нашем случае один из описываемых пациентов находится под наблюдением после радикального удаления опухоли без признаков рецидива заболевания на протяжении 21 мес, второй пациент развил локальную прогрессию заболевания через 3 мес после субтотального удаления опухоли и находится в продолжающейся ремиссии после курса фотонной лучевой терапии (срок наблюдения — 19 мес).

Опухоли сосудистого сплетения головного мозга

Молекулярная и клиническая гетерогенность морфологически идентичных опухолей ЦНС, характерная для медуллобластом и эпендимом, отмечается и в других новообразованиях головного мозга. Так, сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева было впервые продемонстрировано разделение карцином сосудистого сплетения головного мозга у детей на две уникальные группы, принципиально различающиеся по прогнозу. Карциномы сосудистого сплетения — агрессивные сосудистые опухоли, поражающие преимущественно боковые и третий желудочки головного мозга у детей раннего возраста. В течение длительного времени единственным фактором прогноза данных опухолей было наличие патогенных вариантов в гене *TP53* [11]. Экспрессионное профилирование позволило выделить две группы карцином сосудистого сплетения: Ped_CPC1 и Ped_CPC2. Последняя отличалась гиперэкспрессией большого количества генов, принадлежащих к различным сигнальным путям, таким как передача сигналов интерлейкинами 4 и 13, путь фосфатидилинозитол-3 киназы и каскад RAS/MAPK (рис. 3), и значимо лучшей выживаемостью пациентов (рис. 4).

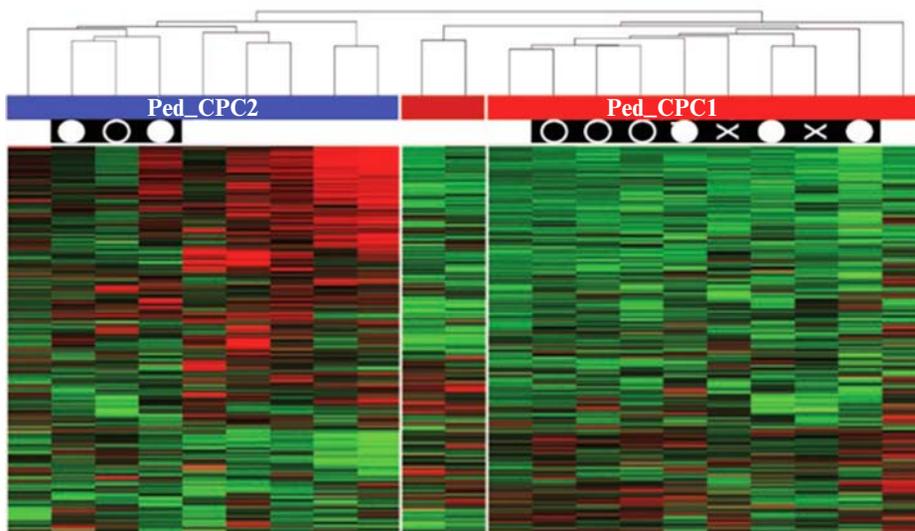


Рис. 3. Неконтролируемая иерархическая кластеризация образцов карцином сосудистого сплетения головного мозга у детей на основании таргетного профилирования экспрессии генов позволяет выделить две группы Ped_CPC1 (красный кластер) и Ped_CPC2 (синий кластер). Черные прямоугольники соответствуют случаям с наличием мутаций в гене *TP53* (сплошная заливка круга — герминальная мутация, контур круга — соматическая мутация, × — статус мутации неизвестен). Метод исследования — экспрессионное профилирование NanoString, *n* = 20

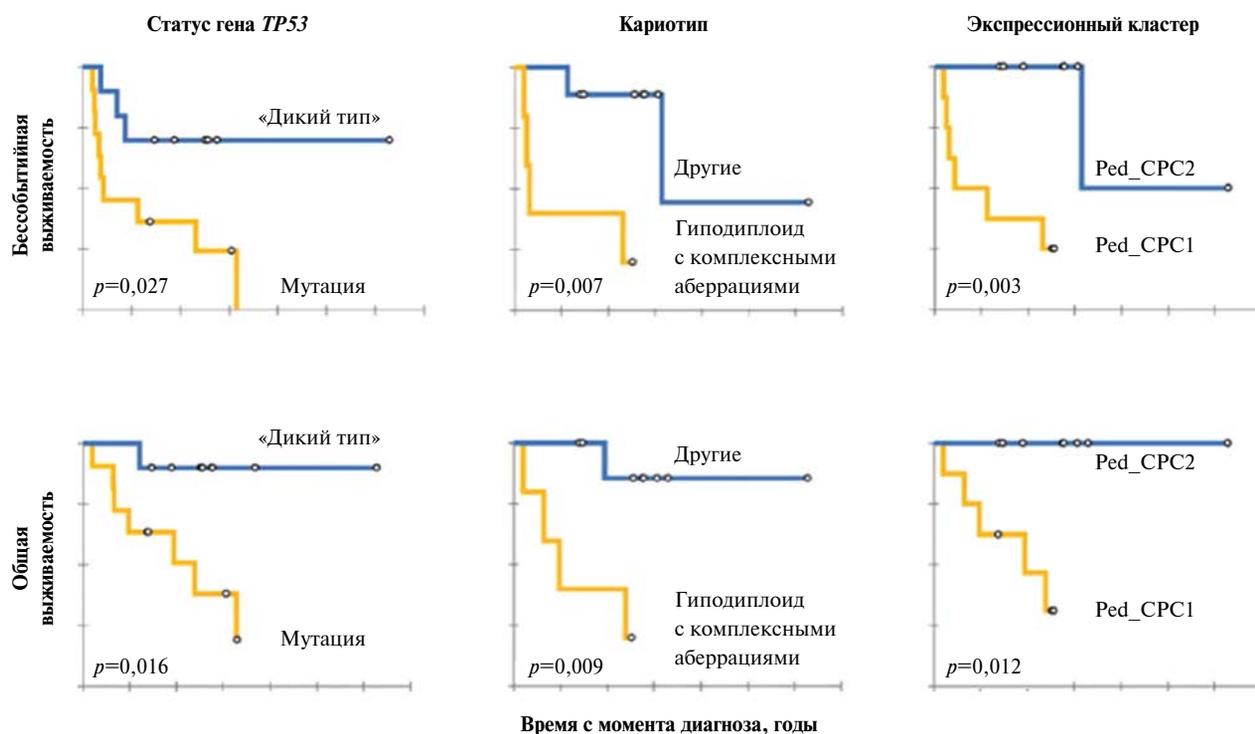


Рис. 4. Влияние статуса гена *TP53*, кариотипа и экспрессионной группы на общую и бессобытийную выживаемость пациентов детского возраста с карциномами сосудистого сплетения головного мозга

Данные сравнительной геномной гибридизации позволили идентифицировать группу опухолей, имеющих гиподиплоидный кариотип с комплексными хромосомными aberrациями, которые характеризовались наличием мутаций в гене *TP53* и принадлежностью к неблагоприятной экспрессионной группе Ped_CPC1 (см. рис. 4) [12].

Астроцитарные глиомы

Изучение биологических свойств опухолей головного мозга позволило выявить драйверные события, которые являются мишенями для молекулярно-направленной терапии. Это открыло эру персонализированного лечения в детской нейроонкологии. Основная область применения таргетной терапии в детской нейроонкологии — глиальные опухоли, которые являются самой распространенной группой опухолей ЦНС у детей и подразделяются на глиомы низкой и высокой степеней злокачественности. Несмотря на то что общая выживаемость пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) относительно высока, опухоли, которые локализуются в срединных структурах головного мозга, склонны к многократному рецидивированию, показатели выживаемости без прогрессии у данной группы пациентов составляют всего лишь 35–45%. Важно подчеркнуть, что на протяжении последних 20 лет подходы к химиотерапии ГНСЗ не менялись, при этом большинству пациентов с опухолями срединной локализации требовалось проведение нескольких этапов химиотерапии, лучевой терапии и вторичных оперативных вмешательств по причине многократных прогрессий заболевания. Данный подход не позволял добиться излечения пациентов, однако приводил к значительной инвалидизации и снижению качества жизни данных больных. Кроме того, ГНСЗ срединной локализации у детей младшего возраста характеризуются

крайне агрессивным биологическим поведением и рефрактерностью к химиотерапии, что приводит к низким показателям общей выживаемости по сравнению с пациентами с ГНСЗ более старшего возраста.

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) отличаются крайне неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости, несмотря на современное лечение. Успехи в изучении молекулярного патогенеза глиальных опухолей привели к обнаружению ключевых механизмов возникновения и развития опухоли, которые поддаются фармакологическому воздействию. Внедрение молекулярно-направленной (таргетной) терапии в детскую нейроонкологию открыло новые возможности лечения данных пациентов.

В основе патогенеза большинства ГНСЗ лежит патологическая активация сигнального пути RAS-RAF-MEK. Наиболее распространенным активирующим генетическим событием является дупликация хромосомного региона 7q34, встречающаяся в 50–60% случаев и сопровождающаяся образованием химерного гена *KIAA1549::BRAF*. Реже в ГНСЗ встречаются активирующие миссенс-мутации в гене *BRAF* (до 20%) и химерные транскрипты с участием генов *pop-BRAF* протеинкиназ [13, 14]. Стоит отметить, что перечисленные молекулярные aberrации могут рассматриваться как мишени для таргетной терапии. Молекулярный патогенез ГВСЗ значительно более сложный, и фармакологически ингибируемые драйверные события встречаются крайне редко. Исключения составляют анапластические плеоморфные скантоастроцитомы (АПКА), среди которых мутация *BRAF V600E* встречается в подавляющем большинстве случаев, а также недавно охарактеризованная группа инфантильных полушарных глиом с высокой частотой встречаемости перестроек генов *ALK*, *ROS1* и *NTRK1/2/3* [15].

Учитывая возможность фармакологической блокады онкогенного сигнального пути, доминирующего в пато-

генезе астроцитарных глиом, использование таргетной терапии представляется перспективным и анализируется в различных международных клинических исследованиях. В настоящее время в мировой литературе представлены единичные клинические исследования, а также отдельные случаи, демонстрирующие эффективность таргетной терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности при наличии молекулярной мишени [16–18].

В НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева таргетная терапия была назначена 75 пациентам с глиальными опухолями различной степени злокачественности (ГНСЗ — 67, ГВСЗ — 8) различной локализации (хиазмально-сellarная область — 34, полушария головного мозга — 14, ствол головного мозга — 15, подкорковые узлы — 6, диффузное поражение вещества головного мозга — 5, спинной мозг — 1). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,8 года (0–15,5). Назначение таргетной терапии осуществлялось в случае развития прогрессии заболевания исключительно на основании выявленного молекулярного маркера. Медиана возраста на момент начала таргетной терапии составила 3,8 года (0,2–17,0), медиана длительности таргетной терапии — 1,5 года. Всем пациентам проводился пересмотр гистологических препаратов и исчерпывающее молекулярно-генетическое исследование в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Молекулярно-генетическое исследование проводилось согласно разработанному алгоритму и включало анализ наиболее частных химерных транскриптов методом ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией, мутационный анализ с помощью аллель-специфической ПЦР и таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК, а также секвенирования РНК для поиска редких химерных транскриптов.

Основным молекулярно-генетическим драйвером и мишенью для таргетной терапии у пациентов с ГНСЗ был химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF*, выявленный у 44 пациентов с ГНСЗ. Миссенс-мутация *BRAF* V600E определялась у 23 пациентов с ГНСЗ и у 3 пациентов с АПКА, являющейся ГВСЗ. Среди пациентов с ГВСЗ таргетируемые молекулярные aberrации встречаются крайне

редко, однако в нашу когорту было включено 5 пациентов раннего возраста с ГВСЗ полушарной локализации, которые имели перестройки генов рецепторных тирозинкиназ (*ROS1-4*, *NTRK3-1*), являющихся мишенями для таргетной терапии, которая назначалась при наличии рефрактерного к стандартной терапии течения опухоли, прогрессировании на фоне стандартной терапии или динамического наблюдения.

44 пациента с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* получали терапию MEK-ингибитором траметинибом в монорежиме, 20 пациентов с мутацией *BRAF* V600E — комбинацию BRAF- и MEK-ингибиторов (дабрафениб и траметиниб), 6 пациентов с *BRAF* V600E — монотерапию вемурафенибом, 5 пациентов с перестройками *NTRK3* и *ROS1* — терапию *NTRK/ALK/ROS1* ингибитором энтрактинибом. Медиана длительности таргетной терапии составила 12 мес.

В целом переносимость таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами была удовлетворительной. Серьезные нежелательные явления терапии, выявленные на фоне монотерапии траметинибом у детей младшего возраста, включали поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей у 4 пациентов, а также повреждение кожи у 3 больных. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии энтрактинибом были выявлены у 2 пациентов и включали перелом позвонка в одном случае и снижение фракции выброса левого желудочка в другом.

У большинства пациентов с перестройками гена *BRAF* отмечался выраженный положительный эффект терапии: полный ответ — у 4 пациентов, частичный ответ — у 19 пациентов, малый частичный ответ — у 6 пациентов, стабилизация болезни — у 41 пациента (рис. 5, 6). Прогрессия болезни на фоне монотерапии траметинибом была выявлена у 4 пациентов, при этом у 2 из них изначально отмечалось диффузное лептоменингеальное распространение опухоли. Стоит отметить, что редукция дозы препарата и кратковременные перерывы в терапии траметинибом в связи с развитием токсичности у 4 пациентов также приводили к развитию прогрессии болезни, однако

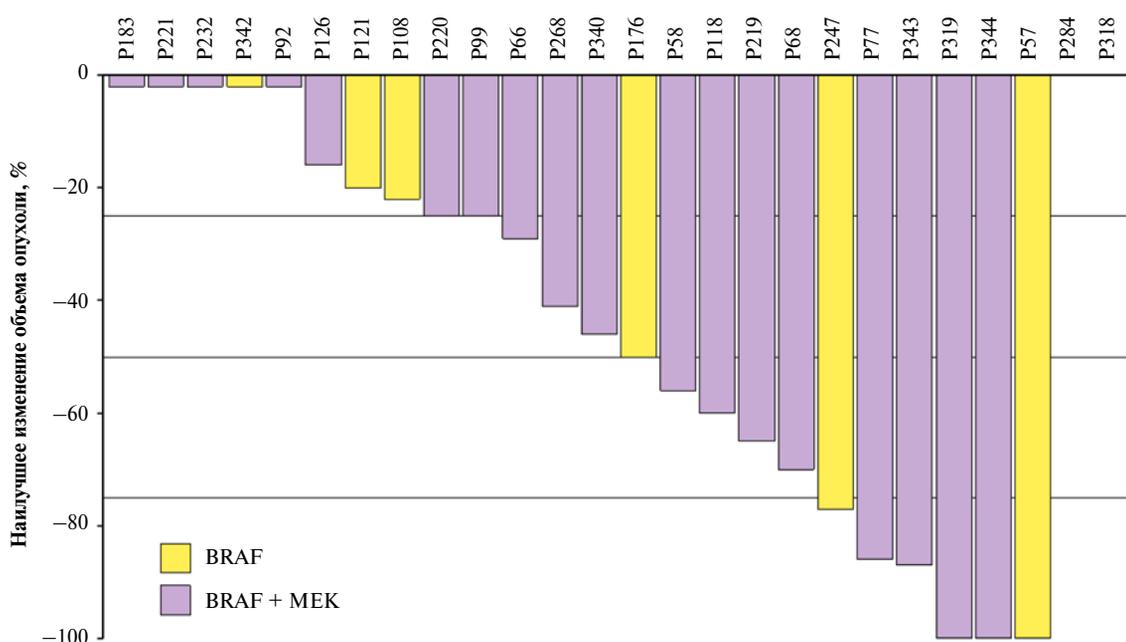


Рис. 5. Лучший ответ опухоли на фоне терапии BRAF-ингибиторами и BRAF/MEK-ингибиторами у пациентов с глиомами с наличием мутации *BRAF* V600E. Оценка ответа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, n = 24

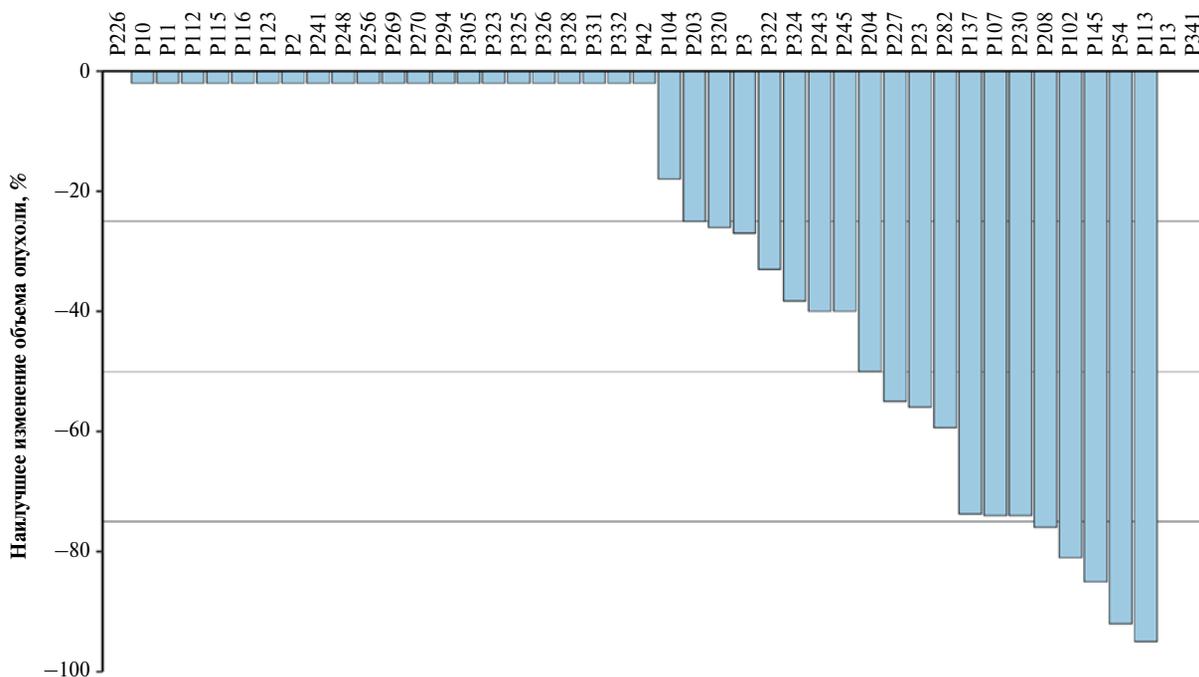


Рис. 6. Лучший ответ опухоли на фоне монотерапии МЕК-ингибитором у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF*. Оценка ответа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, *n* = 41

возобновление терапии в полной дозе влекло полное восстановление ответа во всех случаях. Среди пациентов с ГВСЗ, получавших терапию энтректинибом, изначально был зафиксирован ответ во всех 5 случаях, однако у 2 пациентов с *ROS1*-позитивными опухолями развилась прогрессия заболевания через 3 и 8 мес соответственно. При этом у одного из этих пациентов была выявлена мутация резистентности *ROS1* G2032R, и этот пациент погиб от прогрессии заболевания. Второму пациенту был назначен ингибитор рецепторных тирозинкиназ второго поколения (лорлатиниб), и уже на ранних сроках терапии была зафиксирована положительная динамика в виде значимого сокращения размеров опухоли.

Таргетная терапия глиальных опухолей — эффективная альтернатива современным методам лечения глиом. В ряде случаев назначение таргетной терапии является единственной возможностью спасения жизни пациента.

Жидкостные биопсии в диагностике глиальных опухолей

В подавляющем большинстве случаев материалом для молекулярно-генетического исследования выступает ткань опухоли, полученная при проведении биопсии или удалении опухоли и являющаяся источником нуклеиновых кислот. Однако опухолевые поражения срединных отделов головного мозга, в частности ствола головного мозга, зачастую труднодоступны для стандартной биопсии по причине близости от жизненно важных нервных структур. В подобных случаях исчерпывающая информация о молекулярно-генетических характеристиках опухоли может быть получена при анализе свободноциркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот. Было продемонстрировано, что цереброспинальная жидкость выступает оптимальным материалом для вы-

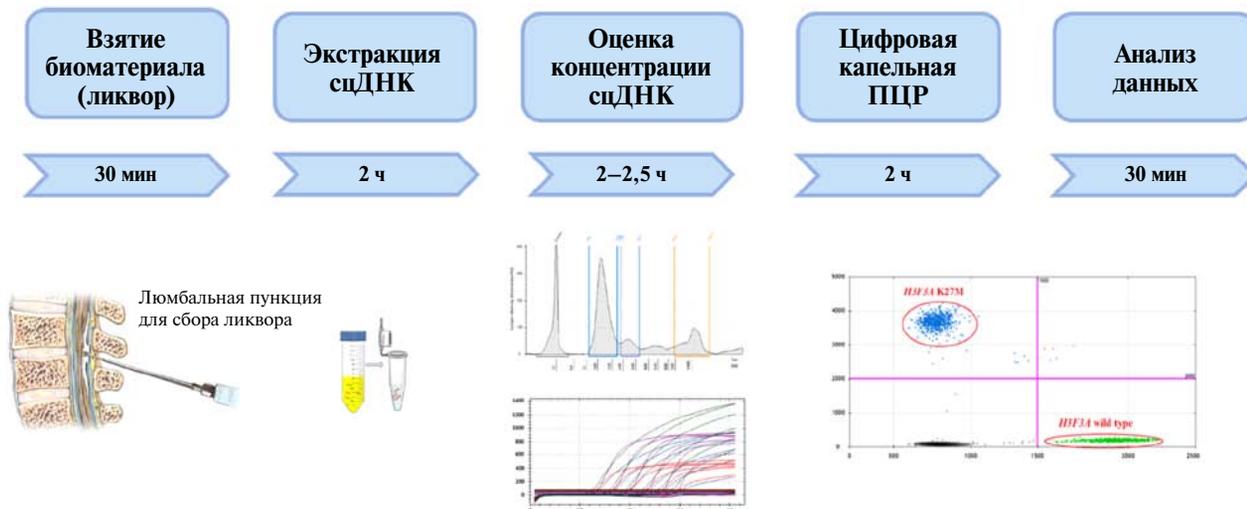


Рис. 7. Процедура выявления диагностических маркеров срединных опухолей головного мозга в цереброспинальной жидкости, позволяющая сформулировать интегральный диагноз за 7 ч

явления молекулярных маркеров опухолей ЦНС, превосходящим периферическую кровь по уровню информативности. На основании проведенного исследования, включающего 16 пациентов с диффузной срединной глиомой и 57 больных другими опухолями ЦНС, был разработан диагностический алгоритм, позволяющий верифицировать диффузную срединную глиому с мутацией в гене *H3F3A* на основании выявления патогномного маркера в ликворе, не прибегая к стандартной хирургической биопсии (рис. 7) [19]. Кроме того, данный подход показал свою применимость у пациентов с массивными ГНСЗ хиазмально-селлярной области и HG-NET *BCOR* на основании выявления в цереброспинальной жидкости мутации *BRAF* V600E и *BCOR* ITD соответственно.

Заключение

В последнее время детская нейроонкология переживает бурное развитие за счет внедрения молекулярно-

генетических исследований в рутинный диагностический процесс. Это позволяет устанавливать интегральный гистомолекулярный диагноз и назначать своевременную высокоэффективную терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Благотворительный фонд «Наука — детям».

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

Участие авторов. Г.А. Новичкова — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи; Л.И. Папуша — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи; А.Е. Друй — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

490

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465–472. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
3. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1643-0>
4. Liu APY, Li BK, Pfaff E, et al. Clinical and molecular heterogeneity of pineal parenchymal tumors: a consensus study. *Acta Neuropathol.* 2021;141(5):771–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02284-5>
5. Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, et al. Medulloblastomas revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):42–56. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0223-8>
6. Друй А., Папуша Л., Сальникова Е., и др. Молекулярно-биологические характеристики медуллобластомы и их прогностическое значение // *Вопросы онкологии*. — 2017. — Т. 63. — № 4. — С. 536–544. [Druy AE, Papusha LI, Salnikova EA, et al. Molecular-biological features of medulloblastoma and their prognostic significance. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2017;63(4):536–544. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-536-544>
7. Appay R, Macagno N, Padovani L, et al. HGNET-BCOR Tumors of the Cerebellum: Clinicopathologic and Molecular Characterization of 3 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(9):1254–1260. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000866>
8. Ferris SP, Velazquez Vega J, Aboian M, et al. High-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* exon 15 internal tandem duplication—a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. *Brain Pathol.* 2020;30(1):46–62. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12747>
9. Zaytseva M, Papusha L, Panferova A, et al. Supratentorial tumor resembling anaplastic ependymoma in an adolescent. *Brain Pathol.* 2023;33(2):e13137. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.13137>
10. Sloan EA, Gupta R, Koelsche C, et al. Intracranial mesenchymal tumors with *FET-CREB* fusion are composed of at least two epigenetic subgroups distinct from meningioma and extracranial sarcomas. *Brain Pathol.* 2022;32(4):e13037. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.13037>
11. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1995–2001. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8169>
12. Zaytseva M, Valiakhmetova A, Yasko L, et al. Molecular heterogeneity of pediatric choroid plexus carcinomas determines the distinctions in clinical course and prognosis. *Neuro Oncol.* 2023;25(6):1132–1145. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac274>
13. Папуша Л.И., Зайцева М.А., Панферова А.В., и др. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 12–18. [Papusha LI, Zaytseva MA, Panferova AV, et al. Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Pediatric Hematology = Oncology and Immunopathology.* 2022;21(1):12–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/doi:10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18>
14. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell.* 2020;37(4):569–583.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.011>
15. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12187-5>
16. Papusha L, Zaytseva M, Panferova A, et al. Two clinically distinct cases of infant hemispheric glioma carrying *ZCCHC8:ROS1* fusion and responding to entrectinib. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):1029–1031. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac026>
17. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring *NTRK*, *ROS1*, or *ALK* aberrations (*STARTRK-NG*). *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1776–1789. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac087>

18. Selt F, van Tilburg CM, Bison B, et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 2020;149(3):499–510. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03640-3>
19. Zaytseva M, Usman N, Salnikova E, et al. Methodological Challenges of Digital PCR Detection of the Histone *H3* K27M Somatic Variant in Cerebrospinal Fluid. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610024. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610024>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор [*Galina A. Novichkova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 [address: 1 Samory Mashela str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: gnovichkova@yandex.ru, SPIN-код: 7890-1419, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Папуша Людмила Ивановна, к.м.н. [*Ludmila I. Papusha*, MD, PhD]; e-mail: ludmila.mur@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Друй Александр Евгеньевич, к.м.н. [*Alexander E. Druy*, MD, PhD]; e-mail: Dr-Druy@yandex.ru, SPIN-код: 9072-9427, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Е.Ю. Селина, А.Ю. Щербина

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Первичный иммунодефицит с активацией PI3K дельта: клиника и перспективы терапии

Первичные иммунодефициты представляют собой группу разнородных генетически обусловленных жизнеугрожающих состояний. Один из них — синдром активированной PI3-киназы дельта (PI3Kδ) — вызван моноаллельными патогенными вариантами с усилением функции в гене *PIK3CD* с потерей функции в генах *PIK3R1* и *PTEN*. Как правило, симптомы заболевания манифестируют в раннем детском возрасте и включают рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, доброкачественную и злокачественную лимфопролиферацию, персистирующие герпесвирусные инфекции и различные аутоиммунные нарушения. Иммунологические проявления гетерогенны и включают аномалии как T-клеточного звена, так и B-лимфоцитов. Ранее проводимая пациентам с APDS заместительная и иммуносупрессивная терапия не всегда приводила к разрешению симптомов заболевания, а куративная опция в виде трансплантации гематопоэтических стволовых клеток имеет лишь 75–80%-ю эффективность. Одобренный в 2023 г. к применению при APDS препарат лениолисиб — селективный ингибитор PI3Kδ — показал свою эффективность и безопасность при данной патологии. Появление на рынке препарата, созданного специально для лечения редкого варианта первичных иммунодефицитов, открывает новую эру лечения не только APDS, но и всей группы этой орфанной патологии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, APDS, синдром активированной PI3-киназы дельта, лениолисиб

Для цитирования: Селина Е.Ю., Щербина А.Ю. Первичный иммунодефицит с активацией PI3K дельта: клиника и перспективы терапии. Вестник РАМН. 2023;78(5):492–497. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15828>

492

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные ошибки иммунитета, — группа клинически и генетически гетерогенных заболеваний, приводящих к нарушению функции различных звеньев иммунной системы, в подлежащей основе которых в настоящее время согласно обновленной классификации экспертного совета Международного союза иммунологических обществ (IUIS) от 2022 г. насчитывается 485 различных генов [1].

Большая часть изученных на сегодняшний день первичных иммунодефицитов — моногенные заболе-

вания, одним из которых является синдром активированной PI3-киназы дельта (PI3Kδ), или APDS (activated phosphoinositide 3-kinase δ), известный также как PASLI (p110d-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) [2, 3].

Гетерозиготные мутации с усилением функции в гене *PIK3CD* или гетерозиготные мутации с потерей функции в генах *PIK3R1* и *PTEN* приводят к повышенной активации PI3-киназы дельта, запуская каскад реакций, ведущих к развитию комбинированного иммунодефицита.

S.Yu. Selina, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Primary Immunodeficiency with the PI3K Delta Activation: Clinical Features and Prospective Therapy

Primary immunodeficiency (PID) constitute a polymorphic group of genetic life-threatening disorders. APDS (activated phosphoinositide 3-kinase δ) represents a rare PID caused by monoallelic gain of function defects in the *PIK3CD* gene, or monoallelic loss of function defects in the *PIK3R1* and *PTEN* genes. Disease symptoms usually manifest early in life and include recurrent bacterial infections, non-malignant and malignant lymphoproliferation, persistent herpes virus infections and a whole spectrum of autoimmune manifestations. Immunological features include T and B lymphocytes defects. APDS treatment including immunoglobulin substitution and immunosuppression does not always lead to complete remission of the disease. Hematopoietic stem cell transplantation is a curative option leading to disease resolution in 75–80% of the patients. In 2023 FDA approved leniolisib — selective PI3Kδ inhibitor — for APDS treatment. In the clinical trial the preparation demonstrated safety and efficacy for the patients with APDS ages 12 and above. Approval of the drug created specifically to treat this rare variant of PID opens a new era of the targeted treatment for the patients with this orphan disease.

Keywords: primary immunodeficiency, APDS, activated phosphoinositide 3-kinase δ, leniolisib

For citation: Selina EYu, Shcherbina AYu. Primary Immunodeficiency with the PI3K Delta Activation: Clinical Features and Prospective Therapy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(5):492–497. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15828>

Таким образом, дефекты PI3Kδ подразделяются на три типа:

- 1) APDS1, связанный с мутацией в гене *PIK3CD*, кодирующем каталитическую субъединицу p110δ;
- 2) APDS2, генетической основой которого являются мутации в гене *PIK3R1*, кодирующем регуляторную субъединицу p85;
- 3) APDS-подобное заболевание, вызванное вариантами мутаций с потерей функции в гене *PTEN*, кодирующем одноименную фосфатазу [4–6].

Как правило, заболевание манифестирует в раннем детском возрасте. Его клинические проявления довольно разнообразны, но наиболее часто встречаются рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, нередко приводящие к развитию бронхоэктазов, незлокачественная лимфопрлиферация, персистирующие герпесвирусные инфекции, повышенный риск развития лимфом и различные аутоиммунные нарушения. Иммунологические проявления также разнообразны и включают аномалии как Т-клеточного звена, так и В-лимфоцитов [2, 7, 8].

В настоящее время не существует единого протокола лечения пациентов с APDS, большинству пациентов назначается профилактическая противомикробная терапия, а также заместительная терапия препаратом внутривенного и/или подкожного иммуноглобулина. Существует российский и международный опыт успешного проведения в некоторых случаях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для контроля лимфопрлиферативного синдрома и аутоиммунных нарушений применяется иммуносупрессивная терапия такими препаратами, как глюкокортикостероиды, рапамицин и ритуксимаб, азатиоприн, микрофенолата мофетил и т.д. [2, 3]. Особый интерес APDS представляет в связи с тем, что в 2023 г. FDA (Food and Drug Administration) был одобрен к применению препарат лениолисиб — специфический селективный ингибитор PI3-киназы дельта, созданный для лечения пациентов с данным первичным иммунодефицитом. До настоящего времени препараты, используемые для таргетной терапии проявлений ПИД, были заимствованы из других отраслей медицины и применялись off label. Создание и внедрение препарата с показанием «первичный иммунодефицит» свидетельствуют о возросшей оценке значимости этой группы заболеваний детей и взрослых в патологии человека.

Общие сведения

Впервые о синдроме активированной PI3-киназы дельта, или APDS, было сообщено в 2013 г. двумя независимыми группами исследователей I. Angulo et al. в Кембридже (Великобритания) и С.L. Lucas et al. в Бетесде (США), которые путем полного секвенирования экзона пациентов с неуточненными ПИД со схожей клинической картиной выявили гетерозиготные мутации с усилением функции в гене *PIK3CD*, который кодирует каталитическую субъединицу p110δ и приводит к повышенной активации PI3Kδ [4, 9].

Немногим позже, в 2014 г., были описаны гетерозиготные мутации сайта сплайсинга в гене *PIK3R1*, которые кодируют регуляторные субъединицы PI3-киназного комплекса, также ассоциированные с повышенной активностью PI3Kδ и приводящие к иммунодефициту, фенотипически схожему с мутациями в гене *PIK3CD* [5, 10].

В 2016 г. группа японских ученых Y. Tsujita et al. с помощью полноэкзомного секвенирования выявила гетерозиготные мутации с потерей функции (LOF) в гене гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). Поскольку PTEN катализирует реакцию дефосфорилирования фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфата (PIP3) и подавляет путь AKT/mTOR, LOF-мутации в гене *PTEN* вызывают избыточную экспрессию PIP3, что приводит к клиническому состоянию, сходному с APDS [6, 11].

Таким образом, в структуре синдрома активированной PI3-киназы дельта выделяют три типа — APDS1 и APDS2, связанные с аутосомно-доминантными мутациями в генах *PIK3CD* и *PIK3R1* соответственно, и APDS-подобное состояние, ассоциированное с гетерозиготными мутациями с потерей функции в гене *PTEN*. Поскольку наиболее изучены APDS1 и APDS2, дальнейший обзор литературы будет посвящен этим двум типам. В настоящее время описано порядка 250 пациентов с данным диагнозом, из которых 27 включены в российский регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями [2, 12].

Молекулярные особенности и патогенез

PI3K — важный медиатор передачи сигналов от рецепторов клеточной мембраны, принимающий участие во многих клеточных процессах, включая созревание, дифференцировку, пролиферацию и гомеостаз лимфоцитов [13].

Фосфоинозитид-3-киназа-дельта относится к PI3-киназам класса IA и в клетках млекопитающих образует гетеродимерную липидкиназу, состоящую из одной из трех каталитических субъединиц p110 — p110α, p110β и p110δ, кодируемых генами *PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD* соответственно, и одной из пяти регуляторных субъединиц p85 — p85α, p85β, p55α, кодируемых разными транскриптами гена *PIK3R1*, — p50α, кодирующаяся геном *PIK3R2*, или p55γ, кодирующаяся геном *PIK3R3* [14].

Известно, что каталитические субъединицы p110α и p110β и регуляторные субъединицы p85 экспрессируются повсеместно, тогда как субъединицы p110δ и p110γ преимущественно представлены в клетках лимфоидного и миелоидного ряда [7, 8].

Любая из регуляторных субъединиц может связываться с одной из каталитических без явной селективности, однако в большинстве случаев PI3Kδ представлена сочетанием p85α с p110δ. Для образования стабильного гетеродимера PI3Kδ каталитическая субъединица p110δ взаимодействует с регуляторной субъединицей p85α с помощью адаптор-связывающего домена (ABD) через спиральный домен interSH2 (iSH2), связывающий N- и C-концевой домены гомологии SH2 [14].

Регуляторная субъединица стабилизирует каталитическую, предотвращая ее протеосомную деградацию, ингибирует ее функцию и рекрутирует ее на плазматическую мембрану [13, 14].

PI3K класса IA участвуют в клеточном ответе на внеклеточные сигналы и превращают фосфатидилинозитол-(4,5)-бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат (PIP3) — важный внутриклеточный «вторичный мессенджер», активирующий множество различных внутриклеточных ферментов, включая Akt, также известную как протеинкиназа В, и фосфоинозитид-зависимую киназу I (PDK1), тем самым вызывая полную активацию Akt посредством фосфорилирования, что, в свою очередь, приводит к активации комплекса mTOR1 (mTORC1) и ингибированию транскрипционных

факторов семейства FOXO1 [15]. Основным антагонистом избыточной активности пути Akt/mTOR является гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), дефосфорилирующий PIP3 до PIP2 [11, 16, 17].

Один из белков, чья экспрессия увеличивается за счет активности mTORC1, — ключевой регулятор гликолиза HIF-1α, имеющий решающее значение для дифференцировки CD8⁺ Т-лимфоцитов. Так, под действием HIF-1α происходит метаболический сдвиг от окислительного фосфорилирования жирных кислот в сторону гликолиза. Известно, что наивные CD8⁺ Т-клетки для поддержания энергетической активности используют окисление жирных кислот и митохондриальное дыхание, тогда как после их активации для выполнения эффекторной функции необходим источник быстрой энергии, в связи с чем происходит переключение метаболической активности на синтез липидов и гликолиз. Чтобы стать клетками памяти, активированные Т-эффекторы должны вернуться к катаболическим процессам, аналогичным для наивных Т-клеток [13, 18].

Таким образом, при повышенной активации пути Akt/mTOR происходит сдвиг дифференцировки CD8⁺ Т-лимфоцитов в сторону стареющих эффекторных клеток и нарушение формирования Т-клеток памяти [18].

При активирующем влиянии пути Akt/mTOR на В-лимфоциты происходит подавление функции транскрипционного фактора FOXO1. В норме FOXO1 активирует гены, кодирующие белки RAG, участвующие в рекомбинации V(D)J, IKAROS, который участвует в раннем развитии В-клеток, CD62L, необходимый для хоуминга лимфоцитов, и AID, необходимый для CSR (рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов) и SHM (соматической гипермутации рецептора В-лимфоцитов) [7].

Также FOXO1 требуется для формирования регуляторных Т-клеток (T-reg), принимающих участие в регуляции аутоиммунных реакций [13].

Генетические характеристики

С момента первых публикаций до настоящего времени сообщалось об 11 гетерозиготных мутациях с усилением функции в гене *PIK3CD*, 11 мутациях, затрагивающих сайт сплайсинга экзона 11, и одной миссенс-мутации в гене *PIK3R1*. Данные мутации увеличивают активность PI3Kδ за счет различных механизмов: усиления ассоциации с мембраной (E1021K, E1025G и R929C), конфор-

мационных изменений самой киназы (E81K и G124D), нарушения ингибирующего взаимодействия между спиральным доменом p110δ и доменом nSH2 p85α (E525K, E525A и Y524N), а также между доменом iSH2 p85α и доменом C2 p110δ (N334K, R405C и C416R). Две описанные мутации в домене iSH2 p85α (делеция 434–475 аминокислотных остатков и N564K) приводят к нарушению ингибирующей функции этого белка [2].

При APDS1 наиболее распространена мутация E1021K в гене *PIK3CD*, при которой лизин заменяет глутаминовую кислоту в остатке 1021 в белке p110δ каталитической субъединицы [18].

При APDS2 часто сообщаемыми были мутации сайта сплайсинга, приводящие к пропуску экзона 11 и делеции 42 аминокислотных остатков в положениях 434–475 в iSH2 домене p85α (рис. 1) [2, 8].

Клиническая картина

Клиническая картина, описанная для всех типов APDS, очень разнообразна: от легкого или бессимптомного течения до выраженного комбинированного иммунодефицита.

На основе опубликованных данных можно сделать вывод, что распределение по полу примерно одинаковое. Многие пациенты не один год идут к постановке своего диагноза, причем средний возраст появления первых симптомов заболевания составляет 1,6 (0,58–3,0) года. Наиболее часто первоначально диагностируют гипер-IgM-синдром, подозрение на В-клеточную лимфому, общий переменный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит и т.д. (рис. 2). Медиана возраста постановки диагноза составляет 12,0 (6,5–21,5) года со средней задержкой диагностики 7,0 (3,4–14,0) года, что, вероятно, связано с гетерогенностью клинических проявлений даже внутри одной семьи [2].

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с APDS всех типов являются:

- рецидивирующие синопульмональные инфекции и отиты, преимущественно вызванные такими бактериями, как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, нередко приводящие к развитию бронхоэктазов и нарушению слуха;
- тяжелые рецидивирующие или длительно персистирующие герпесвирусные инфекции (вирус Эбштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, вирус ветряной оспы);

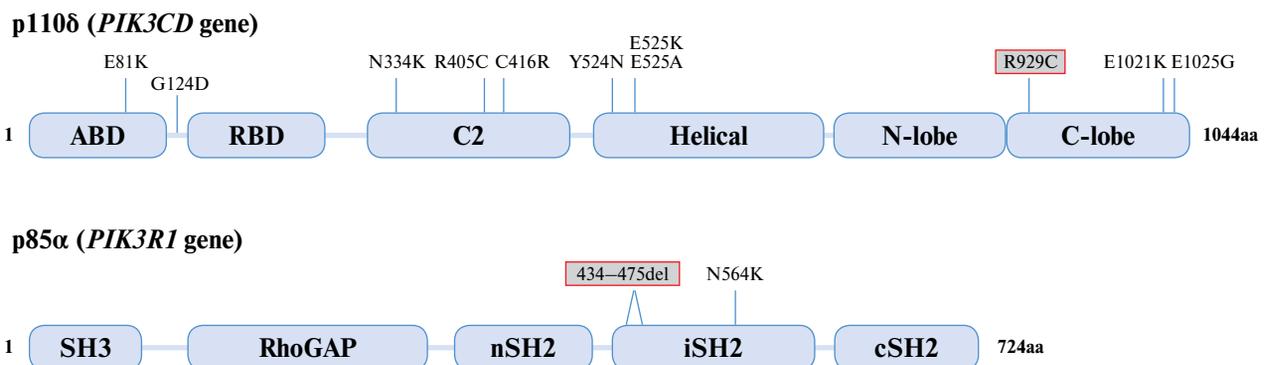


Рис. 1. Схематическое изображение мутаций в генах, кодирующих каталитическую p110δ и регуляторную p85α субъединицы PI3-киназы, приводящих к развитию APDS (красным выделены наиболее часто встречающиеся варианты) [2]

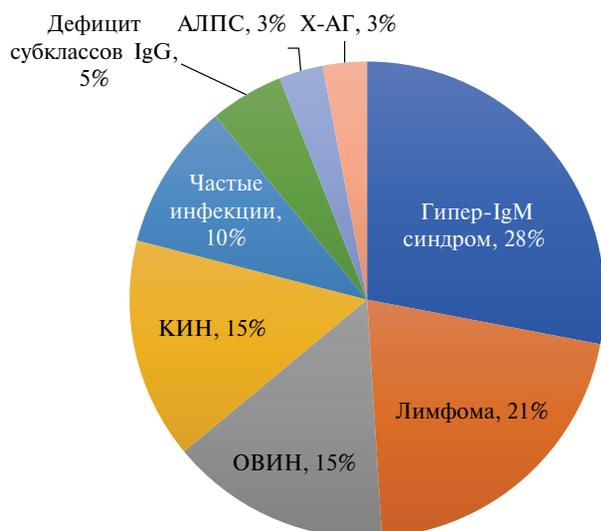


Рис. 2. Распределение первичных диагнозов у пациентов с APDS [2], %

Примечание. ОВИН — общая варибельная иммунная недостаточность; АЛПС — аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; X-АГ — X-сцепленная агаммаглобулинемия; КИН — комбинированная иммунная недостаточность.

- доброкачественная лимфопролиферация (периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лимфофолликулярная гиперплазия слизистых оболочек);
- повышенный риск развития В-клеточных лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома маргинальной зоны), частота развития злокачественных новообразований выше при наличии в анамнезе хронических герпесвирусных инфекций;
- аутоиммунные состояния, включая гематологические, ревматологические, желудочно-кишечные, эндокринологические и дерматологические заболевания. Наиболее частыми аутоиммунными осложнениями (у 76,2% из 243 пациентов), согласно данным самого крупного систематического обзора пациентов с APDS, являются иммунные цитопении, а именно аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) [2], также примерно у трети пациентов отмечаются течение энтеропатии и затяжные диареи;
- легкая задержка нервно-психического развития, чаще встречающаяся при APDS2, которая проявляется легкими когнитивными нарушениями и расстройствами аутистического спектра [2, 7, 8, 11, 17, 19, 20].

Иммунологические особенности

Среди обследованных пациентов с APDS у 34,6% (из 243 пациентов) была выявлена лимфопения. Наиболее распространено низкое количество В-клеток (74,8%), у трети пациентов выявляются низкие уровни Т-клеток (28,4%) и у части — NK-клеток (18,1%) [2].

Если рассматривать подробнее, то пациентам с синдромом активации *PIK3CD* характерны следующие иммунологические нарушения:

- со стороны Т-клеточного звена отмечается повышение CD8⁺ Т-эффекторных лимфоцитов памяти, снижение наивных CD4⁺ Т-клеток, Т-регуляторных клеток [2, 11, 13];

- со стороны В-клеточного звена помимо общего снижения В-клеток (CD19⁺) также происходит снижение количества В-клеток памяти с переключением классов (switched В memory cells) и увеличение числа переходных В-клеток (transitional В cells) [2, 19, 22];
- в отношении уровней иммуноглобулинов наиболее распространенным является гипер-IgM-подобный синдром (повышенный уровень IgM — у 60,5%, сниженный уровень IgG — у 57,6% пациентов и IgA — у 57,3%), который чаще встречается при APDS2, чем при APDS1 [2]. Данное явление связано с нарушением переключения классов иммуноглобулинов В-клетками под активирующим влиянием пути Akt/mTOR, что в дальнейшем приводит к нарушению специфического антителообразования. Однако часть пациентов не имеет отклонений уровней иммуноглобулинов от возрастных норм [7, 11];
- снижение количества NK-клеток, нарушение их терминального созревания, а также снижение их цитотоксичности, вероятно, за счет нарушения формирования иммунного синапса, однако в настоящее время до конца не изучен точный механизм данных нарушений. Учитывая особую восприимчивость пациентов с APDS к герпесвирусным инфекциям, вполне вероятно, что дисфункция NK-клеток способствует этому клиническому фенотипу [21];
- снижение поствакцинального ответа [8].

Терапия APDS

В настоящее время не существует единого протокола ведения и лечения пациентов с APDS, в связи с чем схема лечения подбирается индивидуально и зависит от тяжести клинических проявлений. Однако, учитывая, что в основе APDS лежит иммунодефицит с нарушением как Т-клеточного, так и В-клеточного звеньев иммунной системы, нередко выявляемую гипогаммаглобулинемию в сочетании с нарушением специфического антителообразования, в схему лечения входит назначение профилактической противомикробной терапии (азитромицин + ко-тримоксазол) и заместительной терапии препаратом внутривенного или подкожного иммуноглобулина. В тех случаях, когда имеется длительно персистирующая вирусная инфекция (например, цитомегаловирус, герпес 1–2 типов), в терапию включаются противовирусные препараты (ацикловир или валганцикловир) [2, 3, 22].

С целью купирования иммунных осложнений и лимфопролиферативного синдрома у ряда пациентов применялась иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, mTOR-ингибитор рапамицин, анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн, циклоспорин, такролимус) [2, 23]. Несмотря на то что рапамицин (сиролимус) эффективно снижает доброкачественную лимфопролиферацию, восстанавливает пул Т-клеток, приводит к восполнению NK-клеток и восстановлению их функциональной активности, данная терапия показывает плохой эффект в отношении заболеваний кишечника и цитопений, которые могут заметно ухудшать качество жизни пациентов [20, 21, 23]. Терапия ритуксимабом, успешно применяемая для терапии аутоиммунных цитопений и неопухоловой лимфопролиферации, имеет такой побочный эффект, как стойкая В-клеточная лимфопения [22, 23].

Части пациентов с тяжелым течением заболевания проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с кондиционированием пониженной интенсивности, приводящая к полному излечению, однако осложнения, возникающие в ходе ТГСК, в настоящее время не позволяют применять ее всем пациентам с APDS [24, 25].

Таким образом, перечисленные стратегии терапии не нацелены на патогенетическую основу заболевания — гиперактивацию PI3-киназы дельта, в связи с чем активно проводился поиск более целенаправленного лечения этого расстройства с помощью прямого ингибирования активированной PI3Kδ.

Эффективность терапии лениолисибом

Лениолисиб (JOENJA) представляет собой пероральный низкомолекулярный селективный ингибитор PI3Kδ. 24 марта 2023 г. лениолисиб был одобрен в США для лечения синдрома активированной PI3Kδ у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше [23].

Лениолисиб избирательно ингибирует субъединицу p110δ посредством блокирования активного сайта связывания PI3Kδ, тем самым подавляя гиперактивацию пути PI3Kδ [26]. Рекомендуемая доза лениолисиба для взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет и массой тела ≥ 45 кг составляет 70 мг перорально 2 раза в день с интервалом ≈ 12 ч независимо от приема пищи. Учитывая, что лениолисиб в значительной степени метаболизируется в печени, применение его у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не рекомендуется [27].

Ни у одного из пациентов, включенных в клинические испытания, не наблюдалось выраженной нейтропении, гипертриглицеридемии, гипергликемии, желудочно-кишечных расстройств или гепатотоксичности [26]. На фоне терапии данным препаратом происходило значительное уменьшение лимфопролиферации, гепатоспленомегалии, причем у 26% был достигнут полный, а у 74% — частичный ответ [23].

Со стороны В-клеточного звена происходит увеличение процента наивных В-клеток, повышение уровня переключенных В-клеток и снижение плазмобластов. Также отмечено снижение повышенного сывороточного IgM до нормальных значений [28].

Со стороны Т-клеточного звена было заметное снижение CD8⁺ терминально дифференцированных эффекторных клеток памяти (TEMRA), повышение процентного содержания наивных CD8⁺ Т-клеток. Также есть данные о том, что лениолисиб увеличивает содержание наивных CD4⁺ Т-клеток [28].

Примечательно, что 86% пациентов, получавших лениолисиб, улучшились показатели цитопении по сравнению с 60% пациентов, получавших плацебо [28].

В настоящее время проводится открытое нерандомизированное расширенное исследование для оценки долгосрочной безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетических свойств лениолисиба у пациентов с APDS (NCT02859727) [23]. Также проводятся два открытых односторонних многоцентровых исследования фазы III для оценки безопасности, переносимости, фармакологических свойств и эффективности лениолисиба у детей в возрасте от 4 до 11 лет (NCT05438407) и от 1 года до 6 лет (NCT05693129) с APDS, в котором участвуют и пациенты из России. Лениолисиб также находится на рассмотрении регулирующих органов в Европейском союзе для лечения APDS [23].

Заключение

Аутосомно-доминантные мутации с приобретением функции в гене *PIK3CD* или гетерозиготные мутации с потерей функции в гене *PIK3R1* вызывают синдром активированной PI3-киназы-δ. Следствием этих мутаций является гиперактивность пути PI3K/mTOR [2].

Клиническая картина, описанная для обоих типов пациентов с APDS, включает массивную незлокачественную лимфопролиферацию, рецидивирующие инфекции дыхательных органов с повышенным риском развития бронхоэктазов, повышенную восприимчивость герпесвирусным вирусным инфекциям и в меньшей степени — аутоиммунные проявления и риск возникновения рака, особенно В-клеточной лимфомы [9].

Открытие этиологии APDS и причинной роли мутаций, активирующих PI3Kδ, открыло возможность для нового специфического лечения с использованием селективного ингибитора PI3Kδ.

Лениолисиб может быть новым вариантом лечения пациентов с патологической активацией пути PI3Kδ, обеспечивая эффективную и долгосрочную таргетную терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Е.Ю. Селина — конфликта интересов нет; А.Ю. Щербина являлась главным исследователем клинического исследования по применению лениолисиба при APDS.

Участие авторов. Е.Ю. Селина — написание текста статьи, работа с библиографией; А.Ю. Щербина — написание текста статьи, работа с библиографией. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–1507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
2. Jamee M., Moniri S., Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08738-9>
3. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3Kδ Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2043. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02043>
4. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science.* 2013;342(6160):866–871. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1243292>

5. Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3923–3928. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI175746>
6. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1672–1680.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.055>
7. Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(11):702–714. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
8. Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol*. 2018;27(9):369. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
9. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15(1):88–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
10. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014;211(13):2537–2547. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20141759>
11. Redenbaugh V, Coulter T. Disorders Related to PI3K δ Hyperactivation: Characterizing the Clinical and Immunological Features of Activated PI3-Kinase Delta Syndromes. *Front Pediatr*. 2021;9:702872. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.702872>
12. Аналитический отчет на основании данных регистра пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Данные от 29.12.2021. Доступно по: <https://naepid.ru/registerpid/registerpid/>
13. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты*: учеб. пособие для врачей-педиатров, иммунологов, медицинских генетиков и молекулярных биологов. — М.: ИндексМед Медиа, 2020. — 791 с. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnyye immunodeficiency*: ucheb. posobie dlya vrachej-pediatrov, immunologov, medicinskih genetikov i molekulyarnyh biologov. Moscow: IndeksMed Media; 2020. 791 s. (In Russ.)]
14. Dorman GL, Burke JE. Molecular Mechanisms of Human Disease Mediated by Oncogenic and Primary Immunodeficiency Mutations in Class IA Phosphoinositide 3-Kinases. *Front Immunol*. 2018;9:575. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00575>
15. Heurtier L, Deau MC, Kracker S. Hyper-activated PI3K- δ in immunodeficiency. *Oncotarget*. 2015;6(21):18242–18243. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4884>
16. Tzenaki N, Papakonstanti EA. p110 δ PI3 kinase pathway: emerging roles in cancer. *Front Oncol*. 2013;3:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00040>
17. Thouenon R, Moreno-Corona N, Poggi L, et al. Activated PI3Kinase Delta Syndrome-A Multifaceted Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:652405. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.652405>
18. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15(1):88–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
19. Carpiere JM, Lucas CL. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;8:2005. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>
20. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol*. 2018;9:543. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00543>
21. Mace EM. Phosphoinositide-3-Kinase Signaling in Human Natural Killer Cells: New Insights from Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;9:445. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00445>
22. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(2):597–606.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>
23. Duggan S, Al-Salama ZT. Leniolisib: First Approval. *Drugs*. 2023;83(10):943–948. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01895-4>
24. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):266–275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.032>
25. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1046–1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.040>
26. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective “activated PI3K δ syndrome”-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017;130(21):2307–2316. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801191>
27. Pharming Technologies B.V. JOENJA® (leniolisib) tablets, for oral use. 2023. Available from: 29 Mar 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217759s0001bl.pdf (accessed: 29.03.2023).
28. Rao VK, Webster S, Šedivá A, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. *Blood*. 2023;141(9):971–983. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018546>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Селина Екатерина Юрьевна, врач [Ekaterina Yu. Selina, MD]; адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
[address: 1 Samory Mashela str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: selina-katya1998@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6545-1435>

Щербина Анна Юрьевна, д.м.н., профессор РАН [Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor of the RAS];
e-mail: shcher26@hotmail.com, SPIN-код: 6759-0031, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

К.Б. Алексеева¹, Т.К. Кручина^{1,2},
М.Ш. Малярова¹, Г.А. Новик²

¹ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность пропafenона в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей

Обоснование. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — распространенное нарушение ритма сердца у детей, которое в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, но в редких случаях требует антиаритмической терапии, об эффективности которой сведений крайне мало. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения пропafenона у детей с идиопатической ЖЭС. **Методы.** В исследование включено 33 ребенка в возрасте $11,1 \pm 4,8$ года (29 дней — 17 лет) с идиопатической ЖЭС. Доза пропafenона титровалась от начальной ($5-7$ мг/кг/сут) до эффективной (не более 15 мг/кг/сут) под клинико-электрокардиографическим контролем для отслеживания проаритмий и других побочных эффектов. Допустимым считалось увеличение длительности PQ-интервала и расширение QRS-комплекса не более чем на 25% от исходного. **Результаты.** Частота ЖЭС перед назначением пропafenона составляла $36,3 \pm 10,1$ ($22,0-60,6$) тыс./сут, или $33,2 \pm 8,4\%$ ($20,5-50,0$). Сложные формы ЖЭС наблюдались у 25 (75,8%) детей: у 25 (75,8%) — частая парная ЖЭС; у 6 (18,2%) — полиморфная ЖЭС; у 20 (60,6%) — короткие пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ); у 19 (27,6%) — сочетание различных форм ЖЭС. Стартовая доза пропafenона составила $5,6 \pm 2,2$ мг/кг/сут с последующим увеличением до $10 \pm 0,8$ мг/кг/сут. Пропafenон применялся в качестве первой линии терапии у 23 (69,7%) детей, после бета-адреноблокаторов из-за их неэффективности или побочных эффектов — у 10 (30,3%) детей. Длительность терапии пропafenоном составила $95,8 \pm 62,8$ дня. Пропafenон был эффективен у 25 (75,8%) детей. На фоне терапии снижение числа ЖЭС составило в среднем $71,7 \pm 32,6\%$ ($13,0-100,0$). Не было выявлено клинических или электрокардиографических факторов, определяющих эффективность пропafenона. У 1 (3%) ребенка развилась проаритмия — устойчивая ЖТ, у 1 (3%) ребенка наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. **Заключение.** Пропafenон является эффективным антиаритмическим препаратом у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией, включая пациентов с отсутствием ответа на бета-адреноблокаторы. При назначении пропafenона возможны аритмогенные и экстракардиальные побочные эффекты, что требует клинико-электрокардиографического наблюдения в процессе подбора эффективной дозы препарата.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, пропafenон, дети, идиопатическая желудочковая экстрасистолия

Для цитирования: Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Малярова М.Ш., Новик Г.А. Эффективность пропafenона в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей. Вестник РАМН. 2023;78(5):498–504. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13677>

Обоснование

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) является распространенным нарушением ритма сердца у детей [1–5]. Частота встречаемости идиопатической ЖЭС достигает 20–50% у подростков и 10–20% у детей раннего возраста [1–6]. У большинства детей идиопатическая ЖЭС носит доброкачественный характер и имеет хороший прогноз без терапии, однако в редких случаях требуется лечение данного нарушения ритма сердца [5, 6].

Согласно рекомендациям по лечению желудочковых аритмий, препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы (β -АБ) и препараты IC-класса — пропafenон и флекаинид [5]. Антиаритмическое действие пропafenона обусловлено блокадой быстрых Na-каналов, что приводит к снижению скорости деполяризации (фаза 0 потенциала действия) в клетках с быстрым электрическим ответом. Кроме того, у препарата имеются свойства β -АБ и блокаторов медленных кальциевых каналов [7].

Назначение антиаритмической терапии (ААТ) у детей — актуальная проблема детской кардиологии, учитывая увеличение распространенности нарушений ритма сердца и возрастные ограничения проведения радиоча-

стотной аблации. Большинство антиаритмических препаратов, включая пропafenон, используются у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний (off label) из-за отсутствия достаточных данных об их безопасности. При назначении ААТ приходится опираться на результаты ограниченного количества клинических исследований, но в отношении эффективности и безопасности ААТ у детей с ЖЭС их очень мало, что обусловлено нечастым назначением антиаритмических препаратов детям с данной аритмией и трудностью формирования достаточной группы пациентов для оценки эффективности терапии [8–10].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения пропafenона у детей с идиопатической ЖЭС.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное, одноцентровое, нерандомизированное контролируемое исследование, в которое включено 33 ребенка с идиопатической ЖЭС, получавших терапию пропafenоном.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследования являлись: дети в возрасте от 0 до 18 лет, наличие идиопатической ЖЭС, требующей назначения ААТ. В исследование не включались пациенты с врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями, воспалительными заболеваниями сердца и другими органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе педиатрического отделения с кардиологическими койками и отделения функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», г. Санкт-Петербург.

Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, поступившие в клинику в период с января 2018 по декабрь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем детям были выполнены сбор анамнеза и стандартное кардиологическое обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови с оценкой маркеров воспаления, электролитного и гормонального статуса, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). По данным проведенного обследования исключались структурные и воспалительные заболевания сердца, острые инфекционные процессы, эндокринная патология и электролитные нарушения. ЖЭС считалась идиопатической при отсутствии структурных и воспалительных заболеваний сердца, выявленных при инструментальном и клинико-лабораторном обследовании.

Назначение пропafenона (АТХ — С01ВС03, Propafenone) детям соответствовало национальным и международным рекомендациям [5, 11]. Пропafenон назначался после проведения врачебной комиссии и подписания информированного согласия родителями ребенка.

Пропafenон применялся в качестве первой линии терапии у 23 (69,7%) детей, после β-АБ из-за их неэффективности или побочных эффектов — у 10 (30,3%) детей. Начальная доза пропafenона составляла 5–7 мг/кг/сут в три приема, максимальная доза препарата — 15 мг/кг/сут в три приема. Доза препарата повышалась с шагом 5–7–10–12–15 мг/кг/сут до эффективной.

Противопоказаниями для назначения пропafenона являлись: синдром слабости синусового узла, нарушения АВ-проводимости (АВ-блокада II–III степени, полная блокада ножек пучка Гиса), снижение сократительной функции левого желудочка.

Исходы исследования

Оценивались эффективность и безопасность пропafenона. Терапия считалась эффективной, если количество ЖЭС уменьшалось более чем на 50% в сутки, число парных ЖЭС уменьшалось не менее чем на 90% и полностью отсутствовали пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ). Аритмогенными эффектами считались: учащение ЖЭС, появление суправентрикулярной тахикардии или ЖТ, полной блокады ножек пучка Гиса, АВ-блокада II и III степени. Клинический контроль включал в себя выявление экстракардиальных побочных эффектов пропafenона (тошноты, рвоты, слабости, головокружения и др.).

Методы регистрации исходов

Терапия пропafenоном проводилась под ежедневным клиническим и ЭКГ-контролем. На ЭКГ оценивались:

K.B. Alekseeva¹, T.K. Kruchina^{1,2}, M.Sh. Maliarova¹, G.A. Novik²

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Efficacy of Propafenone for Treating Idiopathic Premature Ventricular Contractions in Children

Background. Premature ventricular contractions (PVCs) are a common heart rhythm disorder in children, often following a benign course. However, in rare cases, antiarrhythmic therapy is required for managing this arrhythmia. Limited data is available regarding the effectiveness of such therapy specifically in children. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of propafenone administration in children with idiopathic PVCs. **Methods.** The study enrolled 33 children aged 11.1 ± 4.8 years (29 days — 17 years) with idiopathic PVCs. Propafenone dose was titrated from initial (5–7 mg/kg/day) to effective (no more than 15 mg/kg/day) dose under clinical and electrocardiographic control to monitor for proarrhythmias and other side effects. An increase in PQ interval duration and a widening of the QRS complex no more than 25% compared to baseline was considered acceptable. **Results.** The incidence of PVCs before propafenone administration was 36.3 ± 10.1 (22.0–60.6) thousands/day or $33.2 \pm 8.4\%$ (20.5–50.0). Complex forms of PVCs were observed in 25 (75.8%) children: 25 (75.8%) had frequent paired PVCs, 6 (18.2%) had polymorphic PVCs, 20 (60.6%) had short runs of ventricular tachycardia (VT), and 19 (27.6%) had a combination of various forms of PVCs. The starting dose of propafenone was 5.6 ± 2.2 mg/kg/day with subsequent increases to 10 ± 0.8 mg/kg/day. Propafenone was employed as the initial therapy in 23 (69.7%) children and as a second line therapy in 10 (30.3%) children, following the ineffectiveness or adverse effects of beta-adrenoblockers. The duration of propafenone therapy was 95.8 ± 62.8 days. Propafenone was effective in 25 (75.8%) children. The average reduction in the number of PVCs during therapy was $71.7 \pm 32.6\%$ (13.0–100.0) during therapy. One (3%) child developed proarrhythmia — sustained VT and 1 (3%) child had gastrointestinal side effects. **Conclusion.** Propafenone is an effective antiarrhythmic drug in children with idiopathic PVCs, including patients with poor response to beta-adrenoblockers. Arrhythmogenic and extracardiac side effects are possible during propafenone therapy, which require clinical and electrocardiographic observation in the process of selecting an effective dose of the drug.

Keywords: antiarrhythmic therapy, propafenone, children, idiopathic premature ventricular contractions

For citation: Alekseeva KB, Kruchina TK, Maliarova MSh, Novik GA. Efficacy of Propafenone for Treating Idiopathic Premature Ventricular Contractions in Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):498–504. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13677>

динамика частоты базового ритма, длительность P-зубца, PQ-интервала, QRS-комплекса, QT-интервала и корригированного QT-интервала. При увеличении длительности PQ-интервала и/или ширины QRS-комплекса более чем на 25% проводилось снижение дозы пропafenона или его отмена.

ЭхоКГ с доплерометрией было проведено на УЗ-аппаратах Hitachi Arietta V70, Hitachi 7000-Hv, выполнялось по стандартному протоколу в В- и М-режимах с доплерографией (режимы цветового, импульсного и постоянного доплеровского картирования) с оценкой структурных показателей и внутрисердечной гемодинамики. Размер левого желудочка (ЛЖ) и фракция выброса (ФВ ЛЖ) оценивались по стандартному протоколу методом Teicholz, измерения на нормальном сокращении сердца индексировались по площади поверхности тела и шкале Z-score Boston Children’s Hospital (<https://zscore.chboston.org/>). По данным ЭхоКГ оценивалось наличие аритмогенной дисфункции желудочков, вызванной частой ЖЭС, и влияние пропafenона на гемодинамику, учитывая его отрицательный инотропный эффект.

Суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру) для оценки исходной представленности ЖЭС и эффективности ААТ проводилось на аппаратах «Кардиотехника-07» (ООО «ИНКАРТ», Россия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, протокол № 1/7 от 16 января 2020 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью модулей «Анализ данных» редактора Microsoft Excel и программы Statistica 10. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В описании использованы среднее значение данных (*M*) и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) единиц. Для сравнения качественных признаков рассчитывался критерий χ^2 . Уровнем статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование вошло 33 ребенка с ЖЭС, среди которых было 14 (42,4%) мальчиков и 19 (57,6%) девочек (табл. 1). Средний возраст составил $11,1 \pm 4,8$ года (29 дней — 17 лет). В группу детей до 1 года вошло 2 (6,1%) ребенка; дошкольников — 5 (15,1%); 7–14 лет — 17 (51,5%); старше 15 лет — 9 (27,3%) детей.

Стартовая доза пропafenона составила $5,6 \pm 2,2$ мг/кг/сут с последующим увеличением до $10 \pm 0,8$ мг/кг/сут. Длительность терапии пропafenоном составила $95,8 \pm 62,8$ дня.

По данным ХМЭКГ частота ЖЭС перед назначением пропafenона составляла $36,3 \pm 10,1$ (22,0–60,6) тыс./сут, или $33,2 \pm 8,4$ (20,5–50,0). «Сложные» формы ЖЭС наблюдались у 25 (75,8%) детей: у 25 (75,8%) — частая парная ЖЭС; у 6 (18,2%) — полиморфная ЖЭС; у 20 (60,6%) — короткие пробежки ЖТ; у 19 (27,6%) — сочетание различных форм ЖЭС. У 7 (24,2%) детей с мономорфной одиночной ЖЭС имелись длительные эпизоды

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 33$)

Параметр	<i>n</i> (%)
Мальчики Девочки	14 (42,4) 19 (57,6)
Возраст, лет	$11,1 \pm 4,8$ (29 дней — 17 лет)
Представленность ЖЭС, тыс./сут	$36,3 \pm 10,1$ (33,2 \pm 8,4)
Наличие «сложных» форм ЖЭС	25 (75,8)
Стартовая терапия пропafenоном Назначение после β -АБ	23 (69,7) 10 (30,3)
Эффективность пропafenона	25 (75,8)
Правожелудочковая ЖЭС	23 (69,7)
Эпикардиальная ЖЭС	13 (39,4)
Ширина комплекса QRS ЖЭС, мс	$149,5 \pm 22,3$ (108–184)
КДР ЛЖ, мм	$42,7 \pm 8,6$ (18,9–56,0) Z-score $1,2 \pm 0,09$ (1,11–1,25)
ФВ ЛЖ (Teicholz), %	$69,7 \pm 4,9$ (61,4–79,0)

Примечание. ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; β -АБ — бета-адреноблокаторы.

бигеминии, у 4 из них с клиническими проявлениями, а суточная представленность ЖЭС составляла $32,7 \pm 5,9\%$ (29–43,3).

По морфологии QRS эктопических комплексов была определена локализация очага ЖЭС: у 10 (30,3%) — левожелудочковая, у 23 (69,7%) — правожелудочковая. На основании ЭКГ-алгоритма M. Sadron Blaye-Felice и соавт. [12] у 13 (39,4%) детей была определена эпикардиальная локализация источника ЖЭС, у 20 (60,6%) — эндокардиальная (рис. 1). Согласно ЭКГ-алгоритму M. Sadron Blaye-Felice и соавт. (2016) наличие псевдодельта волны ЖЭС ≥ 49 мс указывает на эпикардиальное происхождение ЖЭС. Если псевдодельта волна ЖЭС < 49 мс, то определяется кратчайший RS-интервал. В случае если данный интервал ≥ 115 мс и при этом в отведении aVL отмечается наличие q-волны, это также указывает на эпикардиальную локализацию ЖЭС (чувствительность — 100%, специфичность — 97,5%).

Основные результаты исследования

По данным ЭхоКГ не было выявлено нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ составила в среднем $69,7 \pm 4,9\%$ (61,4–79,0). В группе детей до 1 года конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ исходно составил $21,4 \pm 3,6$ мм (18,9–24,0), что соответствовало значениям Z-score $1,2 \pm 0,09$ (1,11–1,25); ФВ ЛЖ — $79,0 \pm 4,2\%$ (73,0–79,0). В группе дошкольников КДР ЛЖ составил $34,9 \pm 2,5$ мм (32,0–37,5), что соответствовало средним показателям Z-score $-0,6 \pm 0,7$ (–1,53–0,1); ФВ ЛЖ — $69,1 \pm 0,84\%$ (68,0–70,0). В группе детей школьного возраста 7–14 лет средний КДР ЛЖ составил $43,3 \pm 4,6$ мм (36,3–52,0); Z-score — $-0,57 \pm 0,64$ (–1,46–0,51); ФВ ЛЖ — $69,3 \pm 4,9\%$ (61,4–77,0). У детей стар-

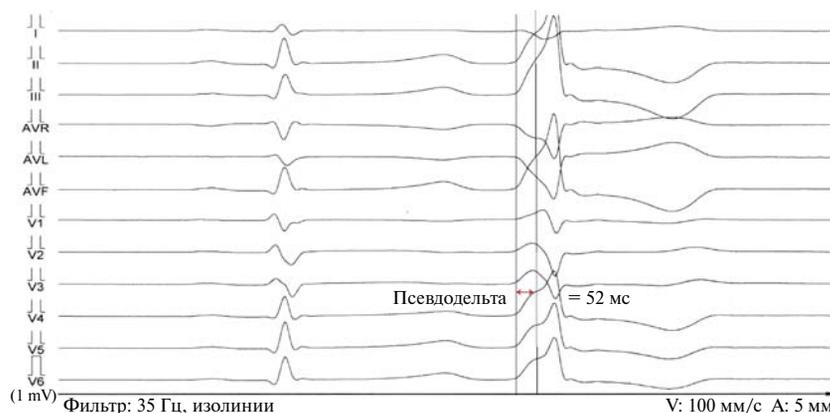


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ мальчика А., 16 лет. Определение эпикардиальной локализации ЖЭС (псевдодельта волна > 49 мс по алгоритму M. Sadron Blaye-Felice [12])

ше 15 лет КДР ЛЖ составил $49,6 \pm 3,5$ мм (44,0–56,0); Z-score — $0,11 \pm 0,6$ (–0,68–0,76); ФВ ЛЖ — $69,0 \pm 5,6\%$ (61,7–77,0).

Жалобы регистрировались практически у половины детей (16 (48,5%)): на головокружения и пресинкопальные состояния — 9 (27,3%); сердцебиения и «перебои» в работе сердца — 5 (15,1%); быструю утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке — 5 (15,1%); боли и покалывания в области сердца — 4 (12,1%). Синкопальные состояния регистрировались у 4 (12,1%) детей, однако обмороки носили ситуационный характер (при высокой температуре, в душном помещении).

Пропафенон был эффективен у 25 (75,8%) детей, неэффективен у 8 (24,2%). На фоне терапии по данным повторного суточного мониторирования ЭКГ снижение числа ЖЭС составило в среднем $71,7 \pm 32,6\%$ (13,0–100,0). Неэффективной терапия пропафеноном была признана у 8 (24,2%) пациентов (средний возраст — $9,5 \pm 6,7$ года) из-за недостаточного снижения числа ЖЭС (< 50%) по данным ХМЭКГ, в эту группу вошли оба ребенка младше 1 года. Не было выявлено различий в эффективности пропафенона в зависимости от пола пациентов ($p = 0,45$), наличия жалоб ($p = 0,36$), ФВ ЛЖ ($p = 0,8$) и размеров ЛЖ ($p = 0,41$). Кроме того, не было обнаружено статистически значимых различий в ЭКГ-характеристиках ЖЭС среди пациентов с эффективной и неэффективной терапией. Оценивались такие параметры, как: локализация ЖЭС — право- или левожелудочковая ($p = 0,19$); эпи- или эндокардиальная ЖЭС ($p = 0,48$); ширина комплексов QRS ($p = 0,62$);

средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) по данным ХМЭКГ днем ($p = 0,29$) и ночью ($p = 0,29$); средний интервал сцепления ЖЭС ($p = 0,15$).

Пропафенон был одинаково эффективен при различных видах циркадности ЖЭС. Дневной тип циркадности ЖЭС зарегистрирован у 14 (42,4%) детей, из них эффективность пропафенона отмечалась у 11 (78,6%); смешанная циркадность — у 13 (39,4%), из них эффективность — у 9 (69,2%) детей. Ночной тип циркадности наблюдался у 6 (18,2%) пациентов, в этой группе пропафенон был эффективен у 5 (83,3%) детей.

Дополнительные результаты исследования

Нежелательные явления

Только у 1 (3,0%) ребенка регистрировался аритмогенный эффект пропафенона. Препарат был назначен 15-летней девочке с частой мономорфной одиночной и парной ЖЭС в количестве 35 230 тыс./сут (34,2%) и жалобами на перебои в работе сердца, после неэффективного применения β -АБ. По данным повторных ХМЭКГ до назначения пропафенона у пациентки не было зарегистрировано эпизодов ЖТ. После назначения пропафенона в дозе 7 мг/кг/сут на следующий день появились жалобы на сердцебиения, на ЭКГ зарегистрирована устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСС до 136 уд./мин с сохранением экстрасистолической морфологии комплексов QRS, но с их расширением (130 мс по сравнению

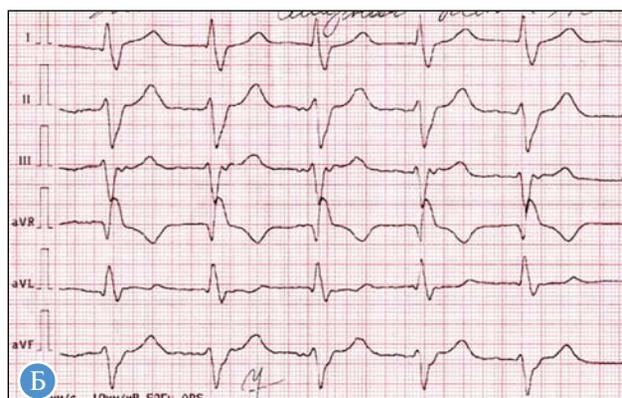
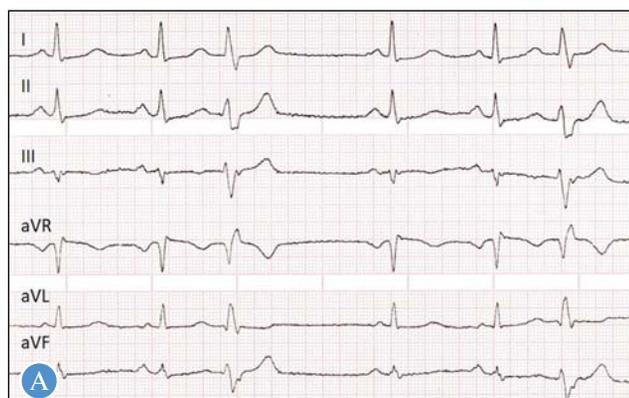


Рис. 2. Фрагменты ЭКГ девочки С., 15 лет: А — до назначения пропафенона, желудочковая тригеминия (QRS (ЖЭС) 110 мс); Б — через 1 день после назначения пропафенона: по 1 табл. (150 мг) 3 раза в день (7 мг/кг/сут), устойчивая ЖТ с ЧСС 120 уд./мин (QRS (ЖЭС) 140 мс)

со 110 мс) (рис. 2). В дальнейшем ребенку был назначен сотагексал с частичной эффективностью.

У 1 (3,0%) ребенка были зарегистрированы экстракардиальные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептического синдрома (тошноты, рвоты), что потребовало отмены пропafenона.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало, что пропafenон является эффективным антиаритмическим препаратом для лечения идиопатической ЖЭС у детей с небольшим риском возникновения проаритмий и побочных экстракардиальных эффектов. Эффективность пропafenона у детей с ЖЭС составила 75,8%, аритмогенное действие наблюдалось в 3% случаев, экстракардиальные побочные эффекты — также в 3% случаев. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, оценивающих эффективность и безопасность пропafenона при суправентрикулярных и желудочковых нарушениях ритма сердца, по данным которых проаритмии наблюдались у 1,2–2,0% детей, ВСС — у 0,6%, экстракардиальные побочные эффекты — у 4,6–4,8% детей [10, 13, 14]. Новизна нашего исследования заключается в оценке эффективности пропafenона в терапии конкретного нарушения ритма сердца — идиопатической ЖЭС, что ранее отдельно не было описано, особенно у детей подросткового возраста.

Обсуждение основного результата исследования

Пропafenон относится к антиаритмическим препаратам IC-класса, блокирующим быстрые Na-каналы, что приводит к уменьшению проницаемости мембраны для ионов Na, снижению скорости деполяризации и замедлению проведения импульса. Изменение электрофизиологических процессов в миокарде отражается на ЭКГ удлинением интервала PQ и расширением комплекса QRS. Увеличение данных параметров более чем на 25% повышает риск аритмогенного действия пропafenона, что требует обязательного ЭКГ-наблюдения при подборе эффективной дозы препарата [13, 15].

В литературе описано аритмогенное действие пропafenона в виде появления желудочковых тахикардий, обычно при приеме токсических доз препарата, например при попытке суицида, или при заболеваниях миокарда [16–18].

В нашем исследовании мы наблюдали аритмогенное действие пропafenона в виде появления ЖТ у ребенка без структурных и воспалительных заболеваний сердца при небольшой дозе препарата 7 мг/кг/сут. Данная аритмия протекала с небольшой ЧСС до 136 уд./мин, не привела к гемодинамическим нарушениям, клинически проявлялась только жалобами ребенка на сердцебиения, купировалась самостоятельно после отмены пропafenона, но продолжение приема препарата могло привести к более серьезным последствиям. Механизм появления устойчивых ЖТ, характеризующихся небольшой ЧСС и расширением комплекса QRS на фоне приема пропafenона, может быть связан с задержкой проведения импульса в системе Гиса–Пуркинье, что способствует возникновению и поддержанию повторного входа возбуждения (re-entry) [17].

Ранее мы публиковали данные об эффективности терапии β-АБ у детей с частой ЖЭС [19]. По нашим данным,

они были эффективны лишь у 45,8% пациентов. В группу детей, получавших пропafenон, вошло 10 (30,3%) пациентов, у которых β-АБ оказались неэффективны, из них у 7 (21,1%) удалось добиться положительного результата при применении пропafenона. Таким образом, пропafenон показал себя более эффективным антиаритмическим препаратом по сравнению с β-АБ (75,8% по сравнению с 45,8%; $p = 0,001$). У 3 (9,1%) детей после неэффективной терапии пропafenоном была проведена смена ААТ; 3 (9,1%) детям был назначен соталекс, из них 1 ребенок впоследствии получал флекаинид и аллапинин. У 2 (6,1%) детей подобрать эффективную ААТ не удалось, и им была проведена успешная радиочастотная абляция эктопического очага. У взрослых пациентов с идиопатической ЖЭС значительно чаще применяется ААТ, чем у детей, и у них также отмечается большая эффективность препаратов IC-класса (пропafenона, флекаинида), чем β-АБ [19–21].

В целом, по нашим данным, пропafenон показал высокую эффективность в терапии ЖЭС независимо от морфологии эктопических комплексов, пола и возраста детей, при любой циркадности экстрасистол, включая ночную, а также не приводил к снижению артериального давления, что в ряде случаев делает его более выигрышным по сравнению с β-АБ. В нашем исследовании у 10 (30,3%) пациентов пропafenон назначался из-за неэффективности β-АБ и у 9 (90,0%) из них это привело к положительному результату.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является недостаточно репрезентативная выборка, что связано с редким применением ААТ у пациентов с идиопатической ЖЭС.

Заключение

Пропafenон — эффективный антиаритмический препарат у детей с идиопатической ЖЭС. При подборе эффективной дозы пропafenона необходим клинико-электрокардиографический мониторинг для отслеживания проаритмий, которые возникают в 3% случаях и могут появиться при небольших дозах препарата. Пропafenон одинаково эффективен при любой циркадности ЖЭС, включая ночной тип, также препарат показывает хорошую эффективность у детей с ЖЭС с отсутствием ответа на β-АБ. Экстракардиальные эффекты пропafenона наблюдаются в 3% случаев.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. К.Б. Алексеева — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования и его клинической части, проверка и редактирование текста статьи, статистическая обработка данных, написание статьи; Т.К. Кручина — идея проведения исследования, разработка его дизайна, проверка и редактирование текста статьи; Г.А. Новик — участие в разработке дизайна ис-

следования и клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; М.Ш. Малярова — участие в разработке дизайна исследования и клинической части исследования, проверка и редактирование текста

статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Татарина А.А., и др. Желудочковые аритмии и холтеровское мониторирование — принципы формирования заключения по результатам исследования // *Вестник аритмологии*. — 2018. — № 93. — С. 53–63. [Treshkur TV, Tulintseva TE, Tatarinova AA, et al. Ventricular arrhythmias and holter monitoring: guideline on creating reports. *Journal of Arrhythmology*. 2018;93:53–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-53-63>
2. Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование*. — 4-е изд. — М.: Медпрактика-М, 2017. — 504 с. [Makarov LM. *Holterovskoe monitorirovanie*. 4rd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 504 s. (In Russ.)]
3. Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Алексеева К.Б., и др. Желудочковая экстрасистолия у детей: классификация, принципы наблюдения и лечения // *Лечащий врач*. — 2018. — № 1. — С. 35–37. [Kruchina TK, Vasichkina ES, Alekseeva KB, et al. Premature ventricular contractions in children: classification, principles of observation and treatment. *Lechashchij Vrach*, 2018;1:35–37. (In Russ.)]
4. Елисеева О.В., Школьников М.А., Березницкая В.В., и др. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 60–68. [Eliseeva OV, Shkolnikova MA, Bereznickaja VV, et al. An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(1):60–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-60-68>
5. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 7. — С. 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
6. Баранов А.А., Васичкина Е.С., Ильдарова Р.А., и др. Желудочковая экстрасистолия у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 435–446. [Baranov AA, Vasichkina ES, Ildarova RA, et al. Premature Ventricular Contraction in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(6):435–446. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1981>
7. Михайлов И.Б. *Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии*: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2013. [Mihajlov IB. *Klinicheskaya farmakologiya — osnova racional'noj farmakoterapii*: Rukovodstvo dlya vrachej. Saint Petersburg: Foliant; 2013. (In Russ.)]
8. Часнык В.Г., Кручина Т.К., Адрианов А.В., и др. *Аритмии сердца у детей: основные принципы диагностики, наблюдения и лечения*. — СПб.: Изд-во Санкт-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-та, 2014. [Chasnyk VG, Kruchina TK, Adrianov AV, et al. *Aritmii serdca u detej: osnovnye principy diagnostiki, nablyudeniya i lecheniya*. Saint Petersburg: Izd-vo Sankt-Peterb. gos. pediatri. med. un-ta, 2014. (In Russ.)]
9. Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Плотникова И.В. Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — № 7. — С. 75–82. [Svincova LI, Dzhaffarova OY, Plotnikova IV. Predicting the effectiveness of antiarrhythmic therapy in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):75–82. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82>
10. Кручина Т.К., Ковальчук Т.С., Васичкина Е.С., и др. Опыт применения пропафенона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 7. — С. 3462. [Kruchina TK, Kovalchuk TS, Vasichkina ES, et al. Experience of using propafenone in newborns and young children with arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3462. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3462>
11. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
12. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):103–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.025>
13. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eut082>
14. Janousek J, Paul T. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of European Pediatric Cardiologists. *Am J Cardiol*. 1998;81(9):1121–1124. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00142-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00142-8)
15. Bruder D, Weber R, Gass M, et al. Antiarrhythmic Medication in Neonates and Infants with Supraventricular Tachycardia. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(6):1311–1318. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02853-9>
16. Kim HK, Kim SS, Ki YJ, et al. Ventricular Tachycardia in Association with Propafenone Overdose. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(1):100–103. doi: [https://doi.org/10.6515/ACS.202101_37\(1\).20200914A](https://doi.org/10.6515/ACS.202101_37(1).20200914A)
17. Femenia F, Palazzolo J, Arce M, et al. Proarrhythmia Induced by Propafenone: What is the Mechanism? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2010;10(6):278–280.
18. Chu YQ, Wang C, Li X-M, et al. Propafenone-Induced QRS Widening in a Child with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Case Report and Literatures Review. *Front Pediatr*. 2020;8:481330. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.481330>
19. Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Малярова М.Ш., и др. Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей // *Российский кардиологический журнал*. — 2022. — Т. 27. — № 7. — С. 158–164. [Alekseeva KB, Kruchina TK, Maliarova MS. Effectiveness of beta-blockers in the treatment of idiopathic premature ventricular contractions in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):158–164. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5117>
20. Дошцин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., и др. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолией // *Российский кардио-*

логический журнал. — 2008. — Т. 5. — № 13. — С. 46–52. [Doshchicin VL, Крамынина ОА, Chernova EV, et al. Antiarrhythmic therapy effects on quality of life among patients with extrasystoles. *Russian Journal of Cardiology.* 2008;5(13):46–52. (In Russ.)]

21. Hwang J, Oh Y-S, Park H-S, et al. Comparing the Efficacy of Carvedilol and Flecainide on the Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Complexes from Ventricular Outflow Tract: A Multicenter, Randomized, Open-Label Pilot Study. *J Clin Med.* 2023;12(8):2887. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12082887>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Алексеева Ксения Борисовна [*Ksenija B. Alekseeva*]; адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14 [address: 14 Avangardnaya str., 198205, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: alekseeva_kb@mail.ru, SPIN-код: 6798-2420, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-1709>

Кручина Татьяна Кимовна, д.м.н., профессор [*Tatiana K. Kruchina*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kruchina@gmail.com, SPIN-код: 3791-3196, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

Малярова Мохинисо Шавкатовна, к.м.н. [*Mohiniso Sh. Maljarova*, MD, PhD]; e-mail: mavlyanova@mail.ru, SPIN-код: 9596-1852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3901-0698>

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор [*Gennadij A. Novik*, MD, PhD, Professor]; e-mail: ga_novik@mail.ru, SPIN-код: 6289-0209, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов

Юбилейный год отечественной педиатрии

Есть основания сказать, что 2023 г. знаменателен для отечественной педиатрии советской эпохи. В январе исполнилось 100 лет со дня рождения известного украинского педиатра, члена Академии медицинских наук СССР Елены Михайловны Лукьяновой, в феврале — 150 лет со дня рождения главного советского детского врача 1920–1950-х годов Георгия Несторовича Сперанского, в июне — 100 лет со дня рождения выдающегося детского хирурга Юрия Федоровича Исакова. В декабре же будет отмечаться 100-летие со дня рождения двух крупных ученых-педиатров — академика РАМН Митрофана Яковлевича Студеникина и члена-корреспондента РАМН Андрея Владимировича Мазурина.

15 июня 2023 г. Бюро секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН провело заседание, посвященное названным отечественным ученым. Академик РАН Л.С. Намазова-Баранова выступила с докладом о деятельности Г.Н. Сперанского; член-корреспондент РАН А.Ю. Разумовский — о наследии Ю.Ф. Исакова; доктор медицинских наук А.Н. Сурков — о значении научного творчества М.Я. Студеникина, А.В. Мазурина и Е.М. Лукьяновой. В настоящей статье представлены основные положения указанных докладов.

После докладчиков своими мыслями о значении научного творчества и общественной деятельности юбиляров кратко поделились академики Л.В. Адамян, В.Г. Поляков, А.Г. Румянцев, А.А. Баранов, члены-корреспонденты РАН Л.В. Рычкова (Иркутск) и Л.А. Балыкова (Саранск).

Роль Г.Н. Сперанского в становлении педиатрической науки и государственной системы охраны здоровья детей в СССР

Говоря о заслугах великого русского педиатра Георгия Несторовича Сперанского, прежде всего стоит отметить, что он является одним из основоположников отечественной неонатологии. В 1907 г. по рекомендации известного московского акушера профессора А.Н. Рахманова его приглашают работать в родильный дом имени А.А. Абрикосовой в качестве врача-консультанта по детским болезням. Таким образом, он становится первым детским врачом, вошедшим в роддом на правах полноценного сотрудника, т.е. фактически является первым в России педиатром-неонатологом.

С самого начала своей врачебной деятельности Георгий Несторович говорил о том, что именно в младенческом возрасте закладываются основы здоровья человека, поэтому «всякий педиатр должен изучать ребенка с самого рождения; надо не только лечить больных, но и выращивать здоровых детей и делать это с самого рождения». Так ознаменовалось становление одного из самых важных направлений медицины детства — педиатрии развития.

В 1907 г. при Абрикосовском роддоме Г.Н. Сперанский открыл на улице Лесной первую в Москве консультацию для матерей и новорожденных, в 1910 г. — первый в Рос-

сии небольшой стационар для детей раннего возраста. В 1912 г. он организовал в Пресненском районе Москвы Дом грудного ребенка, в состав которого входили консультация, стационар на 20 коек для детей раннего возраста, молочная кухня и показательная выставка по уходу, воспитанию и вскармливанию грудного ребенка, что стало прообразом учреждений советской системы детского здравоохранения.

Весомый опыт Г.Н. Сперанского в организации педиатрической помощи оказался востребованным в постреволюционной России. Руководитель Отдела охраны материнства и младенчества (ОММ) Наркомздрава РСФСР В.П. Лебедева пригласила Георгия Несторовича продолжить работу в Москве в Отделе ОММ Наркомздрава и одновременно в Доме охраны младенца в качестве старшего врача отделения.

Г.Н. Сперанский понимал важность развития научной составляющей педиатрии, и во вверенном ему учреждении открыл лабораторию, организовал исследование крови у детей грудного возраста, изучал этиологию и терапию экссудативного диатеза, разрабатывал способы вскармливания грудных детей с различной патологией. Благодаря активной научной и практической деятельности заведующего в клинику стали приезжать врачи со всей страны, тем самым создавая основу специализированного научного института. В результате Коллегия Наркомата здравоохранения от 10 ноября 1922 г. утвердила «Положение о Государственном научном институте охраны материнства и младенчества (ГНИОММ)», объединившем Дом охраны младенца и Институт акушерства. Георгий Несторович становится его первым директором.

В 1925 г. профессор Г.Н. Сперанский возглавил первую в стране кафедру патологии раннего детского возраста на базе ГНИОММ, где проводились научные исследования по таким актуальным направлениям, как изучение рационального питания здорового и больного ребенка, расстройств пищеварения у детей раннего детского возраста, инфекций.

Являясь организатором и руководителем первого отечественного научно-исследовательского учреждения педиатрического профиля, Г.Н. Сперанский продолжал активно совмещать научную и практическую деятельность в качестве педиатра. Так, на основании разработанной в 1927 г. классификации расстройств питания детей раннего возраста он предложил методы профилактики острых и хронических расстройств пищеварения. В 1939 г. под его редакцией вышло важное и необходимое для детских врачей руководство «Профилактика и лечение летних детских поносов», в котором были представлены рекомендации по рациональному вскармливанию грудных младенцев и питанию детей в возрасте 1–3 лет, описаны особенности этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики простой и токсической диспепсии, дизентерии, а также различной степени гипотрофии. Научные труды великого педиатра позволили значительно уменьшить показатель детской смертности от ведущей в то время причины — желудочно-кишечных заболеваний.

Еще одним вызовом того времени, который приняли врачи института, являлась пневмония. По инициативе Г.Н. Сперанского в ГНИОММ создана научно-исследовательская лаборатория по изучению клинических форм пневмонии и испытанию лекарственных препаратов. Проведенные исследования, а также организационные решения (ранняя госпитализация пациентов первых лет жизни с пневмонией) позволили снизить летальность от данной патологии с 68% в 1930 г. до 35% в 1932-м.

В ГНИОММ функционировало отделение для недоношенных детей — тогда первое и единственное в СССР. Под руководством Г.Н. Сперанского сотрудники отделения (Н.Ф. Альтгаузен, Е.А. Ивенская, Т.Н. Чеботаревская) добились значительных успехов в лечении пневмонии, сепсиса, анемии, рахита, пупочных грыж у новорожденных. Кроме того, они внедрили разработанные в отделении методы диагностики и лечения наиболее распространенной патологии недоношенных в практику роддомов в Москве и других городах, что способствовало снижению высокой смертности среди недоношенных.

В ГНИОММ с первых лет была организована трехгодичная ординатура по раннему детскому возрасту. Кроме того, Наркомздрав направлял в институт врачей-стажеров из регионов страны для изучения опыта работы.

Во время Второй мировой войны Г.Н. Сперанский был эвакуирован в г. Молотов (ныне Пермь), где с августа 1941 по ноябрь 1942 г. работал консультантом в Железнодорожной больнице и других детских лечебно-профилактических учреждениях города, занимался повышением квалификации местных педиатров, проводил исследования по поиску заменителей молока, созданию детских смесей для детей с дистрофией, разрабатывал меры профилактики дистрофии, написал клинический очерк «Гипотрофия детей раннего возраста. В помощь педиатру и участковому врачу».

В 1943 г. его избрали членом-корреспондентом Академии наук СССР, а в 1945 г. — действительным членом Академии медицинских наук (АМН) СССР.

После окончания войны Г.Н. Сперанский продолжил работу в Институте педиатрии и на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, занимаясь лечебной, научной, педагогической и административной работой. В 1948–1951 гг. он вновь возглавил Институт педиатрии АМН СССР.

Великого ученого-педиатра отличала активная общественная деятельность, прежде всего по развитию Всесоюзного педиатрического общества. С молодости и до конца жизни Г.Н. Сперанский посещал заседания Московского общества детских врачей, принимая в них активное участие. С 1938 г. он председатель Всесоюзного общества детских врачей. Данную общественную работу он выполнял в течение 24 лет и в возрасте 89 лет передал этот пост профессору Ю.Ф. Домбровской, оставаясь почетным председателем и членом правления Общества до конца своих дней. Много сделал Г.Н. Сперанский и для образования родителей: им написаны, изданы и переведены на русский язык многие десятки книг, помогающих родителям растить детей здоровыми.

Выдающиеся заслуги Г.Н. Сперанского отмечены высшими государственными наградами, в том числе четырьмя орденами Ленина и двумя орденами Трудового Красного Знамени. В 1957 г. он был награжден высшей наградой страны — Золотой Звездой Героя Социалистического Труда, в 1970 г. — посмертно удостоен Ленинской премии за выдающийся вклад в дело снижения младенческой смертности в СССР.

Таким образом, Георгий Несторович Сперанский по праву считается выдающимся отечественным педиатром и одним из основоположников государственной системы охраны здоровья детей в СССР. Великий педиатр создал оригинальную советскую педиатрическую научно-практическую школу, основанную на исследовании возрастных аспектов патогенеза, клиники и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, острых и хронических инфекций у детей.

Г.Н. Сперанский оказал неоценимое влияние на становление педиатрической науки и практики в постреволюционной России, что позволило противостоять серьезным вызовам того времени и не только сохранить здоровье детей, но и сократить смертность детского населения. Во многом благодаря организационным, научным и педагогическим основам педиатрии, заложенным Г.Н. Сперанским, удается эффективно справляться и с вызовами современности. Так, в период пандемии COVID-19 педиатрическая служба смогла действовать эффективно, принимая во внимание уроки истории, особое место в которой занимает деятельность выдающегося российского педиатра Г.Н. Сперанского.

* * *

Обращаясь к жизнедеятельности выдающихся ученых-педиатров, родившихся 100 лет назад, хотелось обратить внимание на одно общее в их биографии событие. Их судьба типична для представителей великого поколения советских людей, после окончания школы ушедших защищать Родину в трагическом 1941-м и вернувшихся с войны жадно поглощать знания в студенческих аудиториях, чтобы продолжать служить Отчеству в непростые послевоенные десятилетия. Яркое свидетельство об этом имена четырех фронтовиков, будущих академиков: Е.М. Лукьяновой — выпускницы 1949 г. Киевского медицинского института, Ю.Ф. Исакова и А.В. Мазурина — выпускников Второго Московского медицинского института 1951 г. и М.Я. Студеникина — выпускника 1952 г. того же вуза.

Лидер отечественной детской хирургии второй половины XX столетия Юрий Федорович Исаков

Окончив лечебный факультет с отличием, Ю.Ф. Исаков продолжил учебу в родном вузе на кафедре детской хирургии в ординаторе и аспирантуре. Выбор кафедры молодым специалистом был неслучаен, поскольку ею руководил один из основателей советской школы детских хирургов профессор С.Д. Терновский. Под его руководством Ю.Ф. Исаков успешно защитил в 1955 г. кандидатскую диссертацию на тему «Внутривенная и внутрикостная анестезия при операциях на конечностях у детей». О своем учителе Юрий Федорович всегда, уже будучи заведующим кафедрой, говорил с глубокой признательностью и уважением, подчеркивая, что сотрудники должны успешно продолжать высокие научные традиции, заложенные основателем кафедры.

В 1963 г. Ю.Ф. Исаков защитил докторскую диссертацию «Болезнь Гиршпрунга у детей (патогенез, клиника, лечение)», в 1964 г. получил звание профессора, в 1966 г. был избран заведующим кафедрой детской хирургии Второго МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Чуть позже в этом же году он становится главным детским хирургом Мини-

стерства здравоохранения РСФСР, а затем назначается на должность руководителя Главного управления учебных заведений Министерства здравоохранения СССР, с 1981 по 1987 г. являлся заместителем министра здравоохранения СССР. В 1971 г. Юрия Федоровича избирают членом-корреспондентом, 1975 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1989 по 2001 г. он вице-президент АМН СССР (затем РАМН). Скончался Ю.Ф. Исаков 4 августа 2016 г.

Творческая деятельность Ю.Ф. Исакова отличается большой энергией и постоянным чувством нового. Он инициатор создания хирургии новорожденных как самостоятельного раздела хирургической науки и помощи детям. Им и его учениками впервые внедрены в хирургическую клинику исследования физиологии и патологии периода адаптации, особое внимание стало уделяться изучению патологии беременности и родов. Составлена карта оценки степени риска оперативного вмешательства по 23 факторам, характеризующим состояние больных, где уделялось особое внимание волевым состояниям. Все эти исследования позволили практически отказаться от экстренных оперативных вмешательств у новорожденных в первые сутки жизни с целью коррекции указанных нарушений.

Ю.Ф. Исаковым внес неопределимый вклад в развитие эндохирургии у детей. Руководимая им клиника стала одной из первых в стране, где была создана специализированная эндохирургическая служба. В работу клиники внедрены эндоскопические методы диагностики и хирургического лечения у новорожденных — при атрезии пищевода, диафрагмальных грыжах, пилоростенозе, атрезии кишечника, синдроме Ледда, болезни Гиршпрунга и др. На новом уровне стали изучаться заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, в частности пищевода.

Ведущим направлением работы Ю.Ф. Исакова всегда являлось развитие торакальной хирургии. Его научные исследования посвящены практически всем ее разделам. В руководимой им клинике накоплен большой опыт в лечении детей с заболеваниями и пороками развития шеи, грудной клетки и грудной полости, легких, средостения.

На протяжении многих лет под руководством Юрия Федоровича интенсивно велись работы в области детской хирургической гастроэнтерологии и проктологии, которые являются основополагающими при лечении таких заболеваний, как болезнь Гиршпрунга, аноректальные пороки развития, недержание кала, пороки развития наружных желчных ходов и тонкой кишки, повреждения органов брюшной полости.

Весом вклад Ю.Ф. Исакова в развитие детской нефрологии, во внедрение в практику методики инфузионной экскреторной урографии при снижении функционального состояния почек, ангиографического исследования почек, методики флюороцистографии. В первой половине 1970-х годов под руководством Ю.Ф. Исакова начато широкое применение инструментальных методов диагностики и лечения заболеваний нижних мочевых путей с помощью эндоскопической техники.

Ю.Ф. Исаков уделял много внимания и проблемам травматологии и ортопедии. Помимо стационарного отделения, в руководимой им клинике открыты травматологический пункт, межрайонный консультативный кабинет и кабинет долечивания больных. Под руководством Юрия Федоровича велись научные исследования по проблемам сочетанной травмы опорно-двигательного

аппарата, хирургической тактики при открытых переломах костей конечностей. Широко использовалась диагностическая и оперативная артроскопия у детей всех возрастов.

В 1973 г. по инициативе Ю.Ф. Исакова впервые в стране было проведено ангиографическое исследование больного ребенку с бронхоэктатической болезнью. С этого момента началось внедрение рентгенангиографии в детскую хирургию.

Бесспорна выдающаяся роль Ю.Ф. Исакова в организации системы хирургической медицинской помощи детям России. По его инициативе на базе Московской детской клинической больницы имени Н.Ф. Филатова создаются Всесоюзный детский хирургический центр, отделения токсикологии, гипербарической оксигенации, микрохирургии и реконструктивной хирургии, ангиографии, первый в России криоцентр. В период его руководства Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР по всей стране открываются новые медицинские вузы и организуются новые кафедры детской хирургии, проводится ряд прогрессивных реформ, значительно улучшающих педагогический процесс, подготовку кадров в субординатуре и интернатуре по общим врачебным специальностям. Изменяются учебные планы, позволившие затем успешно решить проблему эквивалентности советских и зарубежных врачебных дипломов.

Ю.Ф. Исаков — автор более 500 научных работ, в том числе 23 монографий, 7 учебников и учебных пособий. Среди них такие фундаментальные работы, как двухтомное руководство по детской хирургии для врачей, руководства по торакальной и абдоминальной хирургии у детей, учебник детской хирургии для студентов, выдержавший пять изданий, учебник по оперативной хирургии и топографической анатомии детского возраста, национальное руководство по детской хирургии. На кафедре, руководимой Юрием Федоровичем, защищено 390 диссертаций, из них 67 докторских. Под его руководством опубликовано 18 сборников научных трудов.

Фундаментальные исследования Ю.Ф. Исакова по детской хирургии в 1979 и 1985 гг. отмечены Государственными премиями СССР, а в 1996 г. — премией Правительства Российской Федерации. Он также награжден академической премией им. С.И. Спасокукоцкого за цикл работ по диагностике и лечению стафилококковых заболеваний легких у детей (1977) и премией С.Д. Терновского (1996). В 2004 г. Ю.Ф. Исакову присуждена национальная премия «Призвание» за верность профессии, а в 2006 г. он стал лауреатом международной премии «Профессия — жизнь».

Деятельность Юрия Федоровича Исакова достойно отмечена. Среди его фронтальных наград — главная для рядового солдата медаль «За отвагу», он награжден орденами Отечественной войны I степени, «За заслуги перед Отечеством» II и III степеней, Трудового Красного Знамени, Октябрьской Революции, Дружбы народов, Знак Почета.

Российские медицинская общественность, детские хирурги и педиатры бережно хранят память о Юрии Федоровиче Исакове. В 2020 г. в Московской детской клинической больнице им. Н.Ф. Филатова открыта посвященная ему мемориальная доска, кафедре детских хирургических болезней Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова присвоено его имя.

**О вкладе в научную педиатрию
М.Я. Студеникина, А.В. Мазурина,
Е.М. Лукьяновой**

Детское здравоохранение Российской Федерации, являясь неотъемлемой и важнейшей частью отечественной медицины, исторически представляет собой абсолютно оригинальную, ребенок-ориентированную модель, которая вызывала и продолжает вызывать уважение у представителей других регионов мира. Научные исследования в области педиатрии, выполняемые профильными научными работниками в рамках специальных программ, ориентированных на потребности детского здравоохранения, представляют логичное звено — научную педиатрию — в цепи целого ряда направлений медицинской науки. В историческом аспекте как для создания целостной, объективной картины возникновения и развития государственной системы охраны здоровья детей, так и для понимания становления педиатрической науки актуальность изучения взаимосвязи шагов ее становления с деятельностью выдающихся ученых, прекрасных клиницистов и интереснейших разносторонних личностей имеет основополагающую ценность.

В 2023 г. отмечается очень много юбилейных дат, связанных с выдающимися деятелями отечественной педиатрии. И сегодня хочется вспомнить трех знаменитых ученых-педиатров — Митрофана Яковлевича Студеникина, Андрея Владимировича Мазурина и Елену Михайловну Лукьянову. Судьбы их во многом похожи. У всех троих было весьма непростое детство, сознательную жизнь они начинали на военных фронтах и уже затем получали медицинское образование, в дальнейшем постоянно совершенствуясь, открывали и развивали все новые и новые направления отечественной педиатрии. Нельзя не отметить и тот факт, что каждый из них в той или иной степени внес определенный вклад в развитие педиатрической гастроэнтерологии. Заслуги всех троих признаны общественностью, и их имена вписаны в летопись советской/российской педиатрии.

* * *

Митрофан Яковлевич Студеникин родился в селе Листопадовка Воронежской области. Он прошел в действующей армии всю Великую Отечественную войну, отдавая долг Родине на Западном, Северо-Западном, Втором Прибалтийском и Ленинградском фронтах. Получив диплом врача, М.Я. Студеникин закончил в альма-матер аспирантуру, защитил кандидатскую диссертацию и работал ассистентом, затем доцентом кафедры детских болезней лечебного факультета. В 1960 г. решением ЦК КПСС и Академии медицинских наук был утвержден в должности директора Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР, который возглавлял в течение 45 лет. В 1966 г. он защитил докторскую диссертацию и в 1969 г. возглавил кафедру детских болезней лечебного факультета 2-го Московского медицинского института. В 1971 г. его избирают членом-корреспондентом, а в 1975 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР.

К особым заслугам М.Я. Студеникина следует отнести проведенную им в НИИ педиатрии РАМН специализацию по профилям различных заболеваний, чего ранее не было. Так, были развернуты новые, современно оснащенные клиники и лаборатории, расширена работа по подготовке научных кадров, обеспечен подъем науч-

ной деятельности по ряду наиболее актуальных и новых проблем педиатрии, таких как неонатология, аллергология, гематология, гастроэнтерология, клиническая вирусология, иммуноцитология, экзогенные болезни детского возраста.

Значительная часть научных исследований М.Я. Студеникина была посвящена болезням печени и желчных путей. Им изучались этиологические факторы, предложена классификация, усовершенствованы методы диагностики, выявлены особенности течения болезней желчных путей в детском возрасте и обоснованы принципы их лечения. Он автор более 250 научных работ, среди которых 10 монографий и 40 глав в коллективных монографиях, руководствах, справочниках и сборниках, редактор 20 руководств для врачей и четырех изданий «Справочника педиатра». М.Я. Студеникин подготовил 54 доктора и 72 кандидата медицинских наук.

Митрофан Яковлевич активно участвовал и в общественной деятельности в качестве действительного члена Международной академии творчества, почетного члена научных обществ педиатров 11 европейских стран и Американской академии педиатрии, почетного доктора университетов Хельсинки, Будапешта и Ростова, председателя Научного совета по педиатрии РАМН, председателя правления Научного общества педиатров России, эксперта Комитета служб охраны материнства и детства Всемирной организации здравоохранения, президента Московского детского фонда, председателя Общества дружбы с народами Кипра, почетного члена Союза педиатров России. Также Митрофан Яковлевич имел звание заслуженного деятеля науки РФ, был награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Октябрьской Революции, Отечественной войны I степени, Маршала Жукова, Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, Красной Звезды, медалями «За отвагу», «За боевые заслуги», «За победу над Германией» и др.

* * *

Член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки Андрей Владимирович Мазурин родился в г. Орехово-Зуево Московской области в семье служащих. В 1941 г. с отличием окончил среднюю школу, был призван в Красную Армию и направлен на учебу в Военно-медицинскую академию в Ленинграде, участвовал в защите блокадного города. В декабре 1941 г. вместе с академией был эвакуирован в Самарканд. В июне 1942 г. переведен в Харьковское военно-медицинское училище (Ашхабад), которое окончил с отличием в июне 1943 г. Андрей Владимирович участвовал в боях в качестве старшего военного фельдшера 19-го гвардейского полка 8-й гвардейской дивизии им. генерала Панфилова, затем — командиром медико-санитарного взвода пехотного батальона 117-го стрелкового полка 325-й Двинской стрелковой дивизии.

Окончив педиатрический факультет с отличием и аспирантуру на кафедре пропедевтики детских болезней 2-го Московского медицинского института, А.В. Мазурин работал на этой кафедре всю жизнь (ассистент, с 1950 г. — доцент), в 1967–1989 гг. был заведующим, а с 1989 г. — вновь профессором кафедры. В 1960–1961 гг. Андрей Владимирович являлся советником министра здравоохранения Вьетнама и наряду с лечебной работой преподавал в Ханойском медицинском институте. В 1987 г. его избрали членом-корреспондентом АМН СССР.

А.В. Мазурин разрабатывал функциональные методы исследования печени у детей, цитостатическое и гормональное лечение острого лейкоза и геморрагических диатезов у детей, изучал основные показатели свертывающей и антисвертывающей систем крови у детей при различных формах геморрагических диатезов, в частности тромбоцитопенической пурпуре.

Особо хочется отметить, что А.В. Мазурин фактически являлся одним из основоположников нового направления в педиатрии — детской гастроэнтерологии. Он использовал любую возможность для активного обсуждения на научно-практических мероприятиях необходимости улучшения диагностики и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. Этому предшествовал ряд фактов. В тот период четко наметилось снижение инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и, напротив, чаще стали распознаваться болезни пищевода (эзофагит), желудка и двенадцатиперстной кишки (гастрит, язвенная болезнь), кишечника (синдром мальабсорбции, полипоз), поджелудочной железы (панкреатиты), гепатобилиарной системы (гепатиты, аномалии гепатобилиарной системы) неинфекционной природы. Таким образом, необходимость в изучении этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины, диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов ЖКТ в возрастном аспекте у детей не вызывала сомнений. Соответственно, возрастала потребность полноценного стационарного обследования. В 1972 г. А.В. Мазурин создал первое специализированное гастроэнтерологическое отделение на 66 коек на базе 3-й (Измайловской) больницы (ДКБ) г. Москвы. В те годы исключительное диагностическое значение имели новые методы исследования, приоритет отдавался медицинской интроскопии, а «революционная роль» принадлежала эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), активное использование которой на базе 3-й ДКБ было начато с 1973–1974 гг.

Сотрудникам отделения под руководством А.В. Мазурина вначале в стационарных, а затем и в амбулаторных условиях удалось установить высокую частоту распространенности морфофункциональных изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта в детском возрасте. Оказалось, что они составляли более 70% среди неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей, что потребовало переосмысления нозологической структуры этой группы болезней, хотя до этого считалось, что основной формой патологии в детском возрасте были болезни желчевыводящих путей. Использование ЭГДС вначале у детей школьного, затем дошкольного возраста дало возможность диагностировать катаральные, эрозивные, субатрофические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Патологические исследования биоптатов слизистой оболочки, полученных при ЭГДС, позволили определить характер и степень выраженности морфологических изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта. В номенклатуре гастроэнтерологических заболеваний появились гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь. Причем язвенная болезнь до эндоскопической эры считалась у детей редким заболеванием.

Итогом этой работы стало издание руководства для врачей по болезням органов пищеварения у детей, которое фактически в течение 15 лет оставалось единственным пособием подобного рода. В нем были сформированы критерии диагностики и первые стандарты лечения гастроэнтерологических заболеваний у детей, определены

перспективы дальнейшего изучения проблем детской гастроэнтерологии. Практически одновременно был издан учебник по пропедевтике детских болезней для студентов высшей медицинской школы. В нем авторы наконец отошли от принятого до этого принципа изложения проблем расстройств пищеварения у детей как различных вариантов диспепсии или ангиохолецистита. Очень важно, что А.В. Мазурин рассматривал детскую гастроэнтерологию в тесной связи с другими интенсивно развивающимися направлениями медицины — аллергологией, иммунологией, клинической генетикой и др. Таким образом, еще 50 лет назад он предвосхитил своими работами современный мультидисциплинарный подход, который активно применяется сегодня в повседневной педиатрической практике.

Также с участием Андрея Владимировича созданы первое специализированное гастроэнтерологическое отделение, московские гастроэнтерологический и эндоскопический центры, а также гематологический центр для детей с патологией гемостаза.

А.В. Мазурин — автор 335 научных работ, в том числе учебника по детским болезням в двух томах для студентов медицинских институтов. Он подготовил 20 докторов и 73 кандидата медицинских наук.

Его памяти посвящена ежегодная Всероссийская научно-практическая студенческая конференция «Мазуринские чтения», в которой молодые ученые-педиатры принимают активное участие.

Кроме того, А.В. Мазурин занимался общественной деятельностью, будучи в разные годы председателем правления Всероссийского общества детских врачей, председателем Всероссийской проблемной комиссии по детской гастроэнтерологии. Также он являлся членом редколлегий журналов «Вопросы охраны материнства и детства» (и заместителем главного редактора), «Педиатрия».

А.В. Мазурин был награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны II степени, медалями «За отвагу», «За взятие Кенигсберга» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

* * *

Советский и украинского педиатр, академик РАМН и АМН Украины, заслуженный деятель науки Елена Михайловна Лукьянова родилась в селе Блистова Черниговской области УССР в семье учителей. В 1949 г., окончив Киевский медицинский институт, поступила на работу в Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, где последовательно была младшим, старшим научным сотрудником, руководителем педиатрического отдела, заместителем директора по научной работе, директором (1979–2004 гг.), почетным директором.

В 1966 г. состоялась защита ее докторской диссертации на тему «Вопросы специфической антенатальной и постнатальной профилактики рахита».

Елена Михайловна создала украинскую школу по изучению кальций-фосфорного гомеостаза и систем его регуляции в различные возрастные периоды жизни ребенка в норме и при патологии и связанных с этим многих клинических, биохимических и физиологических нарушений у детей. Она выявила сложные механизмы развития заболеваний, в генезе которых лежат разноплановые нарушения кальций-фосфорного обмена, разработала новую классификацию, ею созданы методы профилактики и лечения этих болезней.

Кроме того, Елена Михайловна является основоположником украинской научной школы детской гастроэнтерологии. Ею с сотрудниками были описаны отдельные механизмы формирования хронических заболеваний желудка, кишечника, печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы у детей, разработаны эффективные схемы патогенетической терапии и профилактики. Созданы новые продукты лечебного питания для детей с патологией органов пищеварения. Разработаны и внедрены в практику здравоохранения современные методы эндоскопического и ультразвукового исследования органов пищеварения у детей. То есть фактически Елене Михайловне удалось воплотить идеи А.В. Мазурина на региональном уровне.

При участии Е.М. Лукьяновой проведены исследования влияния последствий радиационного облучения на состояние биологической системы «мать—плод—ребенок», изучены особенности возникновения стохастических и нестохастических эффектов в организме будущей матери и ее детей.

Она подготовила 25 докторов и 58 кандидатов наук, получила 18 авторских свидетельств и патентов. Автор более 600 опубликованных научных работ, из них 27 монографий, 10 пособий и учебников, в том числе: монографии «Рахит» (1970), «Ангиохолециститы у детей» (1975), «Витамины в педиатрии» (1984), «Новые продукты диетического и лечебного питания высокой биологической ценности для беременных женщин и детей» (1991), «Ревматоидный артрит у детей» (2002), «Ионизирующее излучение и иммунная система у детей» (2003), «Чернобыльская катастрофа: состояние здоровья женщин и детей» (2003) и др., пособия для врачей «Детская гастроэнтерология» (1978), «Фармакотерапия в педиатрии» (1993), «Медицина детства» (2002).

Елена Михайловна являлась активным общественным деятелем, была президентом Ассоциации педиатров Украины (с 1982 г.), членом Всемирной ассоциации перинатологов (с 1992 г.), членом Европейской ассоциации перинатологов (с 1993 г.), академиком Американской академии педиатров (с 1998 г.), почетным членом Союза педиатров России.

Е.М. Лукьянова — лауреат Государственной премии СССР за разработку и внедрение современных методов эндоскопического исследования органов пищеварения у детей (1987).

Также она была главным редактором журналов «Перинатология и педиатрия» и «Здоровье женщины», заместителем главного редактора журнала «Педиатрия, акушерство и гинекология».

За заслуги перед Родиной Е.М. Лукьянова награждена орденами Отечественной войны I степени, Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, 15 медалями за трудовую деятельность и участие в Великой Отечественной войне.

Заключение

Вот лишь некоторые штрихи к биографиям наших выдающихся ученых-педиатров, которые показывают их многогранную, плодотворную деятельность, целиком направленную на благо здоровья детей, а также их роль в развитии и становлении детского здравоохранения и педиатрической науки.

Выдающиеся научные предвидения Г.Н. Сперанского, Ю.Ф. Исакова, М.Я. Студеникина, А.В. Мазурина, Е.М. Лукьяновой способствовали бурному развитию различных направлений отечественной педиатрии и детской хирургии и нашли продолжение в современной клинической практике и исследовательских работах. Многие их ученики сейчас руководят ведущими медицинскими организациями, кафедрами и клиническими отделениями по всей стране и за ее пределами.

Наш долг — помнить исторический опыт и бережно передавать его последующим поколениям клинических специалистов и научных работников, поскольку успешное совершенствование имеющихся подходов и полноценное раскрытие потенциала, заложенного в основу отечественных педиатрических подходов, могут быть реализованы только в условиях сохранения наследия наших выдающихся предшественников.



XXV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ

с международным участием

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

1–3 марта 2024 года

Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в юбилейном **XXV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, который состоится **1–3 марта 2024 года в гибридном формате**. Подробная информация представлена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

Место проведения: Центр международной торговли (Конгресс-центр), Москва, Краснопресненская набережная, д. 12, подъезд 4 (для очного участия).

Для онлайн-участия необходима регистрация на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

На церемонии открытия Конгресса — 1 марта 2024 года — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2023 года»
- «Детская медицинская сестра 2023 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2023 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2023 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2023 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

Также пройдет награждение пациентских организаций и фондов, помогающих детям и их семьям.

На церемонии закрытия Конгресса — 3 марта 2024 года — будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**.

В программу Конгресса включено обсуждение вопросов организации и совершенствования медицинской помощи детскому населению, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, современных принципов диагностики и лечения болезней детского возраста, научных и практических аспектов развития педиатрии, задач педиатрического образования и других актуальных проблем педиатрии, а также путей их решения.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации участники Конгресса, в том числе участвующие онлайн, будут обеспечены **12 образовательными кредитами**.

Научную программу Конгресса и специализированных мероприятий дополняют экспонаты проходящей 1–3 марта 2024 года **31-й Международной медицинской выставки «Здоровье матери и ребенка 2024»**. Заявки на участие принимаются по электронному адресу: expo@pediatr-russia.ru.

Информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефону в Москве: +7 (499) 132-02-03
а также на сайтах:

www.congress-pediatr-russia.ru, www.pediatr-russia.ru,

www.spr-journal.ru, www.academypediatrics.ru

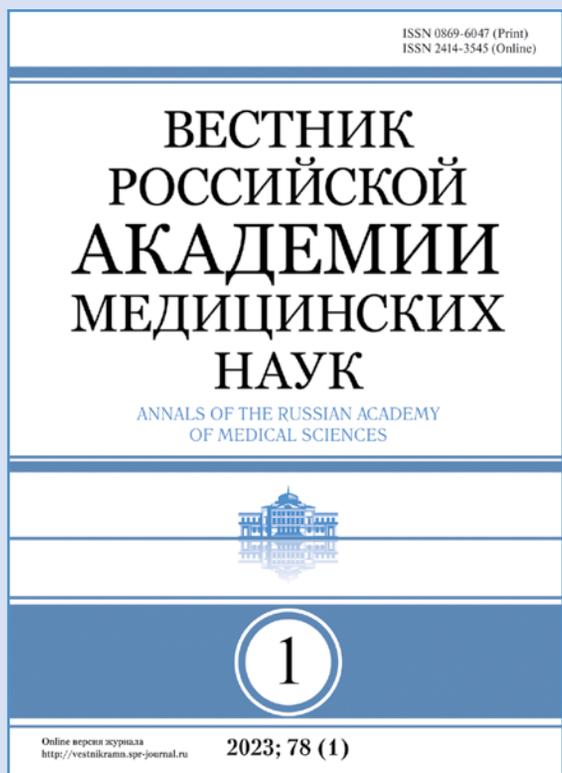
e-mail: info@pediatr-russia.ru



ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества учёных и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PИНЦ.

Подписка для юридических лиц через агентство ООО «Урал-Пресс Округ»

Подписной индекс 71488.

Подписка для физических лиц через агентство ООО «ДеловаяПресса»

Подписной индекс 02310DP.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 900 руб.
- полгода (3 номера) — 2 700 руб.,
- год (6 номеров) — 5 400 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru

Адрес редакции:

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1., офис 2–8