

Р. Р. Гафурова – аспирант, ассистент кафедры

### Information about authors

E. A. Bogomolova \* – Student.

R. R. Gafurova – Postgraduate Student, Department Assistant.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

УДК: 616.24-002.17

## БУДУЩЕЕ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРСЕНСИТИВНОГО ПНЕВМОНИТА: БИОМАРКЕРЫ

Богомоллова Екатерина Александровна, Гатиятуллин Радик Фидагиевич

Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Уфа, Россия

### Аннотация

**Введение.** Гиперсенситивный пневмонит является трудно диагностируемым редким для педиатрической практики заболеванием, связанным с не-IgE-опосредованным воспалением интерстициальной ткани, альвеол и периферических дыхательных путей. Заболевание характеризуется неоднозначными эпидемиологическими данными, полиэтиологичностью, вариабельной клинической картиной и активно разрабатываемыми методами диагностики. **Цель исследования** – описать наиболее перспективные методы диагностики гиперсенситивного пневмонита. **Материал и методы** – проведён анализ отечественных и зарубежных исследований по диагностике изучаемого заболевания. **Результаты.** Описаны 10 наиболее перспективных и ценных с диагностической точки зрения биомаркеров гиперсенситивного пневмонита, в числе которых хемокины бронхоальвеолярного лаважа, цитокины, лимфоциты, гены, кодирующие рецепторы и трансмембранные белки. **Выводы.** Расширение возможностей диагностики гиперсенситивного пневмонита упростит установление данного заболевания.

**Ключевые слова:** гиперсенситивный пневмонит, диагностика, биомаркеры.

## THE FUTURE OF DIAGNOSIS OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS: BIOMARKERS

Bogomolova Ekaterina Aleksandrovna, Gatiyatullin Radik Fidagievich

Department of Hospital Pediatrics

Bashkir State Medical University

Ufa, Russia

### Abstract

**Introduction.** Hypersensitivity pneumonitis is a difficult to diagnose, rare disease in pediatric practice associated with non-IgE-mediated inflammation of the interstitial tissue, alveoli, and peripheral airways. The disease is characterized by ambiguous epidemiological data, polyetiology, variable clinical picture and actively developing diagnostic methods. **The aim of the study** is to describe the most promising methods for diagnosing hypersensitivity pneumonitis. **Material and methods** - an analysis of domestic and foreign studies on the diagnosis of the disease under study was carried out. **Results.** The 10 most promising and valuable biomarkers of hypersensitivity pneumonitis from a diagnostic point of view are described, including chemokines of bronchoalveolar lavage, cytokines, lymphocytes, genes encoding receptors and transmembrane proteins. **Conclusion.** Expanding the diagnostic capabilities of hypersensitivity pneumonitis will simplify the diagnosis of this disease.

**Keywords:** hypersensitivity pneumonitis, diagnosis, biomarkers.

### ВВЕДЕНИЕ

Гиперсенситивный пневмонит (ГП) или, как он упоминался в более ранней научно-медицинской литературе, экзогенный аллергический альвеолит, является редким в педиатрической практике иммунопатологическим не-IgE-опосредованным воспалительным заболеванием периферических дыхательных путей, альвеолярной и интерстициальной ткани, характеризующимся вариабельной клинической картиной и развивающимся по причине неоднократной ингаляции аэрозольных, органических пылевых микроскопических частиц, размер которых составляет менее 5 мкм [1].

История изучения ГП учёными берет своё начало более 300 лет назад – первое исследование, описывающее симптомы ГП у сельскохозяйственных работников и фермеров, проведено итальянским учёным Б. Рамаццини в 1713 г., одна из первых диагностик ГП

проведена Д. М. Кэмпбеллом у 5 контактировавших с плесневелым хлебом работников сельского хозяйства. На настоящий момент, заболевание, изначально относящееся к профессиональным патологиям, нередко диагностируется и у детей [1,2].

Исследуемое заболевание входит в область научных интересов внушительного числа российских и иностранных учёных, однако современные эпидемиологические данные не точны и сильно варьируются, исходя от национально-географических, климатических факторов, бытовых, учебных, профессиональных условий. Тенденцией, отмечаемой в научно-практических публикациях последних лет, является увеличение числа материалов о случаях нередко затруднительной диагностики и лечения ГП среди пациентов педиатрической популяции. Подчеркнём, что распространённость ГП в действительности имеет куда большие масштабы, недели, отражённые в статистических данных [2].

**Цель исследования** заключается в описании наиболее перспективных методов диагностики ГП, в том числе среди пациентов педиатрического профиля.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В настоящем обзоре был проведён анализ отечественных и зарубежных исследований об эффективности новых клинико-рентгенологических и лабораторных методов диагностики ГП, значительно упрощающих и ускоряющих диагностику изучаемого заболевания. Преобладающими методами исследования являются анализ, синтез и обобщение.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Известные науке на настоящий момент этиологические факторы формирования ГП, многочисленны, в источники аллергенов входят споры грибов, в том числе содержащиеся в тёплом влажном воздухе, заплесневелый тростник, древесная кора и опилки, прелое сено инсектициды, краски и пластики и др. Важно подчеркнуть, наиболее распространённым и часто диагностируемым этиологическим фактором ГП, вызывающим сенсibilизацию дыхательной системы ребёнка являются микроорганизмы и их продукты жизнедеятельности (*Thermoactinomyces vulgaris*, представители царств простейшие, бактерии), многочисленные растительные и животные активные биологические субстанции, наиболее распространёнными в сырых помещениях, в которых содержат домашних животных и птица (кишечный муцин, IgA и -G, содержащийся в экскрементах) [3,4].

Патофизиологические основы ГП на современном этапе развития учения отличаются преобладанием учения о компонентах воспалительных лимфоцитарных и гранулематозных изменениях периферических дыхательных путей, альвеолярных стенок, интерстиция, причиной формирования которых является гиперчувствительные реакции III и IV типов, иммунокомплексные и клеточно-опосредованные соответственно, развивающиеся вследствие неоднократной ингаляции упомянутых ранее аллергенов. Иммунокомплексную патофизиологическую основу ГП подтверждают обнаруживаемые у соответствующих пациентов высоких титров специфических к антигенам преципитирующих иммуноглобулинов G, а также инфильтрированные нейтрофилами образцы лёгочной ткани. Т-клеточно-опосредованную основу патофизиологии ГП подтверждают признаки типичного Т-лимфоцитарного альвеолита, проявляющиеся мигрирующими в лёгочную ткань Т-лимфоцитами, уменьшением апоптоза. Наиболее значимыми и перспективными в плане совершенствования диагностики ГП является изучение маркеров развивающегося фиброза лёгких, характеризующегося ростом CD4+ Т-лимфоцитов и соответствующим развитием воспаления по Th2-типу, изменению цитокиновому профилю, а также истощением CD8+ Т-лимфоцитов. Не менее важно изучение профиля Т-хелперов 17-го типа, влияющих на отложение коллагена в ответ хронического воздействия антигенов. Преципитины в патоморфологической картине ГП отражают наличие генетически-опосредованной организменной гистосовместимости с аллергеном. Наличие в анамнестических данных факта перенесения таких вирусных инфекций, как вируса гриппа А и респираторно-синтициального вируса, поскольку они вызывают снижение фагоцитарной клеточной активности, клиренса антигенов, роста макрофагальной антигенпрезентующей активности и пролиферации Т-лимфоцитов [2-4].

Важно отметить, что ГП отличается вариабельной клинической картиной, проявлениями которой могут быть, в порядке убывания, следующие симптомы: смешанная одышка в условиях покоя, которая нарастает при физической нагрузке, непродуктивный кашель, свистящее дыхание. При физикальной диагностике, а именно аускультации у пациентов отмечаются проявляющиеся на вдохе крепитирующие («целлофановые») или реже свистящие хрипы. Среди пациентов педиатрической популяции отмечается также внелёгочные симптомы заболевания, например, потеря массы тела, проявление признаков хронической дыхательной недостаточности и отставание в физическом развитии при тяжёлом течении [4].

Таким образом, можно сделать вывод, что диагностическое значение биомаркеров заключается в их отражении как индикаторов патогенных процессов, характерных для ГП. Применение биомаркеров, изучаемых в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови, биоптатах, является рутинной практикой для увеличивающихся в последнее время исследований ГП и имеет большую потенциальную возможность стать центральным диагностическим звеном в клинической практике [4, 5]:

1) лимфоцитоз БАЛ является признаком, отражающим степень воспаления альвеолярной ткани при ГП, однако имеющим обратную корреляцию при фиброзе, исследователи отмечают разный диагностически значимый показатель порогового значения ( $>20\%$ ,  $42,8\%$ ), нередко спорный в отношении дифференциации ГП от саркоидоза, редко встречающегося в педиатрической практике [5];

2) определение соотношения CD4/CD8 в БАЛ также является спорным при дифференциации ГП с саркоидозом, однако отмечается преобладание показателя описываемого соотношения  $>3,5-4$  при саркоидозе [6];

3) цитокины, высвобождающиеся при Th1 и Th2-клеточном ответе, варьируют в зависимости от стадии ГП – так, у пациентов с подострой стадией исследуемого заболевания отмечается превалирующая экспрессия IFN- $\gamma$ , у пациентов с хронической формой – IL-4, с острой – IL-8; в отношении дифференциальной диагностики с саркоидозом отмечается значимость оси IL-4/IL-4R, с идиопатическим лёгочным фиброзом (ИЛФ) – значимость титра TGF- $\beta$ , ответственного за развитие фиброза, показатель которого больше при ИЛФ; наиболее перспективна регистрация изменения цитокинового профиля БАЛ посредством ингаляционно-провокационных проб [7];

4) хемокины, принцип действия которых схож с интерлейкинами, особенно Th2-родственные виды – TARC/CCL17, чаще отмечается в сыворотке пациентов с острой формой ГП, CCL15 – при хронической форме, уровень CCL18 коррелирует со степенью фиброза в биоптатах тканей пациентов с ГП больше, чем с ИЛФ, в БАЛ – сверхэкспрессия моноцитарного и макрофагального хемоаттрактанта CCL2 [8];

5) определение IgG является клинически значимым при трудной диагностике, определения этиологически значимого антигена и в отношении назначения иммуномодулирующей терапии [9];

6) субмолекула муцина, KL-6, являющаяся высокомолекулярным гликопротеином, продуцируемого альвеоцитами 2 типа и эпителиальными клетками дыхательного тракта, является одним из важных в хронологическом значении маркеров интерстициального лёгочного воспаления в сыворотке и БАЛ [10];

7) основные сурфактантные белки A и D, определяющие его гомеостаз, важные для определения активности ГП [11];

8) клубноцитный белок 16, вероятнее всего, ограничивающий фиброз бронхолёгочной ткани, повышается в БАЛ пациентов с ГП [12];

9) медиаторный S100A9 белок, высвобождаемый нейтрофилами и макрофагами и активирующий коллаген III и  $\alpha$ -актин гладких мышц повышен в сыворотке у пациентов с ГП [13];

10) снижение генной экспрессии NPR3, кодирующего трансмембранный натрийуретический пептидный рецептор, реагирующий на острую и хроническую гипоксию,

*GPX3*, кодирующий внеклеточную гликозидазу, один из важнейших антиоксидантных ферментов с селеноцистеинами, повышение экспрессии *SULF1*, кодирующего коровый белок гепарансульфатпротеогликан, звено лёгочного фиброза [14,15].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Грамотный учёт и раннее подозрение ГП является неотъемлемым аспектом дифференциальной диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний. Так, ключевыми компонентами правильной постановки диагноза в ближайшее время могут стать, помимо существующих на настоящий момент пунктов (сбор анамнестических данных и физикальная диагностика всех систем организма, доскональный разбор клинической картины, закономерностей проявления симптоматики, учёт жилищно-трудовых условий, проведение рентгенографии и её расшифровка, учёт значимости элиминационных мероприятий, компьютерной томографии, бронхоскопии, биопсии лёгочной ткани и цитологии БАЛ) нацеленное выявление перечисленных, наиболее перспективных биомаркеров [16-19].

### ВЫВОДЫ

Несомненно, современная диагностика ГП является максимально исчерпывающей все возможности диагностических лабораторий отечественных медицинских учреждений, однако существует такое препятствие на пути к постановке верного диагноза, как ограничение исследований, проводимых в рамках обязательного медицинского страхования – пациентам необходимо обращаться в сторонние коммерческие организации, что нередко влечёт за собой прекращение диагностики [17-20]. Так, непрерывное развитие научно-технического мирового прогресса и изменение климатических условий может повлечь за собой более широкое распространение реагентов, необходимых для полной диагностики, в связи с её большей востребованностью, в том числе и для государственных медицинских учреждений. Выделение и доказательство клинической значимости новых биомаркеров ГП позволит лабораториям выбирать наиболее подходящий для их практики вариант диагностики изучаемого заболевания с экономической, научно-практической и клинической точек зрения [20].

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеев, С. Н. Гиперчувствительный пневмонит / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2021. – № 31 (1). – С 88–99.
2. Гиперсенситивный пневмонит: трудности диагностики (клинический случай) / С. В. Райкова, Н. Е. Комлева, М. В. Потапова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – №18(3). – С. 320–323.
3. Unveiling the Diagnostic Potential: A Comprehensive Review of Bronchoalveolar Lavage in Interstitial Lung Disease / A. Sindhu, U. Jadhav, B. Ghewade [et al.] // Cureus. – 2024. – №23. – P. 52–79.
4. Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Is There a Role for Biomarkers? / J.O. Pereira, V. Fernandes, T. M. Alfaro [et al.] // Life (Basel). – 2023. – №13(2) – P. 565–569.
5. Hill, M. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias / M. Hill, T. Petnak, T. Moua // BMC Pulm. Med. – 2022. – №22. – P.49–60.
6. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment / M. Vasakova, M. Selman, F. Morell [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – №200. – P. 301–308.
7. Serum level of transforming growth factor-beta1 in major idiopathic interstitial pneumonia / M.W. Zakaria, R.I. El-Korashy, S. Selim [et al.] // Egypt. J. Bronchol. – 2020. – №14. – P. 22 - 30.
8. C-C Motif Chemokine Ligand 15 May Be a Useful Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis / M. Watanabe, Y. Horimasu, H. Iwamoto [et al.] // Respiration. – 2019. – №98. – P.212–220.
9. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report / E.R. Fernandez Perez, W.D. Travis, D.A. Lynch [et al.] // Chest. – 2021.- №160. – P. 97–156.
10. Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens / S. Hanzawa, T. Tateishi, M. Ishizuka [et al.] // Respir. Investig. – 2020. – №58. – P. 457–464.
11. Sorensen, G.L. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases / G.L. Sorensen // Front. Med. – 2018. – №5. – P. 18 – 26.
12. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases / S. Almutashiri, Y. Zhu, Y. Han [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – №9. – P.40–49.
13. Hypersensitivity pneumonitis: Main features characterization in a Portuguese cohort / V. Santos, N. Martins, C. Sousa [et al.] // Pulmonology. – 2020. – №26. – P.130–137.
14. S100 Calcium-Binding Protein A9, a Potential Novel Diagnostic Biomarker for Idiopathic Pulmonary Fibrosis / J. U. Lee, M. K. Kim, M. S. Kim [et al.] // J Korean Med Sci. – 2024. – № 39. – P.13-20.
15. Machine learning-based metabolism-related genes signature, single-cell RNA sequencing, and experimental validation in hypersensitivity pneumonitis / J. He, B. Wang, M. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – №102(40). – P.34 - 40.
16. Гиперсенситивный пневмонит у ребенка положительный опыт ведения / Н. С. Лев, С. Э. Дьякова, М. В. Костюченко [и др.] // Медицинский Совет. – 2017. – №9. – С.131 – 135.
17. Wawszczak, M. Hypersensitivity pneumonitis in children / M. Wawszczak, T. Bielecka, M. Szczukocki // Ann Agric Environ Med. – 2021. – №14. – P. 214-219.

18. Клинико-рентгеноморфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита. / А. Л. Черняев, Э. В. Кусраева, М. В. Самсонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – №20(4). – С. 93–102.
19. Pediatric hypersensitivity pneumonitis: literature update and proposal of a diagnostic algorithm / C. Mastroilli, L. Pecoraro, S. Arasi [et al.] // Ital J Pediatr. – 2022. – №1. – P. 48 – 51.
20. Трансплантация легких у подростка с легочным фиброзом в исходе интерстициальной болезни легких (гиперсенситивного пневмонита) / Н. С. Лев, Ю. Л. Мизерницкий, П. А. Шатоха [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99 (6). – С. 287–293.

### **Сведения об авторах**

Е. А. Богомолова \* – студент.

Р. Ф. Гатиятуллин – доктор медицинских наук, профессор.

### **Information about authors**

E. A. Bogomolova \* – Student.

R. F. Gatiyatullin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

\***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

УДК: 612.826.33.015.22

## **ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ СНА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Борисова Ульяна Дмитриевна, Лагунова Дарья Олеговна, Тиунова Елена Юрьевна

Кафедра факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Формирование циркадных ритмов физиологических процессов в организме ребенка начинается в период внутриутробного развития. После рождения циркадная система в значительной степени становится подверженной влиянию окружающей среды. Дети активно начинают пользоваться электронными устройствами, испытывая воздействие синего света, что может приводить к расстройствам сна: ночным «кошмарам», частым пробуждениям, бруксизму и др., ночному энурезу. **Цель исследования** – оценить влияние синего света электронных устройств на циркадные ритмы сна у детей дошкольного и младшего школьного возраста. **Материал и методы.** На основе международных опросников (Sleep Disturbances Scale for Children, Child Sleep Questionnaire и Childrens Sleep habits Questionnaire, BEARS) нами разработана анкета для определения особенностей засыпания и сна у детей. Мы провели анкетирование 43 родителей детей дошкольного и младшего школьного возраста. **Результаты.** Нарушения засыпания и сна при использовании электронных устройств определены у большинства детей (70,0%), у детей дошкольного возраста - в 37,0 %, у младших школьников – в 63,0 %. **Выводы.** Легкий доступ и длительное использование электронных устройств с синим светом приводит к расстройствам сна и нарушению формирования циркадных ритмов у ребенка.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, сон, здоровье, дети.

## **FEATURES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF SLEEP IN PRESCHOOL AND PRIMARY SCHOOL CHILDREN.**

Borisova Ulyana Dmitrievna, Lagunova Daria Olegovna, Tiunova Elena Yurievna

Department of Department of Paediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** The formation of a child's circadian rhythms begins during intrauterine development. After birth, the circadian system is heavily influenced by the environment. Children actively begin to use electronic devices and are exposed to blue light, which may eventually lead to sleep disorders: insomnia, somnambulism, bruxism, etc., and nocturnal enuresis. **The aim of this study** was to evaluate the influence of blue light of electronic devices on the disturbance of circadian rhythms of sleep in preschool and primary school children. **Material and methods.** On the basis of the international questionnaires Sleep Disturbances Scale for Children, Child Sleep Questionnaire and Childrens Sleep habits Questionnaire, BEARS) we developed a questionnaire to determine the peculiarities of falling asleep and sleep in children. We conducted a questionnaire survey of 43 parents of children of preschool and primary school age. **Results.** Sleep and sleep disorders when using electronic devices were identified in the majority of children - 30 (70%). In children of preschool age - 11 (37 %), younger schoolchildren - 19 (64 %). **Conclusion.** Easy access and prolonged use of electronic devices with blue light leads to sleep disorders and disturbance of circadian rhythms formation in a child.

**Keywords:** circadian rhythms, sleep, health, children.