ISSN 2079-7850 (Print)
ISSN 2587-6252 (Online)

ЛЕТ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМУ УНИВЕРСИТЕТУ

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

Pediatrician (St. Petersburg)



Том (Volume) 16
Выпуск (Issue) 3
2025

2025
ТОМ 16 Volume
Выпуск 3 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (научный редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova — Scientific Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentyev — Prof., MD, PhD (medicine). Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshchekova — PhD (biology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), President of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Orel — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый
научно-практический журнал

16+

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850 (Print)
ISSN 2587-6252 (Online)

Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-89822 от 05.08.2025.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Выпускающий редактор: Барышева А.Ю.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Иванова А.Б.
Верстка: Варламова И.Н.

Адрес редакции: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Тел./факс: (812) 295-31-55. E-mail: scrcenter@mail.ru, lt2007@inbox.ru.

Статьи направлять по адресу:
scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: (812) 295-31-55, scrcenter@mail.ru

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 12.
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Заказ 79.
Дата выхода 10.10.2025.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» … а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации … в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, профессор, РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Ф. Бистони — профессор, Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии Детского госпиталя (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — профессор, Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, профессор, ЧОУВО СПбМСИ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент, РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — профессор, Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, профессор, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — профессор, Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Timchenko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova — Prof., PhD (biology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V.G. Chasnyk — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

F. Bistoni — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzheskiy — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur — Prof., PhD (medicine), Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikirtichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.А. Гольц, А.П. Перова, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, С.С. Пюрвеев, В.А. Лебедев, Г.В. Безнин, С.Г. Цикунов, К.В. Ленская, А.А. Байрамов, П.Д. Шабанов
Роль кисспептина-10 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.А. Криволуцкая, О.П. Гумилевская, В.Н. Цыган
Роль аллельного полиморфизма гена *IL-2* (T330G) и активности лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия в развитии осложнений при инфицировании вирусом *Varicella zoster* 15

Н.Г. Павлова, Е.В. Базиян
Влияние регионарной анестезии бупивакаином на сократительную активность матки и функциональное состояние плода в эксперименте 21

ОБЗОРЫ

И.А. Лисица, Ю.С. Александрович, А.Н. Завьялова, И.В. Александрович, О.В. Лисовский, П.Д. Игнатьева, М.Н. Качалова
Изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов реанимационных отделений: обзор литературы 32

С.А. Скрябин, М.В. Корельская, А.А. Манучаров, Д.И. Василевский, А.Д. Байсекеева
Анализ причин неудач хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов и пути их преодоления 45

З.В. Нестеренко, Е.Ю. Иванина
Причины неуспешности в лечении бронхиальной астмы у детей. Необходимость разработки новой интегративной терапевтической программы 55

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Дроздова, М.Е. Балакина, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова
Клинический случай кальцифицирующего идиопатического панкреатита у ребенка 64

Т.В. Мелашенко, М.Ю. Фомина, Р.И. Оборин
Паранеопластическая острая атаксия (синдром опсоклонуса-миоклонуса) у детей, описание двух клинических случаев 71

А.Н. Колчина, С.А. Рагимова, А.Ю. Шуткова, Х.Ф. Аксянова, О.В. Халецкая
Клинический случай пациента с синдромом Питта–Хопкинса 79

ИСТОРИЯ

Т.В. Брус, М.М. Алимов, А.Г. Васильев, К.А. Быстрова, К.А. Баннова, Р.В. Кораблев, М.М. Алимов, А.М. Филин
К 125-летию выдающегося патофизиолога — яркой звезды российской науки — Леонида Рувимовича Перельмана 87

CONTENTS

EDITORIAL

V.A. Golts, A.P. Perova, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, S.S. Pyurveev, V.A. Lebedev, G.V. Beznin, S.G. Tsikunov, K.V. Lenskaia, A.A. Bayramov, P.D. Shabanov
The role of kisspeptin-10 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in post-traumatic stress disorder 5

ORIGINAL STUDIES

T.A. Krivolutskaya, O.P. Gumilevskaya, V.N. Tsygan
The role of *IL-2* (T330G) allelic polymorphism and lymphocyte–platelet interaction activity in pathogenesis of complications associated with *Varicella zoster* virus infection 15

N.G. Pavlova, E.V. Baziian
The effect of regional anesthesia with bupivacaine upon uterine contractile activity and functional state of the fetus (experimental study) 21

REVIEWS

I.A. Lisitsa, Yu.S. Aleksandrovich, A.N. Zavyalova, I.V. Aleksandrovich, O.V. Lisowskii, P.D. Ignatova, M.N. Kachalova
Gastrointestinal tract microbiome changes in intensive care units patients: review. 32

S.A. Skriabin, M.V. Korelskaya, A.A. Manucharov, D.I. Vasilevskii, A.D. Baisekeyeva
Surgical treatment of types II–IV hiatal hernias: causes of failures and approaches to coping 45

Z.V. Nesterenko, E.Yu. Ivanina
Causes of failures in the treatment of asthma in children. Establishment of an new integrative therapeutic program. . . . 55

CLINICAL OBSERVATION

S.N. Drozdova, M.E. Balakina, E.A. Kornienko, E.L. Moiseikova
Clinical case of calcifying idiopathic pancreatitis in a child. 64

T.V. Melashenko, M.Yu. Fomina, R.I. Oborin
Paraneoplastic acute ataxia (opsoclonus-myoclonus syndrome) in children, description of two clinical cases. 71

A.N. Kolchina, S.A. Ragimova, A.Yu. Shutkova, Kh.F. Aksyanova, O.V. Khaletskaya
Pitt–Hopkins syndrome clinical case 79

HISTORY

T.V. Brus, M.M. Alimov, A.G. Vasiliev, K.A. Bystrova, A.V. Bannova, R.V. Korablev, M.M. Alimov, A.M. Filin
Towards 125th anniversary of the outstanding pathophysiologist and bright star of Russian science — Leonid Ruvimovich Perelman. 87

https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001 УДК 57.026+159.944.4+591.147.8

Роль кисспептина-10 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве

В.А. Гольц[1], А.П. Перова[2], А.А. Лебедев[1], Е.Р. Бычков[1, 3], С.С. Пюрвеев[1, 5], В.А. Лебедев[1], Г.В. Безнин[1], С.Г. Цикунов[1], К.В. Ленская[2], А.А. Байрамов[1, 4], П.Д. Шабанов[1]

[1] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
[5] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. При посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР) наблюдаются половые дисфункции, которые плохо поддаются психотерапевтическому воздействию. В последнее время для лечения нарушений репродуктивной сферы предложены нейропептиды группы кисспептина. Они оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, участвуя в регуляции полового поведения и в контроле уровня половых гормонов. Показано, что кисспептины могут влиять и на гормоны стресса, что может играть ключевую роль в поддержании половой функции при различных стрессовых воздействиях.

Цель исследования — изучить влияние курсового интраназального и внутрибрюшинного способов введения кисспептина-10 на уровни половых гормонов и гормонов стресса у животных с посттравматическим стрессовым расстройством, вызванным рестрикционным и витальным стрессами.

Материалы и методы. Самцов крыс линии Вистар в течение 14 последовательных дней помещали в клетку с рецептивными самками на 15 минут и оценивали характер полового поведения, затем крысы-самцы подвергались процедуре рестрикционного или витального стрессов с последующим курсовым введением кисспептина-10. После стресса и введения кисспептина-10 у животных производили взятие крови и определяли концентрацию гормонов (гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, кисспептина и кортикостерона) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Рестрикционный и витальный стрессы снижали концентрацию половых гормонов и повышали уровень кортикостерона в крови. Кисспептин-10 увеличивал концентрацию гонадотропин-стимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона после разных видов стресса при интраназальном и внутрибрюшинном введении, тогда как концентрация тестостерона повышалась только при системном введении препарата после рестрикционного стресса. Концентрация фолликулостимулирующего гормона значимо не изменялась после введения кисспептина-10. При оценке уровня кисспептина в крови установлено, что введение кисспептина-10 повышало его концентрацию как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном введении.

Заключение. Таким образом, при посттравматическом стрессовом расстройстве, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами, наблюдается снижение концентрации половых гормонов и повышение уровня кортикостерона в крови. Курсовое интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 нормализует уровень половых гормонов и кортикостерона в крови.

Ключевые слова: кисспептин-10, витальный стресс, рестрикционный стресс, половые гормоны, кортикостерон

Для цитирования:
Гольц В.А., Перова А.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Лебедев В.А., Безнин Г.В., Цикунов С.Г., Ленская К.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Роль кисспептина-10 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Педиатр*. 2025;16(3):5–14. https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001

Рукопись получена: 30.07.2025 **Рукопись одобрена: 27.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001 UDC 57.026+159.944.4+591.147.8

The role of kisspeptin-10 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in post-traumatic stress disorder

Vladanka A. Golts[1], Anastasiya P. Perova[2], Andrei A. Lebedev[1], Eugenii R. Bychkov[1, 3], Sarng S. Pyurveev[1, 5], Viktor A. Lebedev[1], Gleb V. Beznin[1], Sergey G. Tsikunov[1], Karina V. Lenskaia[2], Alekber A. Bayramov[1, 4], Petr D. Shabanov[1]

[1] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia
[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
[3] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
[4] V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[5] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. In post-traumatic stress disorder (PTSD), sexual dysfunctions are observed that do not respond well to psychotherapy. Recently, kisspeptin neuropeptides have been proposed for the treatment of sexual behavior disorders. They influence the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, playing a role in the regulation of sexual behavior and affecting the levels of sex hormones. It has been shown that kisspeptins can also influence stress hormones, which may play a key role in maintaining sexual function.

Aim of the study — to investigate the effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the levels of sex hormones and stress hormones in animals with post-traumatic stress disorder caused by restriction and vital stress.

Materials and methods. Male Wistar rats were placed in a cage with receptive females for 15 minutes daily over 14 consecutive days, and the presence of sexual behavior was observed. Subsequently, the rats underwent procedures of restraint or vital stress. After the stress and intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10, blood was collected, and the concentrations of hormones (GnRH, FSH, LH, testosterone, kisspeptin and corticosterone) were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results. Restraint and vital stresses reduced the concentration of sex hormones and increased the level of corticosterone. The administration of kisspeptin-10 increased the concentration of luteinizing hormone and gonadotropin-releasing hormone after different types of stress, both with intranasal and intraperitoneal administration, while the concentration of testosterone increased only with restraint stress and systemic administration of the drug, and the concentration of follicle-stimulating hormone did not significantly change after the administration of kisspeptin. When evaluating the level of kisspeptin in the blood, it was found that the administration of kisspeptin-10 increased its concentration with both intraperitoneal and intranasal administration.

Conclusion. Thus, emotional stress reduces the concentration of sex hormones and increases the level of corticosterone. Kisspeptin-10 increases the level of sex hormones and reduces the content of corticosterone.

Keywords: kisspeptin-10, vital stress, restriction stress, sex hormones, corticosterone

To cite this article
Golts V.A., Perova A.P., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Pyurveev S.S., Lebedev V.A., Beznin G.V., Tsikunov S.G., Lenskaia K.V., Bayramov A.A., Shabanov P.D. The role of kisspeptin-10 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in post-traumatic stress disorder. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):5–14. https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001

Submitted: 30.07.2025 **Accepted: 27.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воздействие на человека экстремальных стрессовых ситуаций с последующим развитием посттравматического стрессового расстройства приводит к значительным изменениям в организме человека, а сильные и продолжительные стрессы могут вести к расстройству репродуктивной функции [1]. При этом может значительно изменяться уровень ряда гормонов [2]. В настоящее время изучены нейротропные эффекты ряда нейропептидов, направленные на преодоление последствий стрессорных воздействий и выработку правильных стратегий поведения в ответ на стресс [3, 4].

Кисспептины (KP) представляют собой семейство пептидов, кодируемых геном *Kiss1*. Продукт этого гена — гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот — предшественник метастатина, 54-аминокислотного белка, который был первоначально назван так за способность препятствовать метастазированию [5].

KP принадлежат к большому семейству пептидов, известных как RF-амидопептиды, которые несут общий аргинин-фенилаланин-амин на С-конце. В ходе расщепления предшественника кисспептинов образуются кисспептины 54, 13, 14 и 10, однако биологическая активность кисспептина связана именно с десятью последними остатками аминокислот с С-конца [6]. Кисспептины принимают участие в регуляции настроения, эмоций, фертильности, обладают вазоконстрикторной активностью, оказывают непосредственное влияние на репродуктивную систему [7]. Кисспептины активно синтезируются как в передневентрально-перивентрикулярном и дугообразном ядрах гипоталамуса, так и во внегипоталамических структурах, таких как медиальная миндалина, гиппокамп, ядра ложа конечной полоски, таламус, лобная кора, средний мозг и мост [8]. С функциональной точки зрения эти структуры мозга представляют собой ключевые лимбические и паралимбические области, которые выполняют важные функции в контроле настроения и поведения [9].

На кисспептиновых нейронах экспрессируются глюкокортикоидные рецепторы, отвечающие на уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона. Показано, что у мышей с нокаутом гена глюкокортикоидного рецептора в кисспептиновых нейронах гипоталамуса уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в ответ на стресс не снижались в отличие от этого показателя у мышей дикого типа [10]. Однако в другом исследовании не выявлена корреляция между глюкокортикоидами и снижением уровня половых гормонов, что предполагает другие механизмы их взаимодействия [11].

Репродуктивное поведение представляет собой сложную последовательность поведенческих и гормональных реакций, направленных на воспроизведение потомства. Оно включает в себя выбор партнеров для спаривания, ухаживание и копулятивное поведение, а также заботу о потомстве. Показано, что кисспептин принимает участие в различных аспектах репродуктивного поведения [9]. Половые гормоны, наряду с регуляцией репродуктивной сферы, также могут модулировать реакцию организма на стресс. Тестостерон у крыс ингибирует гормональный ответ на стресс, в то время как эстрогены усиливают его. Баланс гормонов может определять степень реагирования организма на стрессовые воздействия [12].

Кисспептины опосредованно влияют на половую систему через воздействие на уровни гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), ФСГ и ЛГ в организме. Нейроны, содержащие ГнРГ, формируют общий путь регуляции фертильности, так как ГнРГ, выделяемый аксонами, способен стимулировать секрецию ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза. Гонадотропины, в свою очередь, стимулируют репродуктивную систему через процессы стероидогенеза и гаметогенеза [13].

Ранее мы показали, что внутрибрюшинное введение кисспептина-10 повышало уровень тестостерона и половую мотивацию у крыс, тогда как интраназальное введение кисспептина повышало только мотивацию, не изменяя уровень тестостерона крови [14–16]. Однако концентрации других половых гормонов после стресса, а также сравнение разных видов стресса и их влияние на уровни гормонов изучено не было, что и определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — исследовать влияние интраназального и внутрибрюшинного способов введения кисспептина-10 на уровни половых гормонов и гормонов стресса у животных с посттравматическим стрессовым расстройством, вызванным рестрикционным и витальным стрессами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе опытов были исследованы 42 самца крыс линии Вистар в репродуктивном возрасте (90–100 дней). Животных предварительно разделили на 7 групп, содержавшихся в стандартных клетках при свободном доступе к воде и пище. В первую группу вошли самцы интактного контроля. Вторую группу составили самцы, подвергшиеся рестрикционному стрессу, без введения препарата. Третья группа включала самцов, получавших кисспептин-10 интраназально, четвертая группа — самцов, получавших препарат внутрибрюшинно после рестрикционного стресса. Аналогичное разделение соблюдалось и для самцов, перенесших витальный стресс (5–7-я группы). Каждое животное в течение 14 последовательных дней помещали в клетку с рецептивными самками в течение 15 минут в день и регистрировали наличие полового поведения.

Рестрикционный стресс производили по методике [17], согласно которой животное было обездвижено в индивидуальном пенале в течение 6 часов в сутки на протяжении 5 дней. Через 10 дней после рестрикционного стресса животным интраназально и внутрибрюшинно вводили кисспептин-10 в течение 5 дней. В последний день введения кисспептина-10 у самцов брали кровь для определения уровня гормонов методом иммуноферментного анализа (ИФА).

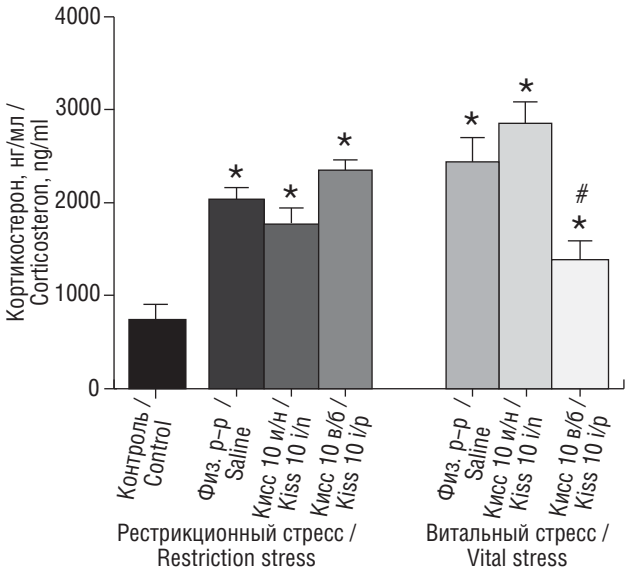


Рис. 1. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень кортикостерона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,01 относительно интактного контроля; # — p <0,01 относительно группы крыс с витальным стрессом

Fig. 1. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of corticosterone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — p <0.01 relative to intact control; # — p<0.01 relative to the group of rats with vital stress

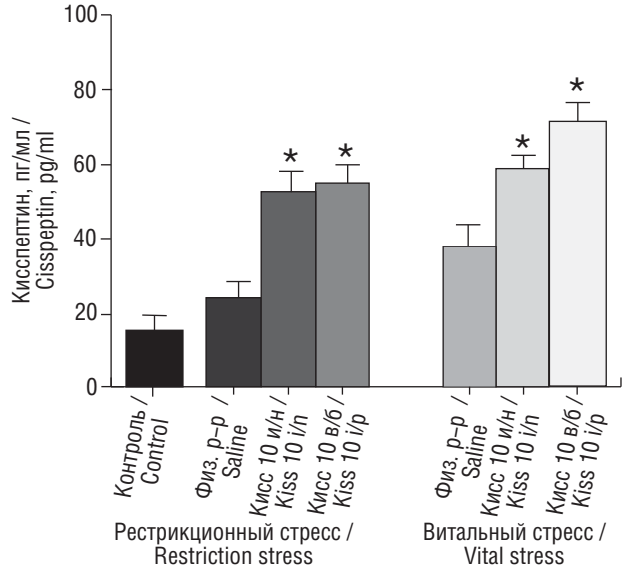


Рис. 2. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень кисспептина в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,01 относительно группы интактного контроля

Fig. 2. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of kisspeptin in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — p <0.01 relative to the intact control group

Витальный стресс у животных провоцировали по методике [18], согласно которой их помещали к тигровому питону для создания модели психотравмы. Самцы крыс однократно подвергались витальному стрессу. На 10-й день после стресса животным вводили кисспептин-10, курсом 5 дней. Через 30 минут после последнего введения животных декапитировали и производили тотальное взятие крови.

В качестве препарата использовали аналог кисспептина млекопитающих — кисспептин-10. Препарат вводили интраназально в дозе 20 мкг в 20 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю, и внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг в объеме 0,5 мл [14]. В качестве контроля использовали физиологический раствор.

Концентрации кортикостерона, ГнРГ, ФСГ, ЛГ, тестостерона и кисспептина в крови животных определяли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA Kit for Corticosterone (Cort), ELISA Kit for GnHR, ELISA Kit for Follicle Stimulating Hormone (FSH), ELISA Kit for Luteinizing Hormone (LH), ELISA Kit for Testosterone (Testo) и ELISA Kit for Kisspeptin 1 (KISS1) от компании Cloud Clone (США) в полном соответствии с инструкцией производителя.

Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Нормальность распределения оценивали по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc-анализом по Тьюки. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости p <0,05. Данные представлены в виде «среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), обусловленное рестрикционным и витальным стрессами, характеризуется изменением активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем. Курсовое введение кисспептина-10 частично нормализует нарушения гормональной сферы у животных с ПТСР.

Концентрация кортикостерона в крови самцов крыс была достоверно выше у стрессированных животных по сравнению с интактными: при рестрикционном — в 2,72 раза, при витальном — в 3,28 раза. При внутрибрюшинном введении кисспептина-10 в группе с витальным стрессом наблюдался достоверно более низкий уровень кортикостерона по сравнению со стрессированными животными — в 1,8 раза (рис. 1).

Интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 статистически значимо увеличивает его содержание в крови животных, подвергнутых рестрикционному и витальному стрессам. При рестрикционном стрессе и интраназальном введении препарата концентрация кисспептина в крови увеличивается в 2,6 раза по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении — в 2,8 раза по сравнению с контролем. При витальном стрессе и интраназальном введении концентрация кисспептина увеличивается в 1,85 раза по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении — в 2,24 раза по сравнению с контролем.

Статистически значимой разницы в концентрации кисспептина в крови при интраназальном и внутрибрюшинном введении препарата не выявлено (рис. 2).

Концентрация ГнРГ в крови самцов крыс достоверно снижается у стрессированных животных по сравнению с интактными контрольными и при рестрикционном, и при витальном стрессах. У животных, подвергшихся рестрикционному стрессу, ГнРГ снижается в 2,69 раза, а у животных, подвергшихся витальному стрессу, ГнРГ крови снижается в 2,61 раза. При интраназальном введении кисспептина-10 не показано достоверного повышения ГнРГ крови, но проявляется тенденция к повышению, а при внутрибрюшинном введении препарата наблюдается достоверное повышение ГнРГ крови и после рестрикционного стресса — в 2,18 раза, и после витального — в 1,75 раза (рис. 3).

Концентрация ЛГ была достоверно ниже после действия и рестрикционного, и витального стрессов — в 2,55 и 1,96 раза соответственно. Интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 увеличивает уровень ЛГ в крови у животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. Уровень ЛГ после интраназального и внутрибрюшинного введения увеличился соответственно в 1,42 и 1,62 раза по сравнению с группой крыс с рестрикционным стрессом. В группе крыс с витальным стрессом уровень ЛГ увеличился соответственно в 1,40 и 1,56 раза при интраназальном и внутрибрюшинном введение кисспептина-10 (рис. 4).

В ходе исследования уровней ФСГ в крови самцов крыс было обнаружено, что концентрация гормона статистически значимо снижается при рестрикционном стрессе в 1,8 раза и при витальном стрессе в 1,3 раза по сравнению с интактным контролем, однако не было обнаружено статистически значимых различий между группами рестрикционного и витального стресса и группами с введением кисспептина-10 (рис. 5).

Уровень тестостерона в крови статистически значимо снижается при рестрикционном стрессе (p=0,0012). При витальном стрессе нет статистически значимых различий, однако наблюдается тенденция к снижению уровня тестостерона. Внутрибрюшинное введение кисспептина-10 повышает концентрацию тестостерона у крыс-самцов с рестрикционным стрессом (p=0,0126). При витальном стрессе и интраназальное, и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 не оказывает статистически значимого влияния на уровни тестостерона (рис. 6).

При ПТСР, индуцированном рестрикционным и витальным стрессами, выявлено снижение концентрации половых гормонов и повышение уровня кортикостерона в крови. Курсовое интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 нормализует уровень половых гормонов и кортикостерона в крови.

При ПТСР у людей могут возникать половые дисфункции, которые плохо поддаются психотерапевтическому воздействию [19]. В последнее время для лекарственной терапии нарушений репродуктивной сферы предложено использование нейропептидных препаратов

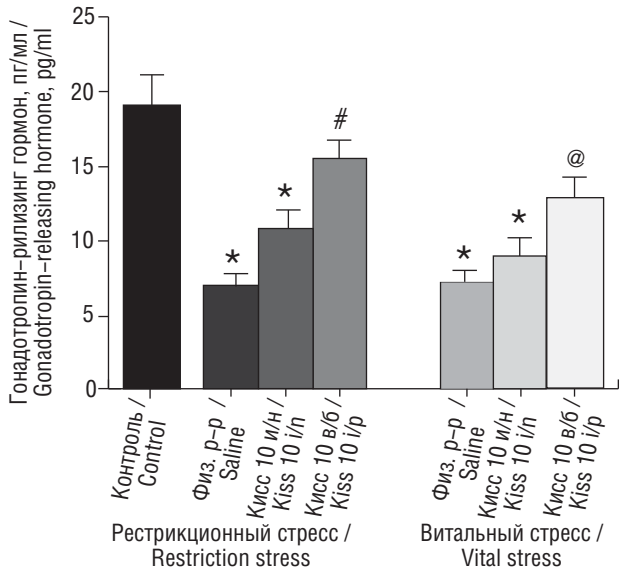


Рис. 3. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень гонадотропин-рилизинг-гормона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,01 относительно группы интактного контроля; # — p <0,05 относительно группы животных с рестрикционным стрессом; @ — p <0,05 относительно группы животных с витальным стрессом

Fig. 3. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of gonadotropin-releasing hormone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — p <0.01 relative to the intact control group; # — p <0.05 relative to the group of animals with restriction stress, @ — p <0.05 relative to the group of animals with vital stress

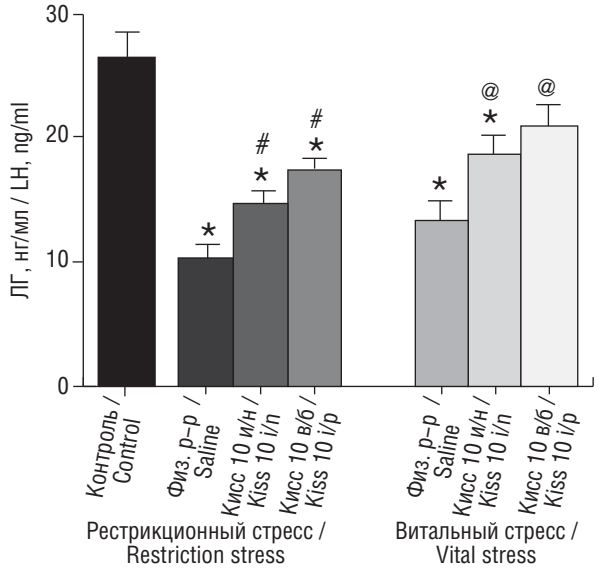


Рис. 4. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,01 относительно группы интактного контроля; # — p <0,05 относительно группы животных с рестрикционным стрессом; @ — p <0,05 относительно группы животных с витальным стрессом

Fig. 4. The effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of luteinizing hormone (LH) in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress; * — p <0.01 relative to the intact control group; # — p <0.05 relative to the group of animals with restriction stress; @ — p <0.05 relative to the group of animals with vital stress

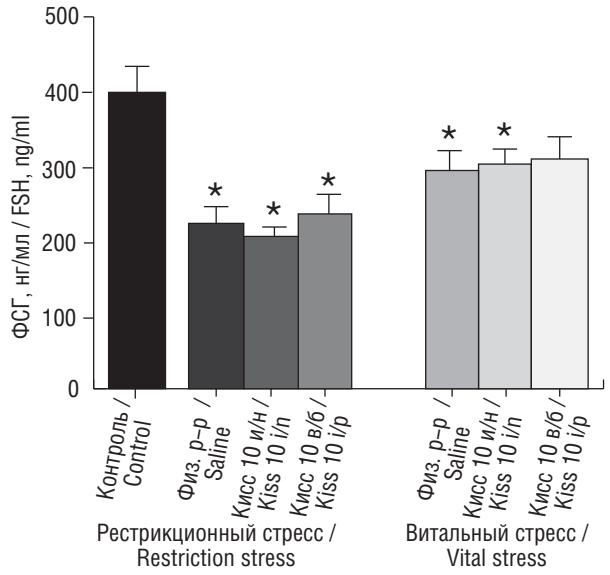


Рис. 5. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,05 относительно группы интактного контроля

Fig. 5. The effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of follicle-stimulating hormone (FSH) in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — p <0.05 relative to the intact control group

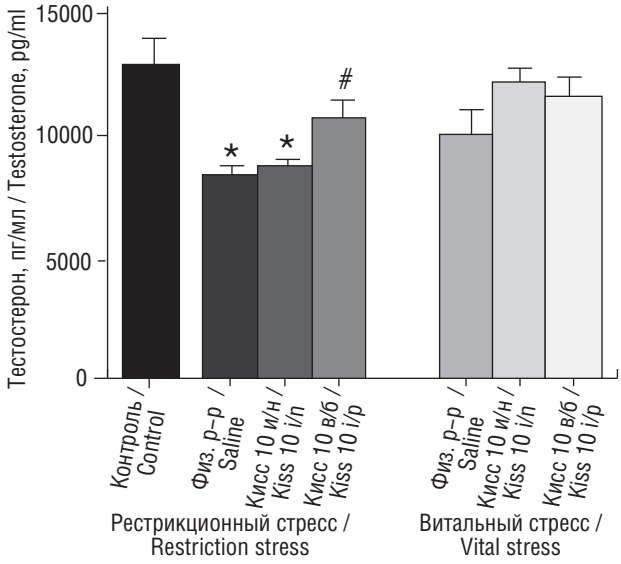


Рис. 6. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень тестостерона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — p <0,01 относительно группы интактного контроля; # — p <0,05 относительно группы животных с рестрикционным стрессом

Fig. 6. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of testosterone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — p <0.01 relative to the intact control group; # — p <0.05 relative to the group of animals with restriction stress

группы кисспептина [20]. Они оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, участвуя в регуляции полового поведения и контроле уровня половых гормонов [21]. Выяснилось, что кисспептины могут влиять и на гормоны стресса, т.е. они могут играть ключевую роль в поддержании половой функции при различных стрессовых воздействиях [15, 22].

Известно, что различные стрессоры вызывают повышение уровня глюкокортикоидов, которое подавляет репродуктивную функцию и снижает уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [23]. В гипоталамусе глюкокортикоиды подавляют высвобождение ГнРГ [24]. После воздействия витального стресса — предъявления хищника (питона) — у крыс-самцов наблюдались половые дисфункции в виде нарушения аппетентной фазы полового поведения [15]. В настоящем исследовании самцы крыс подвергались витальному и рестрикционному стрессам, после чего у них определялись концентрации половых гормонов и гормонов стресса. На фоне ПТСР, индуцированного рестрикционным или витальным стрессами, снижались концентрации половых гормонов (ГнРГ, ФСГ, ЛГ и тестостерона) и повышался уровень кортикостерона в крови. Доказано более выраженное снижение уровня половых гормонов при рестрикционном стрессе по сравнению с витальным стрессом.

При оценке уровня кисспептина в крови установлено, что введение кисспептина-10 повышало концентрацию пептида как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном введении. Известно, что одной из причин гипогонадотропной половой дисфункции является мутация гена *Kiss1*. Кисспептин, таким образом, может быть ключом к запуску и поддержанию функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [25]. В то же время в кисспептин-содержащих нейронах гипоталамуса экспрессируются и глюкокортикоидные рецепторы [26], что позволяет предположить о возможности влияния глюкокортикоидов на репродуктивную функцию организма через эти нейроны.

В настоящем исследовании введение кисспептина-10 повышало концентрацию ГнРГ и ЛГ после разных видов стресса и при интраназальном, и при внутрибрюшинном введении, тогда как концентрация тестостерона повышалась лишь при рестрикционном стрессе и системном введении препарата, а концентрация ФЛГ значимо не изменялась после введения кисспептина. Вероятно, кисспептин-10 стимулировал ГнРГ-содержащие нейроны гипоталамуса, что приводило к активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и нормализации репродуктивной функции при ПТСР. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что кисспептин играет ключевую роль в модуляции репродуктивного поведения, включая половую мотивацию и эрекцию у крыс-самцов [27, 28]. Положительное влияние кисспептины также оказывают на половое поведение у человека. Введение кисспептина у мужчин вызывало снижение сексуального отвращения и активацию лимбической системы в ответ на половые стимулы [20]. Наряду с влиянием кисспептина-10 на уровень половых гормонов доказано его действие на содержание глюкокортикоидов при развитии ПТСР. Внутрибрюшинное введение кисспептина-10 снижало увеличенный уровень кортикостерона у животных после витального стресса, что говорит о возможных стресс-лимитирующих эффектах кисспептинов у крыс.

ВЫВОДЫ

1. В ходе формирования ПТСР происходит угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, характеризующееся снижением уровня половых гормонов и повышением содержания кортикостерона в крови.

2. Курсовое интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 способно нормализовать уровень половых гормонов и кортикостерона в крови, что свидетельствует о возможности использования средств на основе пептидов кисспептиновой группы для коррекции нарушений репродуктивной функции при ПТСР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Этический комитет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 6 от 14.06.2022.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведении исследования и подготовки статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Гольц В.А., Перова А.П., Пюрвеев С.С. — проведение экспериментов, написание рукописи; Безнин Г.В., Лебедев В.А. — проведение экспериментов; Ленская К.В., Бычков Е.Р. — дизайн исследований, статистическая обработка данных; Пюрвеев С.С., Байрамов А.А., Цикунов.С.Г., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. — концепция исследований, написание рукописи.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

ADDITIONAL INFORMATION

Local ethic committee. Approved 14.06.2022, protocol №.6 by Institute of Experimental Medicine ethic committee.

Authors' contributions. All authors made substantial contributions to the conception, design, execution, and preparation of the manuscript, and have read and approved the final version before publication. Golts V.A., Perova A.P., Pyurveev S.S. — conducted the experiments and wrote the manuscript; Beznin G.V., Lebedev V.A. — conducted the experiments; Lenskaia K.V., Bychkov E.R. — designed the research and assisted with statistical measurements; Pyurveev S.S., Bayramov A.A., Tsikunov S.G., Lebedev A.A., Shabanov P.D. — wrote the manuscript and developed the research concept.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

ЛИТЕРАТУРА

1. Henry J.P. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*. 1992;27(1):66–83. DOI: 10.1007/BF02691093.
2. Keeney D.S., Jenkins C.M., Waterman M.R. Developmentally regulated expression of adrenal 17 alpha-hydroxylase cytochrome P450 in the mouse embryo. *Endocrinology*. 1995;136(11):4872–4879. DOI: 10.1210/endo.136.11.7588219.
3. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(3):38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47.
4. Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеоадаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодового воздействия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007;7(1):1459–1463.
5. Lee J.-H., Miele M.E., Hicks D.J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(23):1731–1737. DOI: 10.1093/jnci/88.23.1731.
6. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. From KISS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides (NY)*. 2009;30(1):4–9. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.
7. Гольц В.А., Лебедев А.А., Ереско С.О и др. Влияние кисспептина костистых рыб kiss1 и аналогов кисспептина млекопитающих на коммуникативное поведение Danio rerio, вызванное социальной изоляцией. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(2):191–203. DOI: 10.17816/RCF625892.
8. Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P. et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*. 1999;446(1):103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5.
9. Mills E.G., Yang L., Abbara A., Dhillo W.S., Comninos A.N. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:928143. DOI: 10.3389/fendo.2022.928143.
10. Huang Y., Liu Q., Huang G., Wen J., Chen G. Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:844397. DOI: 10.3389/fendo.2022.844397.
11. Kant P.A., Saxena R.N. Effect of beta-endorphin and naloxone on rat testicular steroidogenesis. *Indian J Exp Biol*. 1995;33(3):165–168. PMID: 7601485.
12. Viau V., Meaney M. The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J Neurosci*. 1996;16(5):1866–1876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01866.1996.
13. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н. и др. Кисспептин и синдром поликистозных яичников — есть ли связь?

Журнал акушерства и женских заболеваний. 2017;66(6):73–80. DOI: 10.17816/JOWD66673-80.

14. Магаррамова Л.А., Тиссен И.Ю., Блаженко А.А. и др. Кисспептин является тестостерон-независимым регулятором сексуальной мотивации у самцов крыс. *Журнал экспериментальной биологии и сельскохозяйственных наук*. 2022;10(1):131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134.

15. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Кисспептин снижает сексуальную дисфункцию в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023;14(4):237–244. DOI: 10.17816/phbn623033.

16. Тиссен И., Магаррамова Л., Бадрутдинов Р. и др. Возможная роль кисспептина в тестостерон-независимой регуляции сексуальной мотивации у самцов крыс. *Грузинские медицинские новости*. 2022;(323):122–125. PMID: 35271483.

17. Csabafi K., Jászberényi M., Bagosi Z. et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behavioural Brain Research*. 2013;241:56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039.

18. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Клюева Н.Н. и др. Витальный стресс вызывает долговременные поведенческие расстройства и отклонения в липидном обмене у самок крыс. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(4):32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41.

19. Алексеев Б.Е., Белоус И.М. Сексуальные дисфункции у женщин с психогенными депрессиями. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2013;(1):22–24.

20. Comninos A.N., Wall M.B., Demetriou L. et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest*. 2017;127(2):709–719. DOI: 10.1172/JCI89519.

21. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.

22. Перова А.П., Гольц В.А., Лебедев А.А. и др. Кисспептин 10 уменьшает проявление половой дисфункции у крыс в моделях острого психогенного стресса. *Патогенез*. 2024;24(2):76–80. DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80.

23. Collu R., Gibb W., Ducharme J.R. Effects of stress on the gonadal function. *J Endocrinol Invest*. 1984;7(5):529–537. DOI: 10.1007/BF03348463.

24. Dubey A.K., Plant T.M. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (macaca mulatta) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release1. *Biol Reprod*. 1985;33(2):423–431. DOI: 10.1095/biolreprod33.2.423.

25. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073–4077. DOI: 10.1210/en.2004-0431.

26. Irwig M.S., Fraley G.S., Smith J.T. et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80(4):264–272. DOI: 10.1159/000083140.

27. Mills E.G., Izzi-Engbeaya C., Abbara A., Comninos A.N., Dhillo W.S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97–113. DOI: 10.1038/s41574-020-00438-1.

28. Gresham R., Li S., Adekunbi D.A. et al. Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats. *Neurosci Lett*. 2016;627:13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.042.

REFERENCES

1. Henry J.P. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*. 1992;27(1):66–83. DOI: 10.1007/BF02691093.

2. Keeney D.S., Jenkins C.M., Waterman M.R. Developmentally regulated expression of adrenal 17 alpha-hydroxylase cytochrome P450 in the mouse embryo. *Endocrinology*. 1995;136(11):4872–4879. DOI: 10.1210/endo.136.11.7588219.

3. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Yakushina N.D., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47.

4. Zarubina I.V., Ganapolsky V.P., Alexandrov P.V., Shabanov P.D. Study of meteoadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1459–1463.

5. Lee J.-H., Miele M.E., Hicks D.J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(23):1731–1737. DOI: 10.1093/jnci/88.23.1731.

6. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. From KISS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides (NY)*. 2009;30(1):4–9. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.

7. Goltz V.A., Lebedev A.A., Eresko S.O et al. KISS1 kisspeptin of bony fish and mammalian kisspeptin analogs enhance the communicative behavior of Danio rerio induced by social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):191–203. DOI: 10.17816/RCF625892.

8. Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P. et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*. 1999;446(1):103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5.

9. Mills E.G., Yang L., Abbara A., Dhillo W.S., Comninos A.N. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:928143. DOI: 10.3389/fendo.2022.928143.

10. Huang Y., Liu Q., Huang G., Wen J., Chen G. Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:844397. DOI: 10.3389/fendo.2022.844397.

11. Kant P.A., Saxena R.N. Effect of beta-endorphin and naloxone on rat testicular steroidogenesis. *Indian J Exp Biol*. 1995;33(3):165–168. PMID: 7601485.

12. Viau V., Meaney M. The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J Neurosci.* 1996;16(5):1866–1876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01866.1996.

13. Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Tkachenko N.N. et al. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome — is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):73–80. DOI: 10.17816/JOWD66673-80.
14. Magarramova L.A., Tissen I.Y., Blazhenko A.A. et al. Kisspeptin is Testosterone independent regulator of Sexual Motivation in Male Rats. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2022;10(1):131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134.
15. Tissen I.Yu., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Shabanov P.D. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):237–244. DOI: 10.17816/phbn623033.
16. Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R. et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med News*. 2022;(323):122–125. PMID: 35271483.
17. Csabafi K., Jászberényi M., Bagosi Z. et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behavioural Brain Research*. 2013;241:56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039.
18. Tsikunov S.G., Pshenichnaya A.G., Klyueva N.N. et al. Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(4):32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41.
19. Alekseev B.E., Belous I.M. Sexual dysfunctions in women with psychogenic depressions. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(1):22–24.
20. Comninos A.N., Wall M.B., Demetriou L. et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest*. 2017;127(2):709–719. DOI: 10.1172/JCI89519.
21. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.
22. Perova A.P., Golts V.A., Lebedev A.A. et al. Kisspeptin-10 reduces the manifestation of sexual dysfunction in rats in models of acute psychogenic stress. *Pathogenesis*. 2024;24(2):76–80. DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80.
23. Collu R., Gibb W., Ducharme J.R. Effects of stress on the gonadal function. *J Endocrinol Invest*. 1984;7(5):529–537. DOI: 10.1007/BF03348463.
24. Dubey A.K., Plant T.M. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (macaca mulatta) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release1. *Biol Reprod*. 1985;33(2):423–431. DOI: 10.1095/biolreprod33.2.423.
25. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073–4077. DOI: 10.1210/en.2004-0431.
26. Irwig M.S., Fraley G.S., Smith J.T. et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80(4):264–272. DOI: 10.1159/000083140.
27. Mills E.G., Izzi-Engbeaya C., Abbara A., Comninos A.N., Dhillo W.S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97–113. DOI: 10.1038/s41574-020-00438-1.
28. Gresham R., Li S., Adekunbi D.A. et al. Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats. *Neurosci Lett*. 2016;627:13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.042.

ОБ АВТОРАХ

Владанка Александровна Гольц, младший научный сотрудник, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0001-2716-318X; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Анастасия Павловна Перова, аспирант медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2548-8647; eLibrary SPIN: 1058-0174; e-mail: alpacamr@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных

AUTHORS INFO

Vladanka A. Goltz, Junior Researcher at the Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-2716-318X; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Anastasiya P. Perova, Postgraduate Student, Department of Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2548-8647; eLibrary SPIN: 1058-0174; e-mail: alpacamr@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Eugenii R. Bychkov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology

ОБ АВТОРАХ

средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

*** Сарнг Саналович Пюрвеев**, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Глеб Владимирович Безнин, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5730-4265, eLibrary SPIN: 7796-1107; e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии и эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Карина Владимировна Ленская, д-р биол. наук, заведующая кафедрой фармации медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5443-378X; eLibrary SPIN: 4583-2566; e-mail: karinavl@yandex.ru

Алекбер Азиз оглы Байрамов, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

*** Sarng S. Pyurveev**, Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia; Assistant Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Viktor A. Lebedev, PhD, Researcher, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Gleb V. Beznin, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5730-4265; eLibrary SPIN: 7796-1107; e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Sergey G. Tsikunov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Karina V. Lenskaia, PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of Department of Pharmacy, Medical faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5443-378X; eLibrary SPIN: 4583-2566; e-mail: karinavl@yandex.ru

Alekber A. Bayramov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), leading researcher; Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.56871/PED.2025.70.75.002 УДК 616.914+611.42+612.017.11+577.2+616.111+616.12

Роль аллельного полиморфизма гена *IL-2* (T330G) и активности лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия в развитии осложнений при инфицировании вирусом *Varicella zoster*

Т.А. Криволуцкая[1], О.П. Гумилевская[2], В.Н. Цыган[2]

[1] Филиал № 2, 1477 Военно-морской клинический госпиталь, г. Петропавловск-Камчатский, Россия
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Ветряная оспа — одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, представляющих важную проблему как для детей, так и для взрослых. Носительство определенных полиморфных вариантов генов цитокинов может влиять на особенности иммунного реагирования на инфекцию, в том числе и за счет модуляции адгезии между лимфоцитами и тромбоцитами.

Цель работы — провести исследование роли однонуклеотидного полиморфизма промотерной области (T330G) гена интерлейкина-2 (ИЛ-2) и активности лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия в патогенезе ветряной оспы у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Обследовали 105 пациентов мужского пола молодого возраста с неосложненным и осложненным течением ветряной оспы. Определение аллелей гена ИЛ-2 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение показателей лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу Ю.А. Витковского. Статистическая обработка результатов выполнялась посредством пакета программ SPSS Statistics Version 25.0. Для определения значимости различий между группами использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2.

Результаты. У обследованных с осложненным течением заболевания встречаемость аллелей (T330G) гена ИЛ-2 значимо не отличалась от таковой в группе без осложнений, но наличие гетерозиготного генотипа коррелировало с интенсивностью тромбоцитарно-лимфоцитарного взаимодействия. Так, относительное и абсолютное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и значение лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса у гетерозигот T/G с осложнениями инфекции ветряной оспы было значимо меньше, чем у пациентов без осложнений заболевания.

Выводы. 1. Осложненное течение ветряной оспы развивается независимо от носительства аллелей однонуклеотидного полиморфизма (T330G) гена ИЛ-2. 2. Гетерозиготный вариант однонуклеотидного полиморфизма (T330G) гена ИЛ-2 является фактором риска осложнений при более слабых адгезивных взаимодействиях между лимфоцитами и тромбоцитами во время развития иммунного ответа на вирус ветряной оспы.

Ключевые слова: лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия, однонуклеотидные полиморфизмы, иммунный ответ, интерлейкин-2, SNP (T330G), ветряная оспа

Для цитирования:
Криволуцкая Т.А., Гумилевская О.П., Цыган В.Н. Роль аллельного полиморфизма гена *IL-2* (T330G) и активности лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия в развитии осложнений при инфицировании вирусом *Varicella zoster*. *Педиатр*. 2025;16(3):15–20. https://doi.org/10.56871/PED.2025.70.75.002

Рукопись получена: 29.07.2025 **Рукопись одобрена: 08.09.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.70.75.002 UDC 616.914+611.42+612.017.11+577.2+616.111+616.12

The role of *IL-2* (T330G) allelic polymorphism and lymphocyte-platelet interaction activity in pathogenesis of complications associated with *Varicella zoster* virus infection

Tatiana A. Krivolutskaya[1], Oksana P. Gumilevskaya[2], Vasily N. Tsygan[2]

[1] Branch No. 2 of the 1477 Naval Clinical Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. *Varicella zoster* is one of the most common infectious diseases, posing a significant problem for both children and adults. The presence of certain polymorphic variants of cytokine genes can affect the immune response to infection, including through modulation of adhesion between lymphocytes and platelets.

The aim of the study was to investigate the role of the single nucleotide polymorphism (T330G) in the promoter region of the interleukin-2 (IL-2) gene and the activity of lymphocyte-platelet interaction in the pathogenesis of chickenpox in adults.

Materials and methods. A total of 105 young adult male patients with uncomplicated and complicated *Varicella zoster* were examined. The identification of IL-2 gene alleles was carried out using the polymerase chain reaction method. Lymphocyte-platelet adhesion parameters were assessed using the method described by Yu.A. Vitkovsky. Statistical analysis of the results was performed using the SPSS Statistics Version 25.0 software package. To determine the significance of differences between groups, the Mann–Whitney U-test and the χ^2 test were used.

Results. Among patients with complicated disease courses, the frequency of the (T330G) IL-2 gene alleles did not differ significantly from that in the uncomplicated group. However, the presence of the heterozygous T/G genotype correlated with the intensity of platelet-lymphocyte interaction. Specifically, the relative and absolute number of lymphocyte-platelet aggregates, as well as the lymphocyte-platelet index values, were significantly lower in T/G heterozygotes with complicated chickenpox compared to patients without complications.

Conclusions. 1. A complicated course of *Varicella zoster* develops independently of the carriage of the (T330G) single nucleotide polymorphism in the interleukin-2 gene. 2. The heterozygous genotype of the (T330G) single nucleotide polymorphism in the interleukin-2 gene is a risk factor for complications due to weaker adhesive interactions between lymphocytes and platelets during the immune response to *Varicella zoster* virus.

Keywords: lymphocyte-platelet interactions, polymorphic molecules, immune response, interleukin-2, SNP (T330G), *Varicella zoster*

To cite this article
Krivolutskaya T.A., Gumilevskaya O.P., Tsygan V.N. The role of *IL-2* (T330G) allelic polymorphism and lymphocyte–platelet interaction activity in pathogenesis of complications associated with *Varicella zoster* virus infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):15–20. https://doi.org/10.56871/PED.2025.70.75.002

Submitted: 29.07.2025 **Accepted: 08.09.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ветряной оспой обычно легко переболевают в детском возрасте и после этого имеют пожизненный иммунитет. Заражение взрослых вирусом *Varicella zoster* чаще приводит к более тяжелому течению заболевания с развитием целого спектра осложнений. В США до введения универсальной массовой вакцинации ветряная оспа была причиной приблизительно 10 000 госпитализаций и 100 летальных исходов в год. По оценке Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 4,2 млн тяжелых и осложненных случаев ветряной оспы приводят к госпитализации, а 4200 случаев — к летальному исходу во всем мире [2].

Пациенты в возрасте 20 лет и старше составляют всего 2% случаев ветряной оспы, в то время как на их долю приходится 11,6% энцефалитов и 27,6% летальных исходов. Это связывают с тем, что с возрастом иммунореактивность в целом снижается, а ее особенности во многом определяются наличием полиморфных вариантов генов иммунорегуляции [6, 9, 10]. Инфекционный процесс характеризуется сложным многофакторным патогенезом, определяющимся взаимодействием микроорганизма с иммунной системой [3, 7]. Регуляция взаимодействий иммунных клеток обусловлена многими иммунорегуляторными молекулами. Важную роль при развитии противовирусного иммунитета играет интерлейкин-2 (ИЛ-2). Он поддерживает направленность дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов первого типа, усиливает пролиферацию и активность Т-киллеров и NK-клеток, влияет на экспрессию адгезивных молекул. Известно несколько полиморфизмов генов — регуляторов синтеза ИЛ-2. Наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм с заменой тимина на гуанин в 330-й позиции в промоторной области гена *ИЛ-2* (SNP *ИЛ-2* (T330G)) [4]. Лимфоциты людей, имеющих аллель G, при поликлональной стимуляции продуцируют больше ИЛ-2, чем гомозиготы T/T [13].

При развитии инфекционного воспаления модуляция миграции клеток и их межклеточного взаимодействия обусловлена увеличением экспрессии адгезивных молекул, что проявляется в усилении прикрепления лимфоцитов к эндотелию и другим клеткам, в том числе и к тромбоцитам [5, 8]. Интенсивность этого взаимодействия отражает активность воспаления, что можно использовать для интегральной оценки напряженности работы иммунной системы [11, 12, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — провести исследование роли полиморфизма гена *ИЛ-2* (T330G) и активности лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия в патогенезе ветряной оспы у взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты с ветряной оспой (n=105) были распределены на две группы: с осложнениями инфекции (n=60) и без ее осложнений (n=45). За основу критериев разделения на группы использована классификация ветряной оспы, предложенная Н.И. Зрячкиным и соавт. Кровь для исследования брали утром натощак в первый день госпитализации. Полиморфизмы промотера определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в реальном времени с использованием праймеров ООО НПФ «Литех»[1]. Определение показателей лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским [1]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics Version 25.0. Для определения значимости различий между группами использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения аллелей гена *ИЛ-2* (T330G) позволил установить, что все искомые аллели встречались в соответствии с законом Харди–Вайнберга. При сравнении частот встречаемости вариантов генов и фенотипов выявлено, что распределение аллелей и генотипов SNP *ИЛ-2* (T330G) статистически значимо не различалось между группами больных с легким и тяжелым течением ветряной оспы (табл. 1).

[1] Россия, РУ № ФСЗ 2012/13165 от 11.03.2012 г.

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов SNP *ИЛ-2* (T330G) при ветряной оспе у пациентов с осложнениями инфекции и без таковых (%)
Table 1. Frequency alleles and genotypes SNP of *IL-2* (T330G) in varicella with or without complications (%)

Показатель/ Parameter	Пациенты с осложнениями ветряной оспы / A group of subjects with complications of chickenpox	Пациенты без осложнений ветряной оспы / A group of subjects without complications of chickenpox	Статистическая значимость p / Statistical significance p
Аллели / The allele			
T	0,57	0,57	0,9
G	0,43	0,43	0,9
Генотипы / Genotypes			
TT	20	22,2	0,9
TG	75	68,9	0,6
GG	5	8,9	0,54

Таблица 2. Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у носителей аллельных вариантов SNP *ИЛ-2* (T330G) при ветряной оспе (Me, $Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$)

Table 2. Levels of lymphocyte-platelet aggregates in carriers SNP of *IL-2* (T330G) allelic variants during varicella infection (Me, $Q_{0,25}$–$Q_{0,75}$)

Параметр сравнения / Comparison Parameter		Пациенты с осложнениями / A group of subjects with complications of chickenpox	Пациенты без осложнений / A group of subjects without complications of chickenpox	Тестовая статистика Манна–Уитни / Mann–Whitney test statistics
Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, % / The content of lymphocyte-platelet aggregates, %				
Вне зависимости от SNP / Regardless of the SNP		9,0 [8,8; 11]	13 [12; 16]	p <0,001
IL-2(T330G)	T/T	10 [8,8; 11]	12,5 [12; 15]	p <0,001
	T/G	9,0 [9; 11]	13,0 [12; 16]	p <0,001
	G/G	9,0 [8,5; 11]	14,0 [13; 16]	p=0,04
Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, ×10⁹/л / The content of lymphocyte-platelet aggregates, ×10⁹/l				
Вне зависимости от SNP / Regardless of the SNP		0,07 [0,05; 0,08]	0,11 [0,06; 0,28]	p=0,32
IL2(T330G)	T/T	0,09 [0,06; 0,07]	0,09 [0,08; 0,12]	p=0,92
	T/G	0,07 [0,05; 0,11]	0,11 [0,04; 0,28]	p=0,03
	G/G	0,08 [0,06; 0,09]	0,15 [0,13; 0,28]	p=0,25
Индекс лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, % / Index of lymphocyte-platelet adhesion, %				
Вне зависимости от SNP / Regardless of the SNP		2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	p=0,06
IL2(T330G)	T/T	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	p=0,09
	T/G	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	p=0,03
	G/G	2,0 [1,5; 3,0]	1,5 [1,0; 2,0]	p=0,86

Анализ содержания лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у больных позволил установить, что относительное содержание этих агрегатов у пациентов с осложнениями было меньше, чем у пациентов без осложнений вне зависимости от носительства аллелей гена *ИЛ-2* (T330G): 9,0% [8,8%; 11%] против 13% [12%; 16%] (p <0,001). Более низкое относительное содержание агрегированных с тромбоцитами лимфоцитов в крови пациентов с осложнениями инфекции выявлялось при всех вариантах генотипа по изучаемому аллельному полиморфизму. Так, у гомозигот T/T было 10,0% [8,8%; 11%] против 12,5% [12%; 15%] (p <0,001), гетерозигот T/G было 9,0% [9,0%; 11%] против 13,0% [12%; 16%] (p <0,001), гомозигот G/G было 9,0% [8,8%; 11%] против 14,0% [13%; 16%] (p=0,04) соответственно (табл. 2).

Абсолютное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов между группами пациентов с осложнениями и без таковых не различалось: 0,07×10⁹/л [0,05; 0,08] против 0,11×10⁹/л [0,06; 0,28] (p=0,32) соответственно. Однако наличие гетерозиготного генотипа отражалось в более низком количестве агрегатов у пациентов с осложненным течением инфекции ветряной оспы: 0,07×10⁹/л [0,05; 0,07] против 0,11×10⁹/л [0,04; 0,28] (p=0,03) соответственно (табл. 2).

Индекс лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии между группами пациентов с осложнениями ветряной оспы и легким неосложненным течением заболевания не различался: 2,0% [1,0; 3,0%] против 2,0% [2,0%; 3,0%] (p=0,06) соответственно. Однако, как и в случае с абсолютным содержанием лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, наличие гетерозиготного генотипа по изучаемому полиморфизму *ИЛ-2* было связано со значимо более низким индексом у пациентов, имеющих осложнения инфекции: 2,0% [1,0; 3,0%] против 3,0% [2,0%; 3,0%] (p=0,03) соответственно.

В литературе есть данные о роли мутации гена *ИЛ-2* (T330G) в развитии инфекции вируса простого герпеса [4].

Авторами показано, что степень риска прогрессирования рецидива этой болезни и серьезного исхода инфекции положительно ассоциирована с гетерозиготным генотипом TG промоторного региона T-330G гена *ИЛ-2*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аллельный полиморфизм гена *ИЛ-2* (T330G) не связан с патогенезом осложнений инфекции ветряной оспы у взрослых. Тем не менее у гетерозиготных носителей генотипа аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма гена *ИЛ-2* (T330G) с осложнениями инфекции ветряной оспы меньше абсолютное и относительное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и ниже индекс лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, чем у носителей гетерозиготного генотипа без осложнений. Таким образом, гетерозиготный фенотип является фактором риска осложнений при более слабых адгезивных взаимодействиях между лимфоцитами и тромбоцитами при развитии иммунного ответа на инфекцию ветряной оспы.

ВЫВОДЫ

1. Осложненное течение ветряной оспы развивается независимо от носительства аллелей однонуклеотидного полиморфизма (T330G) гена интерлейкина-2.

2. Гетерозиготный вариант однонуклеотидного полиморфизма (T330G) гена интерлейкина-2 является фактором риска осложнений при более слабых адгезивных взаимодействиях между лимфоцитами и тромбоцитами во время развития иммунного ответа на вирус ветряной оспы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология.* 1999;(4):35–37.
2. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):117–128. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128.
3. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Жестков А.В., Золотов М.О. Современный взгляд на особенности развития и течения противовирусного иммунного ответа. *Наука и инновации в медицине.* 2023;8(4):239–250. DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-239-250.
4. Наследникова И.О., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Аллельный полиморфизм генов IL-2 и IL-4 при герпес-вирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;(7):39–42.
5. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В. и др. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегуляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология*. 2022;24(5):871–888. DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
6. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(2):103–108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
7. Сабурова О.А., Собчак Д.М., Отмахова К.А. Изучение Т-клеточного иммунитета, интерфероногенеза, медиаторов воспаления у детей с инфекцией, вызванной вирусом Varicella zoster. *Детские инфекции*. 2022;21(1):41–44. DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-41-44.
8. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р. и др. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(3):40–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
9. Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. и др. Иммунопатогенетические и генетические аспекты патогенеза поражений ЦНС при VZV-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):46–56.
10. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Тищенко А.Л. и др. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниями. II. Инфекции, передаваемые половым путем. *Медицинский алфавит*. 2020;(5):5–8. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-5-8.
11. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B. et al. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets*. 2018;29(7):677–685. DOI: 10.1080/09537104.2018.1430358.
12. Hottz E.D., Quirino-Teixeira A.C., Merij L.B. et al. Platelet-leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets.* 2022;33(2):200–207. DOI: 10.1080/09537104.2021.1952179.
13. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox. E. et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine produc-

tion in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*. 2001;72(8):1444–1450. DOI: 10.1097/00007890-200110270-00019.

14. Sonmez O., Sonmez M. Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomed J*. 2017;2(6):311–314. DOI: 10.1016/j.pbj.2017.05.005.

REFERENCES

1. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. The phenomenon of lymphocyte-platelet rosette formation. *Immunologiya*. 1999;(4):35–37. (In Russian).
2. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). *Journal Infectology*. 2017;9(3):117–128. (In Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128.
3. Moskalev A.V., Gumilevskiy B.Yu., Zhestkov A.V., Zolotov M.O. A modern perspective on the features of development and course of the antiviral immune response. *Science & Innovations in Medicine*. 2023;8(4):239–250. (In Russian). DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-239-250.
4. Naslednikova I.O., Novitskiy V.V., Urazova O.I. et al. Allelic polymorphism of IL-2 and IL-4 genes in herpesvirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2009;(7):39–42. (In Russian).
5. Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selyutin A.V. et al. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological significance. *Medical Immunology*. 2022;24(5):871–888. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
6. Puzyreva L.V., Safonov A.D. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. 2016;6(2):103–108. (In Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
7. Saburova O.A., Sobchak D.M., Otmakhova K.A. Study of T-cell immunity, interferonogenesis, and inflammation mediators in children with Varicella zoster virus infection. *Children infections*. 2022;21(1):41–44. (In Russian). DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-41-44.
8. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R. et al. The role of platelets in inflammation and immunity. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;5(3):40–52. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
9. Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. et al. Immunopathogenetic and genetic aspects of CNS lesions in VZV infection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122 9(10):46–56. (In Russian).
10. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S., Tishchenko A.L. et al. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. Part II. Sexually transmitted infections. *Medical alphabet*. 2020;(5):5–8. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-5-8.
11. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B. et al. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets*. 2018;29(7):677–685. DOI: 10.1080/09537104.2018.1430358.
12. Hottz E.D., Quirino-Teixeira A.C., Merij L.B. et al. Platelet-leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets.* 2022;33(2):200–207. DOI: 10.1080/09537104.2021.1952179.
13. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox. E. et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*. 2001;72(8):1444–1450. DOI: 10.1097/00007890-200110270-00019.
14. Sonmez O., Sonmez M. Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomed J*. 2017;2(6):311–314. DOI: 10.1016/j.pbj.2017.05.005.

ОБ АВТОРАХ

*** Татьяна Александровна Криволуцкая**, врач-инфекционист, Филиал № 2, 1477 Военно-морской клинический госпиталь; адрес: 683015, Петропавловск-Камчатский, ул. Аммональная Падь, д. 1, Камчатский край, Россия; ORCID: 0000-0003-4988-2414; eLibrary SPIN: 4531-7254; e-mail: tat.beloz@yandex.ru

Оксана Петровна Гумилевская, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0001-9852-9372; eLibrary SPIN: 6705-0309; e-mail: ogum@mail.ru

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Tatiana A. Krivolutskaya**, Infectious disease specialist of Branch No. 2 of the 1477 Naval Clinical Hospital; address: 1 Ammonal Pad Petropavlovsk-Kamchatsky, Kamchatka Region, 683015, Russia; ORCID: 0000-0003-4988-2414; eLibrary SPIN: 4531-7254; e-mail: tat.beloz@yandex.ru

Oksana P. Gumilevskaya, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, Military Medical Academy named after C.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation; ORCID: 0000-0001-9852-9372; eLibrary SPIN: 6705-0309; e-mail: ogum@mail.ru

Vasily N. Tsygan, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Military Medical Academy named after C.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.56871/PED.2025.29.16.003 УДК 618-089.5-032+611.829+599.323.4

Влияние регионарной анестезии бупивакаином на сократительную активность матки и функциональное состояние плода в эксперименте

Н.Г. Павлова[1], Е.В. Базиян[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на признание эпидуральной анестезии (ЭА) «золотым стандартом» в акушерской практике, механизмы ее влияния на сократительную активность матки и функциональное состояние плода остаются недостаточно изученными, что подчеркивает актуальность данной проблемы, в том числе для разработки безопасных и эффективных протоколов обезболивания родов, минимизирующих риски для матери и плода.

Цель — изучить влияние эпидуральной анестезии на индуцированную дробными инфузиями окситоцина сократительную активность матки, функциональное состояние плодов и сердечный ритм самок.

Материалы и методы. В хроническом опыте на 30-й день беременности у 35 самок кролика изучали влияние ЭА бупивакаином на индуцированную сократительную активность матки, функциональное состояние плодов и сердечный ритм самок. Животным на 28-й день в миометрий вводили электроды для регистрации его электрической и механической активности, самкам и плодам — ЭКГ-электроды. Индукцию сократительной активности матки осуществляли инфузией 1 ЕД окситоцина на 30-й день, ее повторяли каждые 10 минут до конца регистрации. Каждые 5 минут синхронно оценивали количество и продолжительность маточных сокращений, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) плодов и самок. Опытной группе (n=17) через 10 минут после первого окситоцина выполняли ЭА. Контрольной группе (n=18) не выполняли. По результатам индукции маточных сокращений обе группы самок ретроспективно разделены на подгруппы вступивших и не вступивших в роды: соответственно контрольные — I (n=14) и II (n=4), и опытные — III (n=12) и IV (n=5).

Результаты. В динамике регистрации число сокращений матки у самок I и III подгрупп было сопоставимо: после индукции увеличивалось в 9 и 8 раз, затем снижалось, оставаясь в конце опыта больше исходного в 2,3 и 4,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Продолжительность сокращений у всех самок была изначально одинакова, а после индукции у I подгруппы уменьшалась в 2,6 раза и восстанавливалась, у III подгруппы — не изменялась по отношению к исходной до конца опыта. ЧСС плодов у всех самок в динамике опыта менялась равнозначно и однонаправленно. ЧСС самок после ЭА кратковременно увеличивалась на 9% ($p <0,05$). Трехфакторный дисперсионный анализ (3-way ANOVA, Analysis of Variance), включающий ЭА (есть/нет), факт родов в динамике опыта (есть/нет), время (по 5-минутным интервалам) показал следующее: количество схваток зависело от сочетания ЭА и родов ($F=32,75$, $p <0,001$), самой ЭА ($F=32,75$, $p <0,001$) и времени ($F=11,53$, $p <0,001$); продолжительность сокращений — от ЭА ($F=129,28$, $p <0,001$) и факта родов ($F=5,01$, $p <0,05$); ЧСС плодов — только от факта родов ($F=8,62$, $p <0,005$) и времени ($F=4,72$, $p <0,001$), а ЧСС самок — от факта родов ($F=14,69$, $p <0,0001$) и ЭА ($F=1,96$, $p <0,0001$).

Вывод: эпидуральная анестезия, выполненная бупивакаином (0,5%, 1 мл) у рожающих самок кролика в эксперименте не влияла на частоту сердечных сокращений плодов и количество сокращений матки, увеличивая продолжительность этих сокращений; у самок эпидуральная анестезия вызывала кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия, сокращения матки, экспериментальная модель индуцированных родов, функциональное состояние плодов в индуцированных родах в эксперименте

Для цитирования:
Павлова Н.Г., Базиян Е.В. Влияние регионарной анестезии бупивакаином на сократительную активность матки и функциональное состояние плода в эксперименте. *Педиатр*. 2025;16(3):21–31. https://doi.org/10.56871/PED.2025.29.16.003

Рукопись получена: 09.07.2025 **Рукопись одобрена: 03.09.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.29.16.003 UDC 618-089.5-032+611.829+599.323.4

The effect of regional anesthesia with bupivacaine upon uterine contractile activity and functional state of the fetus (experimental study)

Natalia G. Pavlova[1], Elena V. Baziian[2]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance. Despite epidural anesthesia (EA) being recognized as the "gold standard" in obstetric practice, the mechanisms of its effect on uterine contractile activity and fetal functional status remain poorly understood. This highlights the relevance of the problem, including for the development of safe and effective labor analgesia protocols that minimize risks to both the mother and the fetus.

Objective. To study the effect of epidural anesthesia on oxytocin-induced uterine contractile activity, functional status of the fetuses, and heart rate of the female animals.

Materials and methods. In a chronic experiment on the 30th day of pregnancy in 35 female rabbits, the effect of epidural anesthesia (EA) with bupivacaine on induced uterine contractile activity, fetal functional state, and maternal heart rate was studied. On the 28th day of pregnancy, electrodes were implanted into the myometrium to record its electrical and mechanical activity, and ECG electrodes were placed on the females and fetuses. Uterine contractile activity was induced by infusion of 1 IU oxytocin on the 30th day, repeated every 10 minutes until the end of the recording. Every 5 minutes, the number and duration of uterine contractions, as well as the heart rate (HR) of the fetuses and females, were synchronously assessed. The experimental group (n=17) received EA 10 minutes after the first oxytocin infusion, while the control group (n = 18) did not. Based on the results of uterine contraction induction, both groups of females were retrospectively divided into subgroups of those who entered labor and those who did not: control subgroups I (n=14) and II (n=4), and experimental subgroups III (n=12) and IV (n=5), respectively.

Results. During the recording period, the number of uterine contractions in subgroups I and III was comparable: after induction, it increased by 9 and 8 times, respectively, and then decreased, remaining 2.3 and 4.2 times higher than baseline at the end of the experiment ($p < 0.05$). The duration of contractions was initially the same in all subgroups, but after induction, it decreased by 2.6 times in subgroup I and recovered by the end of the experiment, while in subgroup III, it remained unchanged relative to baseline until the end of the experiment. The fetal HR changed uniformly and unidirectionally in all females. The HR of females in the experimental group increased transiently by 9% after EA ($p <0.05$).A three-way ANOVA (Analysis of Variance), including EA (yes/no), labor during the experiment (yes/no), and time (5-minute intervals), showed that: The number of contractions depended on the combination of EA and labor ($F=32.75$, $p <0.001$), EA alone ($F=32.75$, $p <0.001$), and time ($F=11.53$, $p <0.001$). The duration of contractions depended on EA ($F=129.28$, $p <0.001$) and labor ($F=5.01$, $p <0.05$). Fetal HR depended only on labor ($F=8.62$, $p <0.005$) and time ($F=4.72$, $p <0.001$). Maternal HR depended on labor ($F=14.69$, $p <0.0001$) and EA ($F=11.96$, $p <0.0001$).

Conclusions: In the experiment, epidural anesthesia with bupivacaine (0.5%, 1 ml) administered to laboring rabbit does had no effect on fetal heart rate or the number of uterine contractions, while increasing the duration of these contractions; in the does, epidural anesthesia resulted in a transient increase in heart rate.

Keywords: epidural anesthesia, uterine contractions, experimental model of induced labor, functional state of fetuses in induced labor in an experiment

To cite this article
Pavlova N.G., Baziian E.V. The effect of regional anesthesia with bupivacaine upon uterine contractile activity and functional state of the fetus (experimental study). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):21–31. https://doi.org/10.56871/PED.2025.29.16.003

Submitted: 09.07.2025 **Accepted: 03.09.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

ВВЕДЕНИЕ

В мировой практике частота обезболивания родов с использованием регионарной анестезии достигает 70–90% и включает в том числе нейроаксиальные методы — эпидуральную анестезию (ЭА), спинальную и спинально-эпидуральную аналгезию [1, 4, 11, 13, 17]. Метаанализы, проведенные в последние десятилетия, подтверждают, что ЭА превосходит по эффективности прочие методы обезболивания родов (уровень доказательности А) [1, 8, 13]. Она является наиболее гибким эффективно аналгезирующим методом, сопровождающимся минимальным седативным эффектом, развивающимся у матери и плода, практически не угнетающим центральную нервную систему последнего [13, 14]. Несмотря на то что нейроаксиальную анестезию считают «золотым стандартом» обезболивания, вопросы ее побочных эффектов на сократительную деятельность матки и функциональное состояние плода до настоящего времени остаются дискуссионными [11, 18]. В литературе представлено достаточное количество клинических исследований, изучающих влияние ЭА, проведенной различными местными анестетиками, на течение родового акта: его продолжительность в зависимости от сроков выполнения ЭА, способы родоразрешения, а также функциональное состояния плода и женщины [13, 14, 18]. Противоречивые данные, полученные в этих исследованиях, связывают прежде всего с отсутствием единого дизайна исследования, а также с влиянием комплексной медикаментозной терапии, которую получают пациентки в течение родового акта [7, 9, 11, 12]. В клинической практике исключить эти факторы не представляется возможным. Стандартный дизайн исследования можно обеспечить только в хроническом эксперименте, позволяющем исследовать моноэффекты ЭА. В предыдущем исследовании мы изучили влияние однократной инфузии окситоцина на параметры индуцированной сократительной активности матки частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода и самки кролика [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить в хроническом опыте влияние эпидуральной анестезии на индуцированную дробными инфузиями окситоцина сократительную активность матки, функциональное состояние плодов и сердечный ритм самок кролика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 35 самках кролика породы Шиншилла массой 3,5–4,5 кг и 24 их плодах. Самка кролика имеет двурогую матку, гемохориальный тип плацентации, близкий по строению к плаценте человека, беременность продолжается 30–35 дней [6]. Для изучения характера сократительной активности матки и функционального состояния плода под влиянием эпидуральной анестезии использовали оригинальные методики, разработанные авторами в 2007 году [2, 3, 5]. На 28-й день беременности в условиях асептики под тиопенталовым наркозом (0,5 мл 5% раствора) для биполярной регистрации электрической активности миометрия в вагинальной части матки в поверхностный слой миометрия на расстоянии 0,5 см друг от друга вводили два электрода, соединенных с многожильным проводом, и фиксировали их к матке с помощью лигатуры. Для регистрации внутриматочного давления и механической активности миометрия использовали разработанный нами оригинальный датчик, состоящий из тонкого эластичного резинового катетера диаметром 2 мм и длиной 2 см, заполненного графитом, оба конца которого соединялись с многожильным тефлоновым проводом. Этот датчик в виде манжетки устанавливали вокруг рога матки на расстоянии 1 см от электродов, введенных для электромиографии. По длине растяжения катетера во время сокращения миометрия косвенно судили о степени изменения внутриматочного давления. Для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) плода через стенку матки в межлопаточную область плодов вводили копьевидный серебряный электрод, который фиксировали лигатурой к коже плода. Индифферентный электрод имплантировали в брюшные мышцы крольчихи. Через 15 минут после операции животные занимали обычное для них сидячее положение. Индукцию сократительной активности матки осуществляли введением 1 ЕД окситоцина в краевую вену уха самки кролика на 30-й день беременности. В динамике эксперимента инфузию осуществляли каждые 10 минут [18]. Регистрацию электрической и механической активностей матки, ЭКГ плодов и самки проводили синхронно в течение 40 минут, в том числе 5 минут записывали фоновые значения изучаемых параметров. После индукции эпизодами возникающих сокращений матки считали те, при которых амплитуда электрического сигнала увеличивалась более чем в 3 раза по отношению к ее базовому значению [2, 6]. Сократительную активность миометрия, ЧСС плодов и самки оценивали синхронно за каждый 5-минутный интервал. Параметрами, характеризующими сократительную активность миометрия, считали количество сокращений матки и продолжительность одного маточного сокращения. Эпидуральную анестезию проводили бупивакаином (0,5%, 1 мл) на уровне IV поясничного позвонка через 10 минут после индукции родовой деятельности. Пункцию эпидурального пространства выполняли иглой диаметром 20 G и длиной 35 мм с коротким срезом типа Тюфье. Иглу вводили по краниальному краю IV поясничного позвонка на глубину 18–25 мм. Эпидуральное пространство идентифицировали с помощью теста утраты сопротивления [5].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение. Проверку статистического распределения числовых рядов на нормальность выполняли с использованием d-критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — критерий χ^2 Пирсо-

на. При сравнении парных выборок использовали парный td-критерий Стьюдента. Для оценки совокупного влияния анализируемых признаков применяли 3-way ANOVA (Analysis of Variance). Статистическую обработку материала выполняли на компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows v. 6.0 (Statsoft Inc., США). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все самки ретроспективно были разделены на подгруппы по результатам индукции родов. Из 18 контрольных самок в роды вступили 14. Эти самки составили I контрольную подгруппу (n=14). Самки, не вступившие в роды, составили II контрольную подгруппу (n=4). Из 17 самок опытной группы 12 родоразрешились и составили III опытную подгруппу (n=12), а не вступившие в роды — IV опытную подгруппу (n=5). Результаты анализа показали, что доля вступивших в роды самок I и III подгрупп составили 40 и 34% соответственно (χ^2=0,01; p >0,10). Проанализированы и сопоставлены число и продолжительность маточных сокращений, ЧСС плодов и самок по 5-минутным интервалам в динамике эксперимента (рис. 1).

Исходно у самок всех подгрупп количество маточных сокращений было сопоставимо (p >0,05). После первого введения окситоцина количество сокращений у всех самок увеличивалось: у самок I и III подгрупп равнозначно в 9 и 8 раз (p <0,05) соответственно, у самок II и IV подгрупп — в 6,0 и 6,25 раза (p <0,05) соответственно. В динамике эксперимента количество сокращений уменьшалось сопоставимо у животных I и III подгрупп и к концу регистрации оставалось соответственно в 2,3 и 4,3 раза (p <0,001) большим по отношению к исходному количеству. При этом у самок II подгруппы по сравнению с таковыми IV подгруппы (ЭА) наблюдалось только в 2,8 раза (p <0,05) больше схваток за 1-й интервал, а со 2-го по 5-й интервал — в 6,9–2,6 раза (p <0,001). У родоразрешившихся животных опытной группы (III подгруппа) со 2-го по 3-й интервал число схваток было в 2,5 раза больше (p <0,01), чем у нерожающих животных этой же группы (IV подгруппа). В табл. 1 приведены результаты оценки влияния ЭА (есть/нет), факта родов в динамике опыта (есть/нет), времени (по 5-минутным интервалам) на количество маточных сокращений (3-way ANOVA).

Значимое влияние на количество маточных сокращений оказывали факторы: ЭА (A) — факторная доля вариабельности 5,2%, совокупное влияние ЭА и родоразрешения (A + B) — факторная доля вариабельности 7,3%, а также время (C) — факторная доля вариабельности 20,4%.

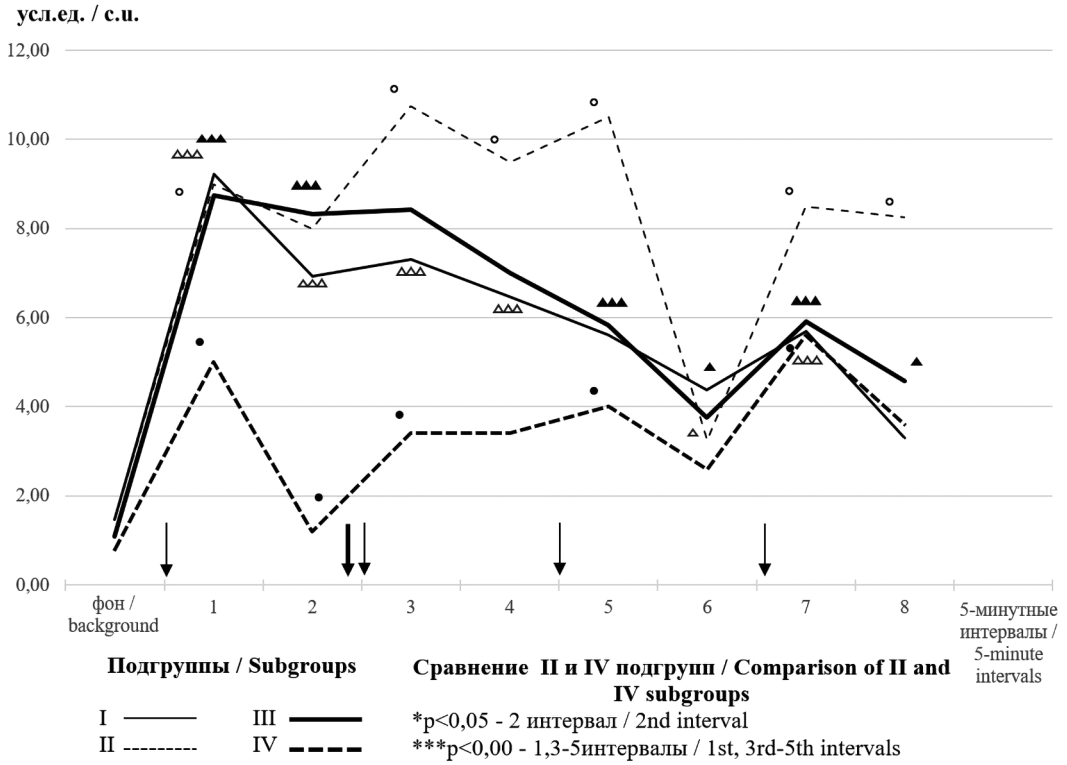


Рис. 1. Число маточных сокращений у самок сопоставляемых подгрупп в динамике эксперимента. ↓ — окситоцин; ↓ — ЭА; Δ — p <0,05; ΔΔΔ — p <0,0001 дано по сравнению с исходным I подгруппе; o — p <0,05 дано по сравнению с исходным во II подгруппе; ▲ — p< 0,05; ▲▲▲ — p <0,001 дано по сравнению с исходным в III подгруппе; ● — p <0,05 дано по сравнению с исходным в IV подгруппе

Fig. 1. The number of uterine contractions in females of the compared subgroups in the dynamics of the experiment. ↓ — oxytocin; ↓ — EA; Δ — p <0,05, ΔΔΔ — p <0,0001 given in comparison with the base value in I subgroup; o — p <0,05 given in comparison with the bas value in II subgroup; ▲ — p <0,05, ▲▲▲ — p <0,001 given in comparison with the base value in subgroup III; ● — p< 0,05 given in comparison with the base value in subgroup in IV

Таблица 1. Влияние эпидуральной анестезии и других факторов на количество маточных сокращений (3-way ANOVA)

Table 1. The influence of epidural anesthesia and other factors on the number of uterine contractions (3-way ANOVA)

Фактор / Factor	F	p
A — эпидуральная анестезия (есть/ нет) / A — epidural anesthesia (yes /no)	23,50	0,000
B — роды (есть/нет) / B — childbirth (yes/no)	0,48	0,49
C — время (по 5-минутным интервалам) / C — time (in 5-minute intervals)	11,53	0,00
A + B	32,75	0,00
A + C	0,65	0,73
B + C	1,77	0,08
A + B + C	1,61	0,12

Остальные варианты комбинаций этих факторов оказались незначимы. Неучтенные факторы составили 59,6%.

Таким образом, количество маточных сокращений менялось у самок в динамике регистрации, различалось у рожающих и нерожающих животных, в том числе с ЭА, при этом число схваток у рожающих животных с ЭА было равнозначно по отношению к таковому контрольных рожающих самок.

На рис. 2 сопоставлены продолжительности одного маточного сокращения у самок сравниваемых подгрупп в динамике эксперимента.

Продолжительность одного маточного сокращения до начала индукции родов у самок всех сопоставляемых подгрупп не различалась (p >0,05). После первой инфузии окситоцина с 1-го по 3-й интервал у всех самок контрольной группы (I и II подгруппа) на фоне увеличения числа маточных сокращений продолжительность их сопоставимо снижалась в 3,3 и 2,73 раза (p <0,05) по отношению к исходной, возвращаясь к концу 4-го интервала к исходной только у родоразрешившихся животных (I). У самок III и IV подгрупп (ЭА) продолжительность маточных сокращений оставалась сопоставимой с исходной и между собой на всем протяжении эксперимента. Для уточнения влияния ЭА на продолжительность маточных сокращений проведен 3-way ANOVA по следующим факторам: ЭА (есть/нет), родоразрешение в динамике опыта (есть/нет), время (по 5-минутным интервалам) (табл. 2).

Значимое влияние на продолжительность маточных сокращений оказывали следующие факторы: ЭА (A) — факторная доля вариабельности 32%, факт родоразрешения (B) в динамике опыта — факторная доля вариабельности 1,3%. Остальные факторы и их комбинации не влияли на

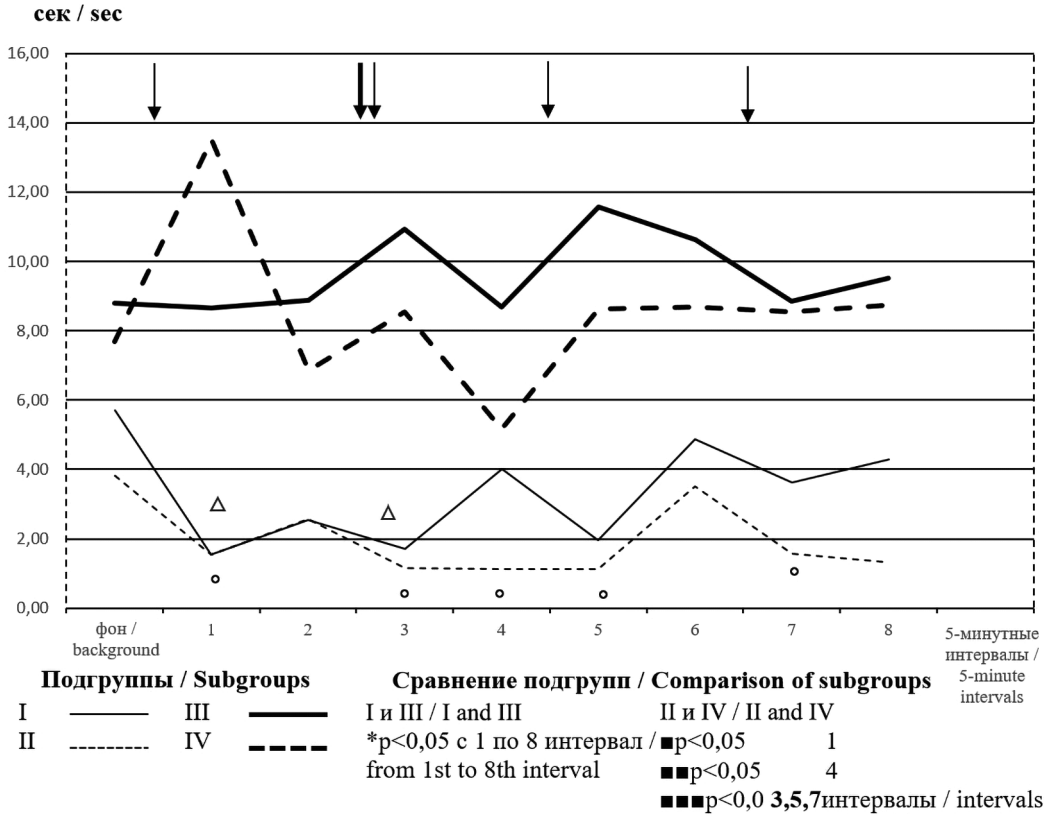


Рис. 2. Продолжительность одного сокращения матки у самок сопоставляемых подгрупп в динамике эксперимента. ↓ — окситоцин; ↓ — ЭА; Δ — p < 0,05 дано по сравнению с исходным в I подгруппе; ○ — p <0,05 дано по сравнению с исходным вoII подгруппе; * — p <0,05 дано при сравнении I и III подгрупп; ■ — p <0,05; ■■ — p <0,01; ■■■—p <0,001 дано при сравнении II и IV подгрупп

Fig. 2. Duration of one uterine contraction in females of the compared subgroups in the dynamics of the experiment. ↓ — oxytocin; ↓ — EA; Δ — p <0,05 given in comparison with the base value in subgroup I; ○ — p <0,05 given in comparison with the base value in II subgroup; * — p <0,05 given when comparing subgroups I and III; ■ — p <0,05; ■■ — p <0,01; ■■■ — p <0,001 given when comparing subgroups II and IV

Таблица 2. Влияние эпидуральной анестезии и других факторов на продолжительность маточного сокращения (3-way ANOVA)

Table 2. The influence of epidural anesthesia and other factors on the duration of uterine contraction (3-way ANOVA)

Фактор / Factor	F	p
A — эпидуральная анестезия (есть/нет) / A — epidural anesthesia (yes/no)	129,28	p < 0,0000
B — роды (есть/нет) / B — Childbirth (yes/no)	5,01	p < 0,05
C — время (по 5-минутным интервалам) / C — time (in 5-minute intervals)	0,61	p > 0,05
A + B	0,05	p > 0,05
A + C	0,88	p > 0,05
B + C	1,42	p > 0,05
A + B + C	0,52	p > 0,05

продолжительность маточных сокращений. Неучтенные факторы составили 59,8%.

Таким образом, продолжительность маточных сокращений у животных, которым проводилась ЭА, была больше, чем у животных без анестезии.

Поскольку известно, что характер родовой деятельности влияет на функциональное состояние плода, был проведен анализ ЧСС плодов родоразрешившихся и неродоразрешившихся самок контрольной и опытной (ЭА) групп в динамике эксперимента. Динамика изменений ЧСС плодов приведена на рис. 3.

Исходная ЧСС у плодов всех подгрупп самок не различалась. После первого введения окситоцина у всех плодов наблюдалось равнозначное снижение сердечного ритма относительно исходного: для I подгруппы самок — в 1,8 раза (p <0,01), для II подгруппы — в 2,4 раза (p <0,05), для III подгруппы— в 1,4 раза, для IV подгруппы — в 1,7 раза (p <0,05). Со второго 5-минутного интервала у плодов из всех подгрупп имелась тенденция к восстановлению сердечного ритма: он уже на 3-м интервале восстанавливался до исходного у плодов самок III подгруппы (ЭА), а у плодов контрольных самок I подгруппы — только на 5-м интервале. При этом сопоставление ЧСС плодов самок по подгруппам за каждый 5-минутный интервал различий не выявило. В табл. 3 приведена оценка влияния ЭА (есть/нет), родоразрешения в динамике опыта (есть/нет), времени (по 5-минутным интервалам) на ЧСС плодов (3-way ANOVA).

На ЧСС плодов оказали влияние следующие факторы: родоразрешение в динамике опыта (B) — факторная доля вариабельности 3,83%, время регистрации по 5-минутным интервалам (C) — факторная доля вариабельности 16,78%. Остальные варианты комбинаций этих факторов оказались незначимы. Влияние ЭА на ЧСС плодов не выявлено (факторная доля вариабельности составила 0,03%). Неучтенные факторы составили 77%.

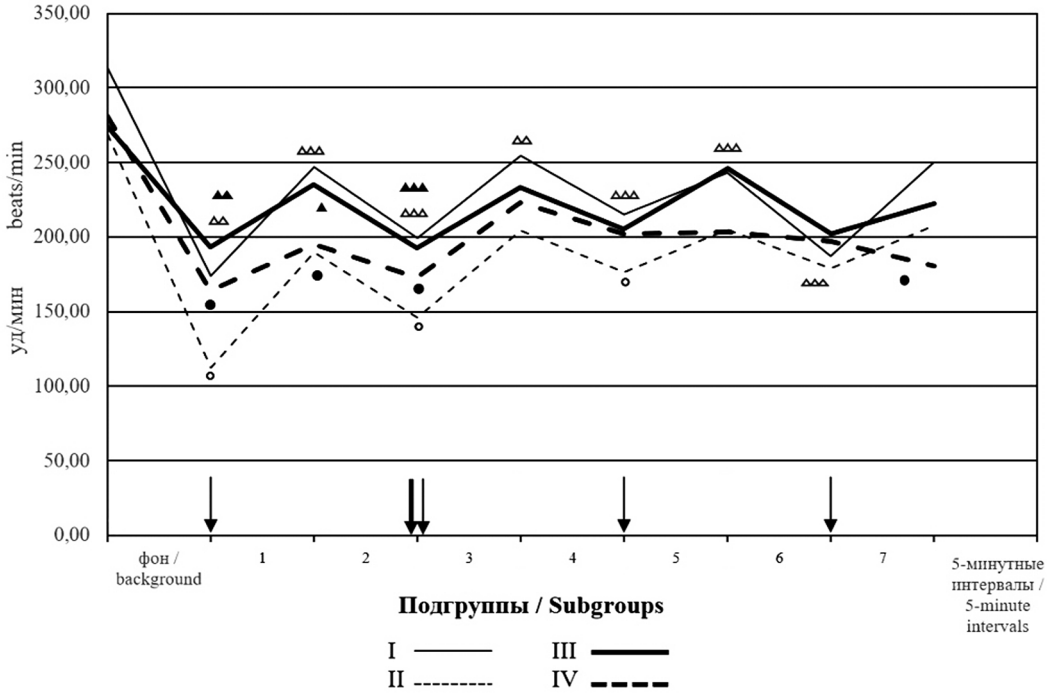


Рис. 3. Частота сердечных сокращений плодов самок сопоставляемых подгрупп в динамике эксперимента. ↓ — окситоцин; ↓ — ЭА; Δ — p <0,05; ΔΔΔ p <0,0001 дано по сравнению с исходным в I подгруппе; o — p <0,05 дано по сравнению с исходным во II группе; ▲ — p <0,05; ▲▲ — p <0,001; ▲▲▲ — p <0,0001 дано по сравнению с исходным в III подгруппе; ● — p <0,05 дано по сравнению с исходным в IV подгруппе

Fig. 5. Heart rate of fetuses of female rabbits of all subgroups during the dynamics of the experiment. ↓ — oxytocin; ↓ — EA; Δ — p <0,05; ΔΔΔ — p <0,0001 given in comparison with the base value in I subgroup; o — p <0,05 given in comparison with the base value in subgroup II; ▲ — p <0.05; ▲▲▲ — p <0.0001 given in comparison with the base value in subgroup III; ● — p <0,05 given in comparison with the base value in subgroup IV

Таблица 3. Влияние эпидуральной анестезии и других факторов на частоту сердечных сокращений плодов у всех самок (3-way ANOVA)

Table 3. The influence of factors on the fetal heart rate in all females (3-way ANOVA)

Фактор / Factor	F	p
A — эпидуральная анестезия (есть/нет)/ A — epidural anesthesia (yes/no)	0,06	0,79
B — роды (есть/нет) / B — Childbirth (yes/no)	8,62	0,00
C — время (по 5-минутным интервалам) / C — time (in 5-minute intervals)	4,72	0,00
A + B	1,12	0,29
A + C	0,29	0,96
B + C	0,18	0,99
A + B + C	0,08	0,99

Таблица 4. Влияние эпидуральной анестезии и других факторов на частоту сердечных сокращений у всех самок (3-way ANOVA)

Table 4. The in fluence of factors on the heart rate of all females (3-way ANOVA)

Фактор / Factor	F	P
A — эпидуральная анестезия (есть/нет) / A — epidural anesthesia (yes/no)	11,96	0,00063
B — роды (есть/нет)	14,69	0,000157
C — время (по 5- минутным интервалам) / C — time (in 5-minute intervals)	1,69	0,098497
A + B	0,07	0,788542
A + C	0,46	0,879501
B + C	0,89	0,525345
A + B + C	0,31	0,960400

Таким образом, ЧСС плодов зависела от факта родоразрешения и этапа регистрации. ЭА не оказала значимого влияния на ЧСС плодов.

Проанализирована ЧСС самок всех сопоставляемых подгрупп в динамике эксперимента (рис. 4).

Исходная ЧСС самок всех сопоставляемых подгрупп значимо не различалась (p >0,05). После первого введения окситоцина на первом 5-минутном интервале только у самок I подгруппы ЧСС стала реже в 1,06 раза (p <0,05) по сравнению с исходными значениями, в то время как у самок остальных подгрупп значимых изменений ЧСС по сравнению с исходной не произошло (p >0,05). Начиная с 3-го интервала и до конца эксперимента ЧСС у самок этой подгруппы выравнивалась до исходной. На фоне проведения ЭА у самок III и IV подгрупп на третьем 5-минутном интервале наблюдалась равнозначная кратковременная умеренная тахикардия по отношению к исходным значениям (p <0,05).

Значимое влияние на ЧСС самок оказали следующие факторы: ЭА (A) — факторная доля вариабельности 3,7%, факт родоразрешения (B) в динамике опыта — факторная доля вариабельности 4,5%. Остальные варианты комбинаций факторов оказались незначимы (табл. 4). Неучтенные факторы составили 86,6%. ЭА оказывала значимое влияние на ЧСС самок, вызывая тахикардию, дополнительное влияние оказывал факт родов. Таким образом, при выполнении ЭА у самок наблюдалась умеренная тахикардия.

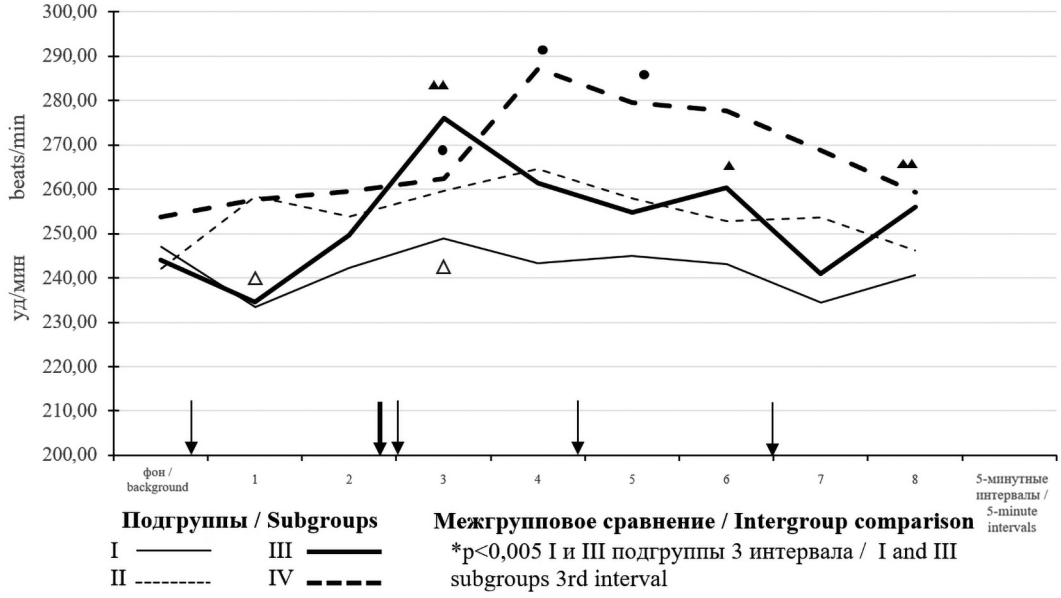


Рис. 4. Частота сердечных сокращений самок сопоставляемых подгрупп в динамике эксперимента. ↓ окситоцин; ↓ эпидуральная анестезия; Δ p <0,05 дано по сравнению с исходным в I подгруппе; ▲ p <0,05, ▲▲ p <0,01 дано по сравнению с исходным в III подгруппе; ● p <0,05 дано по сравнению с исходным в IV подгруппе; * p<0,05 дано при сравнении I и III подгрупп.

Fig. 7. Heart rate in female rabbits of all subgroups in the dynamics of the experiment. ↓ oxytocin; ↓ epidural anesthesia; Δ p <0,05; given in comparison with the base value in subgroup I; ▲ p <0,05; ▲▲ p <0,01 given in comparison with the base value in subgroup III; ● p <0,05 given in comparison with the base value in subgroup IV; * p <0,05; given when comparing subgroups I and III

При обобщении вышеизложенного установлено, что в ходе ЭА на фоне индукции окситоцином количество схваток у рожающих животных было сопоставимым в обеих группах. При этом продолжительность одного маточного сокращения у самок, получавших ЭА, оказалась больше по сравнению с таковой у самок контрольной группы. ЭА вызывала кратковременную тахикардию у самок и не оказывала влияние на ЧСС плодов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании изучалось влияние эпидуральной анестезии (ЭА) бупивакаином (0,5%, 1 мл) на индуцированную дробными инфузиями окситоцина сократительную активность матки, функциональное состояние плодов и сердечный ритм самок.

Анализ полученных результатов показал, что на фоне ЭА реакция матки на индукцию родов определялась степенью биологической готовности самок к родам и не зависела от частоты введения окситоцина, что соответствует данным других исследователей [16, 20]. Известно, что у самки кролика биологическая готовность к родам формируется к 30-му дню беременности в связи с резким увеличением в матке количества рецепторов к окситоцину и повышением их чувствительности к нему [6, 16]. Учитывая, что продолжительность беременности у крольчих составляет 30–35 дней, в этот период наблюдается вариабельность биологической готовности к родам, что подтвердилось в эксперименте: часть самок родоразрешилась, часть — нет [2, 6, 15, 16]. Эти данные согласуются с результатами других исследований [2, 6].

В нашем эксперименте ЭА, выполненная самкам кролика в конце беременности, не привела к значимым изменениям сократительной активности матки: ни к ее усилению, ни к ослаблению. Количество маточных сокращений у рожавших самок контрольной (I подгруппа) и опытной (III подгруппа) групп было сопоставимым. В то же время продолжительность одного маточного сокращения у рожавших и нерожавших самок опытной группы (III и IV подгруппы) была больше и оставалась неизменной до окончания эксперимента по сравнению с таковой у самок контрольной группы (I и II подгруппы). Это согласуется с данными, подтверждающими регулирующее действие ЭА при акушерских осложнениях за счет спазмолитического эффекта на шейку матки [14].

Наши результаты также подтверждают это: количество маточных сокращений у нерожавших опытных животных (IV подгруппа) оказалось меньше, чем у нерожавших контрольных самок (II подгруппа). Это может указывать на регулирующее влияние ЭА на маточную активность у животных, физиологически не готовых к родам. Данные частично подтверждаются исследованиями, где ЭА способствовала нормализации родовой деятельности за счет снижения уровня адреналина и уменьшения тахисистолии матки. Описаны сходные гетерогенные эффекты ЭА, при этом снижение маточной активности связывали со снижением уровня антидиуретического гормона и эндогенного окситоцина, а повышение — с быстрым уменьшением циркулирующих катехоламинов [14].

Поскольку степень брадикардии на высоте маточного сокращения является косвенным показателем его силы, то отсутствие различий в степени брадикардии у плодов опытной и контрольной групп свидетельствует о том, что бупивакаин не влияет на силу маточных сокращений, индуцированных окситоцином. Это согласуется с данными об изменении чувствительности рецепторов к окситоцину у женщин, получающих эпидуральную аналгезию, и снижении концентрации окситоцина в крови, предположительно потому, что вводимые анестетики и опиоиды блокируют передачу афферентных нейронных сигналов [10]. В нашем эксперименте у плодов всех подгрупп на каждое введение окситоцина наблюдалось урежение сердечного ритма, но при этом длительность брадикардии была разная. Так, у плодов III подгруппы брадикардия по времени длилась меньше, чем у плодов I, II, IV подгрупп, что может свидетельствовать о влиянии анестетика на чувствительность рецепторов к окситоцину у рожающих животных [10].

Полученные результаты показали, что ЭА не оказывала значительного влияния на ЧСС плодов, поскольку в подгруппах она была сопоставима, что согласуется с данными других исследований, где также не было выявлено существенного воздействия ЭА на функциональное состояние плода [7, 12–14, 18, 19, 21, 22]. Важно отметить, что у самок, получивших ЭА, в отличие от самок без ЭА, наблюдалось кратковременное увеличение ЧСС, что, вероятно, связано с компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой системы на гипотонию, вызванную анестезией. Это согласуется с данными, полученными в других экспериментах, где ЭА вызывала умеренную тахикардию у животных [2, 6].

ВЫВОДЫ

Эпидуральная анестезия бупивакаином (0,5%, 1 мл) оказывала следующие действия:

1) у рожающих самок кролика, имеющих физиологическую готовность к родоразрешению, не препятствовала родам;
2) у рожающих самок кролика не изменяла количество маточных сокращений, но увеличивала их продолжительность;
3) у рожающих самок кролика не влияла на функциональное состояние плодов, оцениваемое по ЧСС;
4) вызывала кратковременное увеличение ЧСС у самок кролика независимо от их готовности к родам.

Данные, полученные в эксперименте на кроликах, обосновывают важность дальнейшего изучения механизмов воздействия эпидуральной анестезии на родовую деятельность в монотерапии, особенно в условиях индуцированных родов, для разработки безопасных и эффективных протоколов обезболивания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Куликов А.В., Овезов А.М., Петрухин В.А., Проценко Д.Н., Упрямова Е.Ю., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(5):99–110. DOI: 10.17116/anesthesiology201805199.
2. Базиян Е.В., Константинова Н.Н., Назарова Л.А., Первак В.А., Павлова Н.Г. Влияние эпидуральной анестезии бупивакаином в индуцированных родах на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов самки кролика. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(5-6):91–97.
3. Назарова Л.А., Константинова Н.Н., Толибова Г.Х., Базиян Е.В., Морозов Г.Б., Павлова Н.Г. Сократительная активность матки самок кролика в конце беременности и метод ее регистрации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007;144(9):355–357.
4. Неймарк М.И., Иванова О.С. Сравнительная оценка нейроаксиальных методов обезболивания родов. *Акушерство и гинекология*. 2018;(7):68–73. DOI: 10.18565/aig.2018.7.68-73.
5. Первак В.А., Назарова Л.А., Константинова Н.Н., Базиян Е.В. Экспериментальная модель эпидуральной анестезии у самок кролика. Научная конференция «Фундаментальная наука и клиническая медицина». СПб.; 2007: 86–87.
6. Яковлева А.А. Влияние трамадола на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов в индуцированных родах (экспериментальное исследование). Дис. … канд. биол. наук. СПб.; 2019.
7. Abrão K.C., Francisco R.P., Miyadahira S., Cicarelli D.D. Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):41–47. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6.
8. Anim-Somuah M., Smyth R.M., Cyna A.M., Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;21(5):CD000331. DOI: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.
9. Budden A., Chen L.J.Y., Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD009701. DOI: 10.1002/14651858.CD009701.pub2.
10. Garcia-Lausin L., Perez-Botella M., Duran X., Mamblona-Vicente M.F., Gutierrez-Martin M.J., Gómez de Enterria-Cuesta E., Escuriet R. Relation between length of exposure to epidural analgesia during labour and birth mode. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2928. DOI: 10.3390/ijerph16162928.
11. Grant E.N., Tao W., Craig M., McIntire D., Leveno K. Neuraxial analgesia effects on labour progression: facts, fallacies, uncertainties and the future. *BJOG*. 2015;122(3):288–293. DOI: 10.1111/1471-0528.12966.
12. He F.Y., Wang S. Epidural analgesia for labor: effects on length of labor and maternal and neonatal outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):130–137. DOI: 10.26355/eurrev_202301_30863.
13. Lam K.K., Leung M.K.M., Irwin M.G. Labour analgesia: update and literature review. *Hong Kong Med J*. 2020;26(5):413–420. DOI: 10.12809/hkmj208632.
14. Lim G., Facco F.L., Nathan N., Waters J.H., Wong C.A., Eltzschig H.K. A Review of the Impact of obstetric anesthesia on maternal and neonatal outcomes. *Anesthesiology.* 2018;129(1):192–215. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002182.
15. Walter M.H., Abele H., Plappert C.F. he Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:742236. DOI: 10.3389/fendo.2021.742236.
16. Selin L., Wennerholm U.B., Jonsson M., Dencker A., Wallin G., Wiberg-Itzel E., Almström E., Petzold M., Berg M. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women Birth*. 2019;32(4):356–336. DOI: 10.1016/j.wombi.2018.09.002.
17. Simmons S.W., Taghizadeh N., Dennis A.T., Hughes D., Cyna A.M. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD00340. DOI: 10.1002/14651858.CD003401.pub3.
18. Sng B.L., Sia ATH. Maintenance of epidural labour analgesia: The old, the new and the future. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):15–22. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.002.

19. Sultan P., Murphy C., Halpern S., Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anesth*. 2013;60(9):840–854. DOI: 10.1007/s12630-013-9981-z.
20. Tesemma M.G., Sori D.A., Gemeda D.H. High dose and low dose oxytocin regimens as determinants of successful labor induction: a multicenter comparative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):232. DOI: 10.1186/s12884-020-02938-4.
21. Van de Velde M., Teunkens A., Hanssens M., Vandermeersch E, Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: A double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1153–1159. DOI: 10.1213/01.ANE.0000101980.34587.66.
22. Wong C.A. Epidural and spinal analgesia/Anesthesia for labor and vaginal delivery. In: Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. Chestnut D.H., ed. 2014.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kulikov A.V., Ovezov A.M., Petrukhin V.A., Protsenko D.N., Upryamova E.Yu., Filippov O.S., Shifman E.M. Neuraxial methods of pain relief in labor. Clinical guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(5):99–110. DOI: 10.17116/anesthesiology201805199. (In Russian).
2. Baziyan E.V., Konstantinova N.N., Nazarova L.A., Pervak V.A., Pavlova N.G. The influence of the bupivacaine regional anesthesia on the contractile activity of the uterus and the functional state of the fetus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 014;69(5-6):91–97. (In Russian).
3. Nazarova L.A., Konstantinova N.N., Tolibova G.Kh., Baziyan E.V., Morozov G.B. Contractile activity of the uterus of female rabbits at the end of pregnancy and the method of its registration. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;144(9):355–357. (In Russian).
4. Neymark M.I., Ivanova O.S. Comparative evaluation of neuroaxial methods of labor anesthesia. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(7):68–73. (In Russian). DOI: 10.18565/aig.2018.7.68-73.
5. Pervak V.A., Nazarova L.A., Konstantinova N.N., Baziyan E.V. Experimental model of epidural anesthesia in female rabbits. Scientific conference “Fundamental Science and Clinical Medicine”. Saint Petersburg; 2007: 86–87. (In Russian).
6. Yakovleva A.A. The effect of tramadol on uterine contractile activity and the functional state of the fetus (experimental study). MD dissertation. Saint Petersburg; 2019. (In Russian).
7. Abrão K.C., Francisco R.P., Miyadahira S., Cicarelli D.D. Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):41–47. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6.
8. Anim-Somuah M., Smyth R.M., Cyna A.M., Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;21(5):CD000331. DOI: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.
9. Budden A., Chen L.J.Y., Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD009701. DOI: 10.1002/14651858.CD009701.pub2.
10. Garcia-Lausin L., Perez-Botella M., Duran X., Mamblona-Vicente M.F., Gutierrez-Martin M.J., Gómez de Enterria-Cuesta E., Escuriet R. Relation between length of exposure to epidural analgesia during labour and birth mode. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2928. DOI: 10.3390/ijerph16162928.
11. Grant E.N., Tao W., Craig M., McIntire D., Leveno K. Neuraxial analgesia effects on labour progression: facts, fallacies, uncertainties and the future. *BJOG*. 2015;122(3):288–293. DOI: 10.1111/1471-0528.12966.
12. He F.Y., Wang S. Epidural analgesia for labor: effects on length of labor and maternal and neonatal outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):130–137. DOI: 10.26355/eurrev_202301_30863.
13. Lam K.K., Leung M.K.M., Irwin M.G. Labour analgesia: update and literature review. *Hong Kong Med J*. 2020;26(5):413–420. DOI: 10.12809/hkmj208632.
14. Lim G., Facco F.L., Nathan N., Waters J.H., Wong C.A., Eltzschig H.K. A Review of the Impact of obstetric anesthesia on maternal and neonatal outcomes. *Anesthesiology.* 2018;129(1):192–215. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002182.
15. Walter M.H., Abele H., Plappert C.F. he Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:742236. DOI: 10.3389/fendo.2021.742236.
16. Selin L., Wennerholm U.B., Jonsson M., Dencker A., Wallin G., Wiberg-Itzel E., Almström E., Petzold M., Berg M. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women Birth*. 2019;32(4):356–336. DOI: 10.1016/j.wombi.2018.09.002.
17. Simmons S.W., Taghizadeh N., Dennis A.T., Hughes D., Cyna A.M. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD00340. DOI: 10.1002/14651858.CD003401.pub3.
18. Sng B.L., Sia ATH. Maintenance of epidural labour analgesia: The old, the new and the future. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):15–22. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.002.
19. Sultan P., Murphy C., Halpern S., Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anesth*. 2013;60(9):840–854. DOI: 10.1007/s12630-013-9981-z.
20. Tesemma M.G., Sori D.A., Gemeda D.H. High dose and low dose oxytocin regimens as determinants of successful labor induction: a multicenter comparative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):232. DOI: 10.1186/s12884-020-02938-4.
21. Van de Velde M., Teunkens A., Hanssens M., Vandermeersch E, Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: A double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1153–1159. DOI: 10.1213/01.ANE.0000101980.34587.66.
22. Wong C.A. Epidural and spinal analgesia/Anesthesia for labor and vaginal delivery. In: Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. Chestnut D.H., ed. 2014.

ОБ АВТОРАХ

Наталия Григорьевна Павлова, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2886-4578; eLibrary SPIN: 5872-3651; e-mail: ngp05@yandex.ru

* **Елена Владимировна Базиян**, мл. научн. сотрудник, НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID: 0000-0001-7837-3315; eLibrary SPIN: 2232-9914; e-mail: waz2107gen@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Natalia G. Pavlova, MD, PhD, Dr Sci (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2886-4578; eLibrary SPIN: 5872-3651; e-mail: ngp05@yandex.ru

* **Elena V. Baziian**, Junior Researcher, Research Institute of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking, Federal State Budgetary Institution, Federal Scientific Center for Clinical and Biomedical Research, Federal Medical and Biological Agency of Russia; address: 9 Professora Popova str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-7837-3315; eLibrary SPIN: 2232-9914; e-mail: waz2107gen@yandex.ru

https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004 УДК 616.33/.34+579.3+616.98-083

Изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов реанимационных отделений: обзор литературы

И.А. Лисица[1], Ю.С. Александрович[1], А.Н. Завьялова[1], И.В. Александрович[2], О.В. Лисовский[1], П.Д. Игнатьева[1], М.Н. Качалова[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Санкт-Петербургское государственное бюджетное стационарное учреждение социального обслуживания населения «Дом социального обслуживания “Вместе”», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) изменяет адаптационные механизмы пациента, что влияет на его микробиом. Важными триггерами нарушения микробиома являются тяжесть состояния пациента, отсутствие перорального питания и/или проведение искусственного питания, а также длительность пребывания в ОРИТ. Дисбиоз кишечника с развитием патобионтов повышает риск развития осложнений и исход заболевания. Обзор базируется на научных статьях, описывающих изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов, госпитализированных в отделения ОРИТ. Проанализированы основные изменения микробиома, происходящие в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Изменения кишечного микробиома ротовой полости выявлены у пациентов с первых суток нахождения в ОРИТ с увеличением микробной обсемененности и выделением в налете возбудителей внутрибольничных инфекций. Установлена прямая связь между длительностью пребывания пациента в ОРИТ и глубиной изменений микробиома с развитием доминирования патобионтов вне зависимости от возраста и профиля патологии пациентов. Установленным фактором риска развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода является снижение разнообразия *Firmicutes* и соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Определено влияние нарушений функциональной активности микробиома кишечника и метаболизма отдельных видов бактерий на тяжесть и прогноз заболевания. Описаны факторы, влияющие на изменение микробиоты новорожденных, и клиническое значение этих факторов. Показано положительное влияние пре-, про-, синбиотиков, фекальной трансплантации на коррекцию нарушений микробиома. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, диагностируют выраженные изменения микробиома ЖКТ, при этом прослеживается зависимость между тяжестью состояния, снижением бактериального разнообразия, повышением рисков развития полиорганной недостаточности и внутрибольничного инфицирования. Наибольшее клиническое значение в прогнозировании летального исхода имеет истощение численности *Firmicutes* и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Изучение изменений микробиома может быть полезным в ранней диагностике внутрибольничного инфицирования у пациентов в критическом состоянии и прогнозировании риска неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, микробиом, отделения интенсивной терапии

Для цитирования:
Лисица И.А., Александрович Ю.С., Завьялова А.Н., Александрович И.В., Лисовский О.В., Игнатьева П.Д., Качалова М.Н. Изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов реанимационных отделений: обзор литературы. *Педиатр*. 2025;16(3):32–44. https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004

Рукопись получена: 01.07.2025 **Рукопись одобрена: 15.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004 UDC 616.33/.34+579.3+616.98-083

Gastrointestinal tract microbiome changes in intensive care units patients: review

Ivan A. Lisitsa[1], Yurii S. Aleksandrovich[1], Anna N. Zavyalova[1], Irina V. Aleksandrovich[2], Oleg V. Lisowskii[1], Polina D. Ignatova[1], Maria N. Kachalova[3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
[3] Saint Petersburg State Budgetary Inpatient Institution of Social Services for the Population, the "House of Social Services "Vmeste"", Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hospitalization in the intensive care unit (ICU) changes the adaptive mechanisms of the patient, which affects his microbiome. Important triggers of microbiome disorders are the severity of the patient's condition, the lack of oral nutrition and/or artificial nutrition, as well as the duration of stay in the ICU. Intestinal dysbiosis with the development of pathobionts increases the risk of complications and the outcome of the disease. The review includes articles describing changes in the microbiome of the gastrointestinal tract in patients hospitalized in ICU departments. The main changes in the microbiome occurring in different parts of the gastrointestinal tract in patients hospitalized in the ICU are analyzed. Changes in the intestinal microbiome of the oral cavity were detected in patients from the first day of stay in the ICU with an increase in microbial contamination and the release of pathogens of nosocomial infections in the plaque. A direct relationship has been established between the duration of the patient's stay in the ICU and the depth of changes in the microbiome with the development of pathobiont dominance, regardless of the age and pathology profile of patients. An established risk factor for the development of complications and the onset of an unfavorable outcome is a decrease in the diversity of *Firmicutes* and the ratio of *Firmicutes* and *Bacteroidetes*. The influence of disorders of the functional activity of the intestinal microbiome and metabolism of certain bacterial species on the severity and prognosis of the disease has been determined. The factors influencing changes in the microbiota of newborns and their clinical significance are described. The positive effect of pre-, pro-, synbiotics, and fecal transplantation on the correction of microbiome disorders has been shown. In patients hospitalized in the ICU, pronounced changes in the gastrointestinal microbiome are diagnosed, while there is a relationship between the severity of the condition and a decrease in bacterial diversity and an increased risk of developing multiple organ failure and nosocomial infection. The greatest clinical significance in predicting a fatal outcome is the depletion of Firmicutes and a decrease in the ratio of Firmicutes/Bacteroidetes. The study of changes in the microbiome can be useful in the early diagnosis of nosocomial infection in critically ill patients and in predicting the risk of outcome.

Keywords: microbiome, gastrointestinal tract, intensive care units

To cite this article
Lisitsa I.A., Aleksandrovich Yu.S., Zavyalova A.N., Aleksandrovich I.V., Lisowskii O.V., Ignatova P.D., Kachalova M.N. Gastrointestinal tract microbiome changes in intensive care units patients: review. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):32–44. https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004

Submitted: 01.07.2025 **Accepted: 15.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2587-6252 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Госпитализация пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) изменяет адаптационные механизмы, прямо или косвенно влияет на микробиом. Развитие любых критических состояний приводит к значительным изменениям микробиоты всех систем органов [1, 2, 10, 15, 19]. Сложные взаимодействия внутрикишечной микробной флоры и человека оказывают существенное влияние на здоровье пациента. Отсутствие возможности обычного питания у пациентов в ОРИТ изменяет микрофлору полости рта вне зависимости от качества мероприятий общего и специального ухода [10]. Искусственное питание через зонд или гастростому изменяет микробный спектр на протяжении всего пищеварительного тракта [4, 6–10, 15, 38].

Для кишечной микрофлоры изучены оси взаимодействия «микробиота–легкие», «микробиота–мозг», «микробиота–мышцы», «микробиота–почки» и др. [5, 15–17, 20, 26]. Роль кишечной микробиоты как модулятора заболеваний особенно важна для пациентов в критическом состоянии. Слизистая оболочка пищеварительного тракта — это граница между внешней средой и организмом. Доказано, что в кишечнике, помимо потока пищевых веществ, наблюдаются массивные стимулы и сигналы от микробиоты; а также определены пути взаимодействия ее представителей с питательными веществами и между собой. Известно, что рост патогенной микрофлоры в кишечнике влияет на риск развития осложнений и исходы заболеваний. До настоящего времени недостаточно исследованы взаимосвязи между микробиомом и тяжестью состояния пациентов ОРИТ, а также механизмы влияния на микробиом путем изменения диеты и терапевтических стратегий, применяющихся в отделениях интенсивной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Проведен анализ современной научной литературы по проблеме изменения микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов различного возраста, госпитализированных в ОРИТ.

Бóльшая часть публикаций посвящена изменению микробиома кишечника у пациентов в критическом состоянии, и только одно исследование — изменению микробного разнообразия зубного налета. Идентификация возбудителей заболеваний, особенно при трудностях диагностики культуральным методом, существенно возрастает при использовании метода секвенирования 16S rRNA (рРНК) и его модификаций [33, 51, 56]. Несмотря на трудности дифференцировки некоторых близкородственных видов внутри одного типа прокариот при выраженной внутригеномной гетерогенности, метод используется для определения таксономического профиля бактерий [32, 39, 47].

МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Большинство пациентов ОРИТ получают энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому, соответственно при этом отсутствует очищающее действие пищи на ротовую полость. В первые сутки после поступления в ОРИТ количество микробиоты в ротовой полости составляет $4{,}40\times10^5$ КОЕ/мл с тенденцией к увеличению до $3{,}44\times10^6$ КОЕ/мл к концу первой недели [50]. В 26% проб пациентов обнаруживаются возбудители, относящиеся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Таким образом, достоверное увеличение микробной обсемененности зубного налета и выделение в налете возбудителей ИСМП является фактором риска развития осложнений [50].

Исследование микробиома (16S рРНК) ротовой полости у гастростомированных пациентов выявило заселение патогенами уже в ранние сроки отказа от питания через рот, а также существенные различия с таковым у здоровых добровольцев [6, 8, 10, 13, 15, 38].

Большинство исследований посвящено просветной микрофлоре кишечника, срокам редукции ее биоразнообразия, а также возможности использования изменения индекса Шеннона и соотношения долей микробиома для построения прогностических моделей выживания.

ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Многочисленные исследования направлены на изучение изменения соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (далее — соотношения *F/B*) у пациентов в критических состояниях, что обусловлено ролью этих типов бактерий в деятельности ЖКТ. В то время как *Firmicutes* превращают молочную кислоту в масляную, которая индуцирует образование муцина, *Bacteroidetes* превращают молочную кислоту в другие жирные кислоты с короткой цепью (уксусную, муравьиную, пропионовую), которые могут негативно влиять на микробиом кишечника [15, 18]. Доказана возможность использования в качестве биологического материала не только кала (просветной микрофлоры), но и ректальных мазков (пристеночной микрофлоры) для оценки микробиоты кишечника у пациентов в критических состояниях [15, 23].

Микробиом кишечника изменяется в течение нескольких часов после поступления пациентов в ОРИТ [63]. Трансформация микробного пула обусловлена нарушением питания и нормального кишечного транзита (развитием констипации/диареи), применением антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы, морфина, локальными или системными воспалительными изменениями в стенке кишечника, нарушением перфузии кишечного эпителия [63]. Установлена прямая связь выраженного дисбаланса микробиоты *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (снижения соотношения *F/B*) в развитии инфекционных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности [45].

На основании динамического исследования пациентов, госпитализированных в ОРИТ, выявлено статистически значимое снижение численности *Firmicutes*, а также снижение соотношения *F/B*. Кроме того, имеет место отрицательная корреляция между тяжестью состояния пациента (в баллах шкалы APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и соотношением *F/B* [32].

У длительно находящихся в критическом состоянии пациентов отмечались выраженные изменения в видовом

составе кишечной микробиоты. При кратковременном пребывании в ОРИТ микробиом восстанавливался вскоре после выписки пациента [22].

Снижение микробного разнообразия кишечника у двух третей пациентов ОРИТ, сопровождавшееся отсутствием или потерей кишечных комменсалов, развивается у пациентов к 5-м суткам пребывания в стационаре [48]. У 75% пациентов при этом зафиксированы эпизоды доминирования условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике (*E. faecium, Kl. pneumoniae, E. cloacae, E. coli, Kl. oxytoca, P. mirabilis, Candida albicans*) с признаками внутрибольничного инфицирования. Установлено отрицательное влияние меропенема на микробное разнообразие кишечника при отсутствии статистически значимых изменений в случаях использования пиперациллина/тазобактама. У некоторых пациентов возрастала относительная численность *Methanobrevibacter smithii*, являющегося кишечным комменсалом. Не обнаружено значимых корреляций между консистенцией стула, микробным разнообразием, оценкой по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [48]. Таким образом, длительное пребывание пациента в ОРИТ уменьшает микробное разнообразие и снижает доминирование условно-патогенной флоры в микробиоме кишечника у большинства пациентов в критическом состоянии.

Подобные выводы получены и другими авторами. При исследовании микробиома из трех биотопов (фекалий, ротовой полости и кожи) установлено значительное снижение филогенетического разнообразия бактерий к 10-м суткам после госпитализации в ОРИТ [43]. При этом образцы кала и мазки из полости рта, взятые при поступлении пациента, более похожи друг на друга, чем на образцы, полученные при его выписке, что свидетельствует о прямом влиянии длительности пребывания пациента в ОРИТ и связанного с этим нарушения привычного образа жизни на состав микробиома.

Изменения фекальной микробиоты характерны для взрослых пациентов различного профиля.

В течение 72 часов у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями развиваются изменения филогенетического состава кишечного микробиома и относительной численности таксонов с истощением численности *Bacteroidales*, *Fusobacteriales* и *Verrucomicrobiales* при нарастании численности *Clostridiales* и *Enterococcus.* Это является фактором риска развития вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности. Таким образом, для пациентов с тяжелой травмой характерно снижение непатогенных микроорганизмов и нарастание количества условно-патогенных, что может увеличивать риск неблагоприятного исхода [36].

У пациентов кардиохирургического профиля в послеоперационном периоде отмечается значительное изменение бактериального разнообразия (индекса Шеннона). В частности, уменьшается численность строго анаэробных кишечных бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium, Anaerostipes, Blautia* и *Roseburia*) и нарастает численность патобионтов (*Enterococcus, Eggerthella, Peptococcus, Rothia*), в том числе разрушающих муцин *Akkermansia, Bifidobacterium* и *Methanobrevibacter* [21]. К моменту выписки из стационара бактериальное разнообразие у пациентов восстанавливается [44].

Длительное пребывание в ОРИТ пациентов с острой неврологической патологией у них снижалось α-разнообразие *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. При этом установлена прямая положительная связь между *Enterobacteriaceae* и показателями модифицированной шкалы Рэнкина при выписке и между появлением колоний *Christensenellaceae* и *Erysipelotrichaceae* и высоким риском смерти [60, 61].

Таким образом, изменения микробиома кишечника происходят в первые сутки после госпитализации и усугубляются в течение всего времени пребывания пациента в ОРИТ. При кратковременном пребывании в ОРИТ биоразнообразие кишечной флоры быстро восстанавливается. Наблюдается прямая связь между глубиной изменений микробиома и летальностью. Быстрое изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты может влиять на исход тяжелого соматического, травматического заболевания и течение послеоперационного периода [22, 36, 44]. Установлена связь длительности госпитализации с низким бактериальным разнообразием, выявленным в предоперационном периоде. Изменения α-разнообразия в период госпитализации, по мнению авторов, влияют на 180-дневную смертность пациентов [60].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Проанализирована динамика изменения микробного пейзажа пациентов с различными заболеваниями в течение двух недель госпитализации в ОРИТ. Увеличение процентного соотношения *Bacteroidetes*/*Firmicutes* более 10 связано с повышенной летальностью [42, 45]. В то же время у пациентов с сепсисом, несмотря на снижение бактериального разнообразия, не выявлено связи между разнообразием микробиоты, соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* или соотношением грамположительных/грамотрицательных бактерий и показателями осложнений и выживаемости [37, 40].

Доказана прогностическая значимость дисбиоза кишечной флоры у пациентов в критическом состоянии в прогнозировании внутрибольничной смертности. Установлена прямая связь снижения разнообразия *Bifidobacterium* и повышения риска внутрибольничной смерти [57]. Кроме того, вероятность риска летального исхода, основанная на сочетании концентрации бифидобактерий и баллов шкалы SOFA, была больше вероятности, рассчитанной только по шкале SOFA или количеству бактерий [1, 57]. Доказана связь доминирования *Enterococcus* в микробиоме кишечника с развитием полиорганной недостаточности и неблагоприятных клинических исходов [32, 37].

Снижение α-разнообразия микробиоты ректальных мазков, полученных у пациентов ОРИТ, имеет обратную корреляцию с плазменной концентрацией интерлейкина-6 (IL-6), C-C motif ligand-2 (CCL-2) и фактора некроза опухоли (TNF), что свидетельствует о возможности прогнозирования рисков развития осложнений [23].

Таким образом, нарушение микробиома может играть роль в стратификации риска и ранней диагностике инфекций в ОРИТ, коррелирует с различными инфекционными и воспалительными заболеваниями и часто встречается у пациентов в критическом состоянии. Установлена связь летального исхода с нарастанием *Bacteroidetes* и снижением *Firmicutes*, играющих важную роль в метаболизме.

ЭНТЕРОТИПЫ, ИЛИ ПОПЫТКИ КЛАССИФИКАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА ПАЦИЕНТОВ ОРИТ

Важное значение имеют исследования, направленные на попытки классификации дисбиоза у пациентов в критическом состоянии, госпитализированных в ОРИТ. При определении связи между кишечным микробиомом, клиническими (SOFA, APACHE II) и лабораторными (по концентрации сывороточного лактата) данными у пациентов с сепсисом выделено два энтеротипа, значительно различавшихся по таксономическому распределению [42]. Пациенты с меньшим видовым разнообразием микрофлоры (*Bacteroidetes, Parabacteroides* и *Enterobacteriaceae*) отнесены к первому энтеротипу, для которого характерны более высокие показатели по шкале APACHE II, а также концентрация лактата сыворотки [42]. Соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было больше 10 у пациентов с таким энтеротипом коррелировало с более высоким уровнем внутрибольничной смертности, что может быть маркером развития критического состояния. При преобладании *Enterococcus, Vagococcus* и *Lactobacillus* в структуре микробиоты устанавливают второй энтеротип. При нарастании количества колоний энтерококков у пациентов ОРИТ, отнесенных ко второму энтеротипу, наблюдается меньшая частота развития септического шока [34]. Таким образом, ОРИТ-энтеротипы могут служить самостоятельными клиническими маркерами для характеристики микробиоты кишечника пациента в реанимационном отделении и индикаторами тяжести заболевания.

ДЕКОНТАМИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТА ОРИТ — ВСЕГДА ЛИ ЭТО БЛАГО?

В отсутствие привычного для пациента питания доля условно-патогенной флоры в кишечнике возрастает, что может вызывать инфекционные осложнения во время его пребывания в ОРИТ. Для подавления колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами в некоторых странах используется профилактический режим антибиотикотерапии (селективная деконтаминация пищеварительного тракта — СДПТ), что улучшает клинические исходы у пациентов в ОРИТ [25]. При этом длительная и массивная антибактериальная терапия может усугубить изменения микробиома пациента. Выбор противомикробного препарата, продолжительность, дозировка и путь введения влияют на микробиом [53].

Доказано, что применение схем СДПТ приводит к быстрой потере биоразнообразия в первые дни пребывания пациентов в ОРИТ при сохранении стабильного соотношения у здоровых людей [25]. При этом у пациентов ОРИТ (16S рРНК) отмечается более высокое содержание *Bacteroidetes* и *Bacillus* и меньшее *Clostridium* IV и XIVa кластеров, а также анаэробных грамположительных бутиратпродуцирующих бактерий и снижение *E. coli*, что свидетельствует о реколонизации кишечного тракта колибациллярной флорой и другими аэробными грамотрицательными бактериями [25]. Таким образом, превентивная деконтаминация кишечной флоры не всегда способствует выздоровлению пациента ОРИТ.

Негативные последствия для кишечного микробиома при проведении антибактериальной терапии особенно важны у пациентов в критическом состоянии. При снижении α-разнообразия микробиоты, нарастании дисбаланса (соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) более 8 или менее 1/8 в течение первой недели госпитализации пациентов в ОРИТ связано с более высокой летальностью (соотношение шансов: 5,54, 95% ДИ: 1,39–22,18, p=0,015) [46].

У пациентов в критическом состоянии на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с доминированием *Enterobacteriaceae* spp. раннее использование внутривенных антианаэробных антибактериальных препаратов связано со снижением выживаемости без ВАП и без инфекционных осложнений, повышением летальности [27]. Таким образом, установлена связь раннего использования антианаэробных антибактериальных препаратов с повышенной смертностью.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ В ОРИТ

В связи с анатомо-физиологическими и функциональными особенностями рассмотрены изменения в микробиоме кишечника пациентов педиатрического профиля. Известно, что развитие микрофлоры ЖКТ значительно влияет на здоровье младенцев и послеродовые физиологические изменения, в том числе в связи с различиями микробиома доношенных и недоношенных детей [1, 2, 14]. В то время как у здоровых доношенных преобладают грамположительные кокки, *Enterobacteriaceae* и *Bifidobacteriaceae c* последовательным переходом в динамике к доминированию бифидобактерий, у недоношенных детей в ОРИТ сразу после рождения отмечается обилие стафилококков, а колонизация бифидобактерий задерживается [55]. У детей с доминирующей бифидофлорой отмечены более высокие концентрации ацетата, короткоцепочечных жирных кислот и более низкий pH.

При влиянии стрессорных факторов на новорожденных, в том числе недоношенных с очень низкой массой тела, изменяется структура микробиоты кишечника. Стрессовое воздействие на новорожденных ОРИТ в течение 1–2 дней значительно влияет на *Proteus* и *Veillonella*. Для динамики формирования колоний *Proteus, Citrobacter* и *C. perfringens* значимым является использование антибактериальных препаратов, при этом для колоний *Proteus* выявлены и половые различия пациентов [30]. Таким образом, стрессовые факторы в периоде новорожденности оказывают существенное влияние на развивающийся микробиом кишечника. Кроме того, в группе недоношенных выявлена панель

аминокислотных метаболитов и промежуточных звеньев центрального метаболизма, достоверно коррелирующих с относительным обилием восьми видов бактерий [30]. Факторы раннего возраста (срок гестации, масса тела при рождении) и время пребывания в ОРИТ оказывают устойчивое влияние на динамику микробного состава кишечника и метаболизм новорожденных и грудных детей [62].

Антибактериальные препараты, назначенные при рождении, изменяют количественный и качественный состав микробиома, при этом более поздние курсы противомикробной терапии не приводят к глубоким изменениям. Установлена прямая положительная связь антибактериальной терапии, проводимой у детей с рождения, и снижения биосинтеза фолиевой кислоты, особенно при снижении количества *Bifidobacterium breve* и *E. coli*. Одновременно с этим у таких детей возрастает количество *Klebsiella* и *Bacteroides,* приводящее к увеличению метаболизма глицеролипидов, биосинтеза жирных кислот и гликолиза [24]. Таким образом, использование антибактериальных препаратов влияет на формирование и изменение микробиома кишечника новорожденных.

Применение полного парентерального питания (ППП) отрицательно влияет на кишечный микробиом детей. К 4-й неделе значимо снижается фекальное α-разнообразие у пациентов на ППП в отличие от получающих энтеральное питание [31]. У пациентов, получающих ППП, выявлена низкая численность *Bacteroides* и *Bifidobacterium* и высокая численность *Akkermansia muciniphila* в течение всех недель. При этом отмечается снижение численности *Bacteroidetes* и повышение численности *Verrucomicrobia* у пациентов на ППП с тенденцией к увеличению отличий от пациентов контрольной группы [31]. Авторы не исключают влияния ППП у детей на формирование неблагоприятных исходов.

Таким образом, триггерами изменений микробиома у детей в ОРИТ являются ранний срок гестации, низкая масса тела при рождении, полное отсутствие энтерального (грудного) питания и ранний курс антибактериальной терапии (до физиологического заселения кишечника микрофлорой). Общие закономерности и межиндивидуальные различия динамики развития кишечного микробиома являются шагом к контролю рисков заболеваний у недоношенных детей.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ЕГО МЕТАБОЛИТЫ

Изменения микробиома кишечника можно определять не только культуральными или генетическими методами, но и косвенно, по уровню метаболитов в биологических жидкостях. Метаболиты бактерий или биологически активные вещества можно определить как в кале, так и в моче, что может быть использовано в качестве маркера благополучия/неблагополучия кишечного микробиома. Фактором благополучия в кишечнике будет наличие в моче или кале короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Выявлены устойчивые различия в глобальных метаболических профилях образцов мочи (1Н-ЯМР), взятых у пациентов ОРИТ в критическом состоянии и у здоровых детей, в том числе снижение экскреции с мочой гиппурата, сульфата 4-крезола и формиата. Эти изменения указывают на различия и в эндогенных метаболитах, и в метаболитах кишечного микробиома [58]. У таких детей диагностируют различия между общими метаболическими профилями, в том числе снижение экскреции КЦЖК (включая бутират, пропионат и ацетат) с калом. Бутират кала коррелировал с количеством дней без интенсивной терапии через 30 дней, в то время как формиат мочи обратно коррелировал с потребностью в вазопрессорной поддержке [58]. Таким образом, выявлена прямая связь нарушения функциональной активности микробиома кишечника и нарастания органной недостаточности у тяжелобольного ребенка, что может увеличивать риск неблагоприятного исхода.

У пациентов педиатрических ОРИТ, которым проводилась антибактериальная терапия, выявлено снижение анаэробных сообществ на фоне общего снижения α-биоразнообразия кишечной микробиоты [35]. При этом потеря анаэробной микробиоты прямо коррелирует с избыточным ростом аэробных патобионтов и соответствующих им бактериофагов, а также с абсолютным обогащением условно-патогенными дрожжами, способными вызывать инвазивные заболевания. Увеличение соотношения грибковых и бактериальных колоний ассоциируется с выраженным истощением КЦЖК с сильной корреляцией по концентрации пропионата ($p < 0{,}0001$) [35]. Таким образом, у пациентов в критическом состоянии на фоне антибактериальной терапии значительно повышается риск развития оппортунистических инвазивных микозов не только в связи со снижением биоразнообразия кишечной микробиоты, но и в связи с изменением функций остальных бактериальных сообществ. Снижение продукции КЦЖК может длительное время иметь негативные последствия, в том числе способствовать развитию дисфагии у пациентов ОРИТ [4, 11, 12].

У пациентов с диагностированными нейроинфекциями при оценке КЦЖК, полученных при экстракции из образцов фекалий, выявлено снижение *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*. У таких пациентов отношение альбумина ликвора к сывороточному альбумину положительно коррелировало с α-разнообразием, но отрицательно — с концентрацией бутирата в образцах кала. У пациентов с энцефалитом диагностировалось повышение концентрации ацетата, пропионата и бутирата кала [60]. Этим подтверждается возможная прямая связь между степенью изменения кишечного микробиома и тяжестью повреждения головного мозга, т.е. подтверждается функционирование оси микробиоты «кишечник–мозг» [20].

Таким образом, продемонстрирована сложность транскрипционных изменений после нарушения кишечного микробиома. Определение профиля бактериальных метаболитов в образцах кала и мочи клинически может помочь в диагностике и лечении дисбиоза кишечника у пациентов в критическом состоянии. Использование анаэробных бактерий, а также КЦЖК для уменьшения размножения грибов после воздействия антибактериальных средств может положительно влиять на клинический исход у пациентов, находящихся в ОРИТ.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОМА

Растущий интерес к развитию микробного дисбиоза при критических состояниях пациентов на фоне изменений антибактериальных стратегий ставит вопросы о терапевтическом потенциале модификации микробиома с помощью пробиотиков [15]. В качестве потенциальных терапевтических стратегий, рекомендованных к использованию у пациентов ОРИТ с нарушениями микробиоты, рассматривают использование про-, пре- и синбиотиков, а также трансплантацию фекальной микробиоты, что в совокупности может привести не только к сохранению целостности микробиоты кишечника, но и восстановлению гомеостаза [3, 15, 41, 59, 63].

Применение синбиотиков (*Bifidobacterium breve* штамма *Yakult, Lactobacillus casei* штамма *Shirota* и галактоолигосахаридов) в течение 3 дней с момента поступления у «септических» пациентов, находившихся в ОРИТ на ИВЛ, привело к снижению частоты энтерита, ВАП. При этом значимых различий выживаемости между пациентами, получавшими синбиотики и не получавшими их, не выявлено. Таким образом, установлена положительная связь применения синбиотиков в модуляции кишечной микробиоты, профилактике энтеритов и ВАП у пациентов с сепсисом [54].

Исследования влияния пищевых волокон у гемодинамически стабильных пациентов ОРИТ, получавших энтеральное питание через назогастральный зонд и имевших желудочно-кишечные симптомы (вздутие живота, диарею, рвоту, констипацию, большой остаточный объем пищи в желудке), на состояние кишечной микробиоты, продолжительность пребывания в ОРИТ и время наступления летального исхода оценено в 8 исследованиях. Диарея и запоры встречались значительно реже в группе детей, получавших клетчатку [18, 49]. Использование растворимой клетчатки у всех гемодинамически стабильных пациентов в критическом состоянии признано безопасным и полезным для уменьшения желудочно-кишечных симптомов, в основном диареи [18, 49].

В 14 исследованиях из 15 проведенных не доказано положительного влияния использования пре-, про- и синбиотиков на переносимость энтерального питания и продолжительность пребывания в больнице и ОРИТ [52]. Применение опиоидных обезболивающих может влиять на частоту нарушений моторики ЖКТ у пациентов в критических состояниях без прямого влияния на микробиом [28]. Дополнительных исследований требуют определение роли дисфункции кишечника и нарушений микробиома как маркеров тяжести заболевания или продолжительности критического состояния и наступления летального исхода. Трудности в определении возможных взаимосвязей возникают в связи с отсутствием согласованного метода идентификации и количественной оценки нарушений соотношения долей микробиных филов. Изученные биомаркеры (белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике, цитруллин) являются многообещающими, но требуют дальнейшего изучения [29].

Критические состояния пациентов приводят к нарушению барьерной функции кишечника и влияют на развитие и тяжесть полиорганной недостаточности. У больных с сепсисом или с острым респираторным дистресс-синдромом состав микробиоты кишечника существенно нарушен, что приводит к развитию дисбиоза кишечника. Необходим поиск потенциальных стратегий в поддержании нормальной микробиоты, дополненных современными терапевтическими средствами (применением пре-, про- и синбиотиков; трансплантацией фекальной микробиоты) [43].

Таким образом, судя по литературным данным, у пациентов ОРИТ имеют место выраженные изменения микробиома ЖКТ, при этом увеличение длительности госпитализации приводит к существенным изменениям микробных сообществ с преобладанием патобионтов. Низкое бактериальное разнообразие ЖКТ у пациентов в критическом состоянии сопровождается повышенным риском развития полиорганной недостаточности и внутрибольничного инфицирования. Факторами риска изменений микробиома у детей в ОРИТ являются малый срок гестации, низкая масса тела при рождении, полное отсутствие энтерального (грудного) питания и ранний курс антибактериальной терапии. Наибольшее клиническое значение в прогнозировании летального исхода имеет истощение *Firmicutes* и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Изучение качественного и количественного изменения микробиома ЖКТ, а также метаболитов бактерий позволит своевременно диагностировать внутрибольничное инфицирование и прогнозировать исход лечения пациентов ОРИТ. Для восстановления микробиоты кишечника у пациентов в критическом состоянии необходимо использовать современные терапевтические средства (пре-, про-, синбиотики, фекальную трансплантацию), ограничивать практику раннего использования антианаэробных антибактериальных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю. и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Ахмедов В.А., Кашева К.А., Гаус О.В. Микробиота кишечника и критические состояния. *Медицинский алфавит*. 2020;(37):16–20. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20.
3. Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Перспективы микробиота-ориентированной терапии в нейрореабилитологии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(1):79–85. DOI: 10.36425/rehab19432.
4. Гостимский А.В., Гавщук М.В., Завьялова А.Н., Барсукова И.М., Найденов А.А., Карпатский И.В., Петросян А.А., Лисовский О.В. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(2):3–10.
5. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Игнатова П.Д. Ось «микробиота–мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):60–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
6. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кузнецова Ю.В. и др. База данных «Секвенирование 16SrRNK микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста». Заявка № 2023620378 от 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.2023.
7. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Орел В.И. и др. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата. *Педиатр.* 2023;14(2);93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104.
8. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Давлетова Л.А. и др. Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому. *Forcipe*. 2022;5(S2):285–286.
9. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и др. Микробиом ротовой полости у пациентов, питающихся через гастростому. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2023;87(2):68–76. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68.
10. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и др. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд. *Педиатр*. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
11. Лисица И.А., Александрович Ю.С., Завьялова А.Н. и др. Дисфагия у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(6):97–105. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-97-105.
12. Лисица И.А., Завьялова А.Н., Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(3):5–18. DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001
13. Марковская И.Н. Микробиом ребенка первого года жизни, длительно находящегося в условиях ОРИТ, по данным секвенирования 16S rRNA. Тезисы X общеросс. конф. с междунар. участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия». 2022:16–17.
14. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. и др. Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. *Педиатр*. 2014;5(3):22–29. DOI: 10.17816/PED5322-29.
15. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
16. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В. и др. Ось «легкие–кишечник» и COVID- инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91–96. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
17. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П., Хавкин А.И. Ось «кишечная микробиота–почки». Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(4):68–77. DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
18. Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Влияние нутриентов на микробиоту кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(1):66–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75.
19. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96–119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
20. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось «кишечник–мозг» и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–51.
21. Aardema H., Lisotto P., Kurilshikov A. et al. Marked changes in gut microbiota in cardio-surgical intensive care patients: a longitudinal cohort study. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020;9:467. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00467.
22. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
23. Bansal S., Nguyen J.P., Leligdowicz A. et al. Rectal and naris swabs: practical and informative samples for analyzing the microbiota of critically ill patients. *mSphere*. 2018;3(3):e00219-18. DOI: 10.1128/mSphere.00219-18.
24. Bender J.M., Li F., Purswani H. et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
25. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S. et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z.
26. Caldarelli M., Franza L., Rio P. et al. Gut-kidney-heart: a novel trilogy. *Biomedicines*. 2023;11(11):3063. DOI: 10.3390/biomedicines11113063.
27. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G. et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200910. DOI: 10.1183/13993003.00910-2022.

28. Chapple L.A., Deane A. From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):118–123. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000487.

29. Chapple L.S., Plummer M.P., Chapman M.J. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):141–146. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000813.

30. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. DOI: 10.1002/dev.21826.

31. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V. et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.

32. Elfiky S.A., Mahmoud Ahmed S., Elmenshawy A.M. et al. Study of the gut microbiome as a novel target for prevention of hospital-associated infections in intensive care unit patients. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):76–85. DOI: 10.4266/acc.2022.01116.

33. Fida M., Wolf M.J., Hamdi A. et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1165–1172. DOI: 10.1093/cid/ciab349.

34. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.

35. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative Transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems*. 2021;6(2):e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.

36. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A. et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.

37. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S. et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0.

38. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Dudurich V.V. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. World of Microbiome. Vienna: Kenes group; 2022: 104.

39. Lamoureux C., Surgers L., Fihman V. et al. Prospective comparison between shotgun metagenomics and sanger sequencing of the 16S rRNA gene for the etiological diagnosis of infections. *Front Microbiol*. 2022;13:761873. DOI: 10.3389/fmicb.2022.761873.

40. Lankelma J.M., van Vught L.A., Belzer C. et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59-68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.

41. Limketkai B.N., Hendler S., Ting P.S. et al. Fecal microbiota transplantation for the critically ill patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):73–79. DOI: 10.1002/ncp.10228.

42. Liu W., Cheng M., Li J. et al. Classification of the gut microbiota of patients in intensive care units during development of sepsis and septic shock. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020;18(6):696–707. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.011.

43. McDonald D., Ackermann G., Khailova L. et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4):e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.

44. Mustansir Dawoodbhoy F., Patel B.K., Patel K. et al. Gut microbiota dysbiosis as a target for improved post-surgical outcomes and improved patient care: a review of current literature. *Shock*. 2021;55(4):441–454. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001654.

45. Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.

46. Ojima M., Shimizu K., Motooka D. et al. Gut dysbiosis associated with antibiotics and disease severity and its relation to mortality in critically ill patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2420–2432. DOI: 10.1007/s10620-021-07000-7.

47. Paul B. Concatenated 16S rRNA sequence analysis improves bacterial taxonomy. *F1000Res*. 2023;11:1530. DOI: 10.12688/f1000research.128320.3.

48. Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genom*. 2019;5(9):e000293. DOI: 10.1099/mgen.0.000293.

49. Reis A.M.D., Fruchtenicht A.V., Loss S.H. et al. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358–365. DOI: 10.5935/0103-507X.20180050.

50. Sachdev M., Ready D., Brealey D. et al. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):R189. DOI: 10.1186/cc12878.

51. Sanschagrin S., Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*. 2014;90:51709. DOI: 10.3791/51709.

52. Seifi N., Jafarzadeh Esfahani A., Sedaghat A. et al. Effect of gut microbiota modulation on feeding tolerance of enterally fed critically ill adult patients: a systematic review. *Syst Rev*. 2021;10(1):95. DOI: 10.1186/s13643-021-01633-5.

53. de Sire A., de Sire R., Curci C. et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: the gut-bone axis. *Cells*. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/cells11040743.

54. Shimizu K., Yamada T., Ogura H. et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.

55. Tauchi H., Yahagi K., Yamauchi T. et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Benef Microbes*. 2019;10(6):641–651. DOI: 10.3920/BM2019.0003.

56. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol*. 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.

57. Wei R., Chen X., Hu L. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota in critically ill patients and risk of in-hospital mortality. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1548–1557.

58. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-compartment profiling of bacterial and host metabolites identifies intestinal dysbiosis and its functional consequences in the critically ill child. *Crit Care Med*. 2019;47(9):e727–e734. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.

59. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321.
60. Xu R., Tan C., He Y. et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in encephalitis: a chinese pilot study. *Front Immunol*. 2020;11:1994. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01994.
61. Xu R., Tan C., Zhu J. et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit Care*. 2019;23(1):195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.
62. Yap P.S.X., Chong C.W., Ahmad Kamar A. et al. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. *Sci Rep*. 2021;11(1):1353. DOI: 10.1038/s41598-020-80278-1.
63. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D. et al. Microbiome in critical illness: an unconventional and unknown ally. *Curr Med Chem*. 2021;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pavlovskaya E.Yu., Pshenisnov K.V., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Akimenko T.I., Zemlyanoy D.A. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.*. 2022;19(2):56–63. (In Russian). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Ahmedov V.A., Kasheva K.A., Gaus O.V. Intestinal microbiota and critical conditions] *Medical alphabet*. 2020;(37):16-20. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20.
3. Beloborodova N.V., Chernevskaja E.A. Prospects for Microbiota-Oriented Therapy in Neurorehabilitology] *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2020;2(1):79–85. (In Russian). DOI: 10.36425/rehab19432.
4. Gostimskij A.V., Gavshchuk M.V., Zav'yalova A.N., Barsukova I.M., Najdenov A.A., Karpatskij I.V., Petrosyan A.A., Lisovskij O.V. Features of nutritional support and care for patients with gastrostoma. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(2):3–10. (In Russian).
5. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Ignatova P.D. Axis "microbiota — muscle". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):60–69. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
6. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Kuznetsova Yu.V. et al. Atabase "Sequencing of 16SrRNK microbiome from three biotopes in a gastrostomized pediatric patient". Application № 2023620378 from 13.02.2023. Date of state registration in the Register of databases 22.03.2023. (In Russian).
7. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Orel V.I. et al. Organization of the stomy patient nutrition. Choice of food substrate. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):93–104. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14293-104.
8. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Davletova L.A. et al. Oral microbiome in children fed through a gastrostomy. *Forcipe*. 2022;5(S2):285–286. (In Russian).
9. Kuznetsova Ju.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V. et al. Oral microbiome in patients feeding through a gastrostomy. *Preventive and clinical medicine*. 2023;87(2):68–76. (In Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68.
10. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V. et al. Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):17–27. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14217-27.
11. Lisitsa I.A., Aleksandrovich Yu.S., Zavyalova A.N. et al. Dysphagia in pediatric intensive care unit patients (review). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2023;20(6):97–105. (In Russian). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105.
12. Lisica I.A., Zavyalova A.N., Ignatova P.D., Makarova T.Yu. Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):5–18. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001.
13. Markovskaja I.N. Microbiome of a child of the first year of life, long-term stay in ORIT, according to 16S rRNA sequencing. Theses of the X All-Russian Conference with International Participation *"FLORES VITAE. Polyclinic Pediatrics".* 2022:16–17. (In Russian).
14. Naboka Y.L., Rymashevskiy A.N., Svirava E.G., Vasilyeva L.I., Bragina L.Y., Chernitskaya M.L., Dzhalagoniya K.T. Development of microbiota in the large intestine of newborns depending on various delivery methods. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2014;5(3):22–29. (In Russian). DOI: 10.17816/PED5322-29.
15. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. Intestinal microbiota as a regulator of the work of human organs and systems: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian). DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
16. Novikova V.P., Havkin A.I., Gorelov A.V. et al. The lung-gut axis and COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(1):91–96. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
17. Prokop'eva N.Je., Novikova V.P., Havkin A.I. Gut microbiota — kidney axis. features in diseases of the urinary system and urogenital tract. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(4):68–77. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
18. Havkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Impact of nutrients on gut microbiota. *Pediatric Nutrition*. 2023;21(1):66–75. 2023. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75.
19. Chernevskaja E.A., Beloborodova N.V. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *General Reanimatology.* 2018;14(5):96–119. (In Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
20. Shapovalova N.S., Novikova V.P. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):33–50. (In Russian).
21. Aardema H., Lisotto P., Kurilshikov A. et al. Marked changes in gut microbiota in cardio-surgical intensive care patients: a longitudinal cohort study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:467. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00467.

22. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.

23. Bansal S., Nguyen J.P., Leligdowicz A. et al. Rectal and naris swabs: practical and informative samples for analyzing the microbiota of critically ill patients. *mSphere*. 2018;3(3):e00219-18. DOI: 10.1128/mSphere.00219-18.

24. Bender J.M., Li F., Purswani H. et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.

25. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S. et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z.

26. Caldarelli M., Franza L., Rio P. et al. Gut-kidney-heart: a novel trilogy. *Biomedicines*. 2023;11(11):3063. DOI: 10.3390/biomedicines11113063.

27. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G. et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200910. DOI: 10.1183/13993003.00910-2022.

28. Chapple L.A., Deane A. From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):118–123. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000487.

29. Chapple L.S., Plummer M.P., Chapman M.J. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):141–146. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000813.

30. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. DOI: 10.1002/dev.21826.

31. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V. et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res*. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.

32. Elfiky S.A., Mahmoud Ahmed S., Elmenshawy A.M. et al. Study of the gut microbiome as a novel target for prevention of hospital-associated infections in intensive care unit patients. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):76–85. DOI: 10.4266/acc.2022.01116.

33. Fida M., Wolf M.J., Hamdi A. et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1165–1172. DOI: 10.1093/cid/ciab349.

34. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.

35. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative Transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems*. 2021;6(2):e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.

36. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A. et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.

37. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S. et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0.

38. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Dudurich V.V. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. World of Microbiome. Vienna: Kenes group; 2022: 104.

39. Lamoureux C., Surgers L., Fihman V. et al. Prospective comparison between shotgun metagenomics and sanger sequencing of the 16S rRNA gene for the etiological diagnosis of infections. *Front Microbiol*. 2022;13:761873. DOI: 10.3389/fmicb.2022.761873.

40. Lankelma J.M., van Vught L.A., Belzer C. et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59–68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.

41. Limketkai B.N., Hendler S., Ting P.S. et al. Fecal microbiota transplantation for the critically ill patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):73–79. DOI: 10.1002/ncp.10228.

42. Liu W., Cheng M., Li J. et al. Classification of the gut microbiota of patients in intensive care units during development of sepsis and septic shock. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020;18(6):696–707. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.011.

43. McDonald D., Ackermann G., Khailova L. et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4):e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.

44. Mustansir Dawoodbhoy F., Patel B.K., Patel K. et al. Gut microbiota dysbiosis as a target for improved post-surgical outcomes and improved patient care: a review of current literature. *Shock*. 2021;55(4):441–454. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001654.

45. Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.

46. Ojima M., Shimizu K., Motooka D. et al. Gut dysbiosis associated with antibiotics and disease severity and its relation to mortality in critically ill patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2420–2432. DOI: 10.1007/s10620-021-07000-7.

47. Paul B. Concatenated 16S rRNA sequence analysis improves bacterial taxonomy. *F1000Res*. 2023;11:1530. DOI: 10.12688/f1000research.128320.3.

48. Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genom*. 2019;5(9):e000293. DOI: 10.1099/mgen.0.000293.

49. Reis A.M.D., Fruchtenicht A.V., Loss S.H. et al. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358–365. DOI: 10.5935/0103-507X.20180050.

50. Sachdev M., Ready D., Brealey D. et al. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):R189. DOI: 10.1186/cc12878.

51. Sanschagrin S., Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*. 2014;90:51709. DOI: 10.3791/51709.

52. Seifi N., Jafarzadeh Esfahani A., Sedaghat A. et al. Effect of gut microbiota modulation on feeding tolerance of enterally fed critically

ill adult patients: a systematic review. *Syst Rev*. 2021;10(1):95. DOI: 10.1186/s13643-021-01633-5.

53. de Sire A., de Sire R., Curci C. et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: the gut-bone axis. *Cells*. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/cells11040743.

54. Shimizu K., Yamada T., Ogura H. et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.

55. Tauchi H., Yahagi K., Yamauchi T. et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Benef Microbes*. 2019;10(6):641–651. DOI: 10.3920/BM2019.0003.

56. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol*. 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.

57. Wei R., Chen X., Hu L. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota in critically ill patients and risk of in-hospital mortality. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1548–1557.

58. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-compartment profiling of bacterial and host metabolites identifies intestinal dysbiosis and its functional consequences in the critically ill child. *Crit Care Med*. 2019;47(9):e727–e734. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.

59. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321.

60. Xu R., Tan C., He Y. et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in encephalitis: a chinese pilot study. *Front Immunol*. 2020;11:1994. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01994.

61. Xu R., Tan C., Zhu J. et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit Care*. 2019;23(1):195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.

62. Yap P.S.X., Chong C.W., Ahmad Kamar A. et al. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. *Sci Rep*. 2021;11(1):1353. DOI: 10.1038/s41598-020-80278-1.

63. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D. et al. Microbiome in critical illness: an unconventional and unknown ally. *Curr Med Chem*. 2021;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.

ОБ АВТОРАХ

* **Иван Александрович Лисица**, ассистент кафедры общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Анна Никитична Завьялова, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Ирина Валерьевна Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1110-9848; eLibrary SPIN: 9631-1989; e-mail: iralexzz15@bk.ru

AUTHORS INFO

*** Ivan A. Lisitsa**, Associate Professor, Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Yurii S. Aleksandrovich, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Anna N. Zavyalova, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Irina V. Aleksandrovich, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1110-9848; eLibrary SPIN: 9631-1989; e-mail: iralexzz15@bk.ru

ОБ АВТОРАХ

Олег Валентинович Лисовский, канд мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Полина Денисовна Игнатова, студентка 6-го курса, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0930-8151; eLibrary SPIN: 3302-9418; e-mail: ignatova.polly@yandex.ru

Мария Николаевна Качалова, врач-педиатр, заведующая отделением паллиативных пациентов Санкт-Петербургского государственного бюджетного стационарного учреждения социального обслуживания населения «Дом социального обслуживания “Вместе”», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0009-4101-5958; eLibrary SPIN: 4084-3829; e-mail: mary_kachalova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Oleg V. Lisovskii, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Polina D. Ignatova, 6th year student, Faculty of Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0930-8151; eLibrary SPIN: 3302-9418; e-mail: ignatova.polly@yandex.ru

Maria N. Kachalova, pediatrician, Head of the Palliative care Department of the Saint Petersburg State Budgetary Inpatient Institution of Social Services for the Population, the House of Social Services “Vmeste”, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-4101-5958; eLibrary SPIN: 4084-3829; e-mail: mary_kachalova@mail.ru

https://doi.org/10.56871/PED.2025.65.59.005 УДК 616.37-007.43+616.329-002+616.1-089.844

Анализ причин неудач хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов и пути их преодоления

С.А. Скрябин[1, 2], М.В. Корельская[1], А.А. Манучаров[1, 2], Д.И. Василевский[3], А.Д. Байсекеева[3]

[1] Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск, Россия
[2] Мурманский арктический университет, г. Мурманск, Россия
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре анализируются работы отечественных и зарубежных авторов с систематизацией причин и возможных путей решения проблем хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов. Под хиатальными грыжами II–IV типов понимаются диафрагмальные грыжи, при которых происходит смещение органов брюшной полости в средостение через хиатальное отверстие диафрагмы параллельно пищеводу без или вместе с ним (параэзофагеальный компонент), что является абсолютным показанием к хирургическому лечению из-за анатомических особенностей, способных привести к возникновению жизнеугрожающих состояний (острой кишечной или желудочной, пищеводной непроходимости, ущемления и дальнейшего некроза находящихся в грыжевом мешке органов). Механизмы развития данного вида грыж многочисленны и разнообразны, обусловлены целым комплексом одновременно или последовательно действующих причин, которые следует учитывать в дальнейшем выборе метода хирургического вмешательства, которое может минимизировать вероятность хирургических неудач, рецидивов грыж. Разнообразие видов хиатальных грыж определяет большое количество хирургических вмешательств, разновидностей модификаций отдельных хирургических техник, дополнительных путей улучшения надежности хирургического лечения (хиатопластики, в том числе с использованием различных имплантатов, фундопликации). Большое разнообразие хирургических модификаций и методов, отсутствие единой тактики хирургического «действия» при различных анатомических вариантах, соответственно, увеличивает частоту возможных неудач хирургического лечения.

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пластика диафрагмы, крурорафия, фундопликация

Для цитирования:
Скрябин С.А., Корельская М.В., Манучаров А.А., Василевский Д.И., Байсекеева А.Д. Анализ причин неудач хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов и пути их преодоления. *Педиатр*. 2025;16(3):45–54. https://doi.org/10.56871/PED.2025.65.59.005

Рукопись получена: 10.07.2025 **Рукопись одобрена: 26.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

ISSN 2587-6252 (Online)

https://doi.org/10.56871/PED.2025.65.59.005 UDC 616.37-007.43+616.329-002+616.1-089.844

Surgical treatment of types II–IV hiatal hernias: causes of failures and approaches to coping

Stanislav A. Skriabin[1, 2], Maria V. Korelskaya[1], Aram A. Manucharov[1, 2], Dmitrii I. Vasilevskii[3], Aida D. Baisekeyeva[3]

[1] Murmansk Regional Hospital by P.A. Bayandin, Murmansk, Russia
[2] Murmansk Arctic University, Murmansk, Russia
[3] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The review based on the analysis of domestic and foreign literature systematizes the causes and possible solutions to the problems of surgical treatment of hiatal hernias of types II–IV. Hiatal hernias of types II–IV are understood as diaphragmatic hernias, in which there is a displacement of abdominal organs into the mediastinum through the hiatus esophageus of the diaphragm parallel to the esophagus without or together with it (paraesophageal component), which is an absolute indication for surgical treatment, since it has anatomical features for the occurrence of life-threatening conditions (acute intestinal or gastric, esophageal obstruction, strangulation and further necrosis of organs located in the hernial sac). The mechanisms of development of this type of hernia are numerous and varied, caused by a whole complex of simultaneously or sequentially acting reasons, which should be taken into account in the subsequent choice of the method of surgical intervention. This approach minimizes the likelihood of surgical failures, relapses of hernias. The variety of types of hiatal hernias determines a large number of surgical interventions, types of modifications of individual surgical techniques, additional ways to improve the reliability of surgical treatment (hiatoplasty, including using various implants and fundoplication). A wide variety of surgical modifications and methods, absence a single tactic of surgical "action" in various anatomical situations, accordingly, increases the frequency of possible failures of surgical treatment.

Keywords: esophageal hernia, gastroesophageal reflux disease, diaphragmatic plastic surgery, crurorаphy, fundoplication

To cite this article
Skriabin S.A., Korelskaya M.V., Manucharov A.A., Vasilevskii D.I., Baisekeyeva A.D. Surgical treatment of types II–IV hiatal hernias: causes of failures and approaches to coping. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):45–54. https://doi.org/10.56871/PED.2025.65.59.005

Submitted: 10.07.2025 **Accepted: 26.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

В зависимости от особенностей анатомических нарушений принято выделять четыре типа грыж пищеводного отверстия диафрагмы, учитывающие все возможные варианты возникающих изменений [6, 22].

I тип — аксиальные хиатальные грыжи, характеризующиеся осевым (аксиальным) смещением абдоминального отдела пищевода и гастроэзофагеального перехода (возможно, и других отделов желудка) в грудную полость, чаще в заднее средостение. При подобном типе смещения нет брюшинного мешка, чаще данные грыжи являются скользящими. Частота случаев хиатальных грыж I типа — 90–95% в структуре всех хиатальных грыж [6, 22].

II тип — параэзофагеальные хиатальные грыжи, заключающиеся в смещении части желудка в средостение, чаще в его дно, реже — в более дистальные отделы, через хиатальное отверстие диафрагмы параллельно пищеводу, при естественной абдоминальной позиции пищеводно-желудочного перехода; всегда имеют брюшинный (грыжевой) мешок, встречаются в 1% случаев [6, 22].

III тип — смешанные диафрагмальные грыжи, сочетают анатомические изменения первых двух типов грыж: аксиальное смещение пищеводно-желудочного перехода и параэзофагеальное смещение других отделов желудка в грудную полость; всегда имеют грыжевой мешок, частота случаев — 5–8% [1, 22].

На долю хиатальных грыж II–III типов приходится всего 5–10% случаев данной патологии, при этом чаще всего— в 90% случаев — встречаются смешанные грыжи (III типа).

IV тип — хиатальные грыжы характеризуются смещением в средостение через хиатальное отверстие любых органов брюшной полости, кроме желудка (тонкой и толстой кишки, сальника, селезенки, печени), а также органов забрюшинного пространства (левой почки, поджелудочной железы) [1, 22]; достаточно редок — до 1% случаев.

Наличие параэзофагеального компонента, характерного для хиатальных грыж II–IV типов (смещение органов брюшной полости в средостение через хиатальное отверстие диафрагмы параллельно пищеводу), является абсолютным показанием к хирургическому лечению, так как имеет анатомические предпосылки для возникновения жизнеугрожающих состояний (острой кишечной или желудочной, пищеводной непроходимости, ущемления и дальнейшего некроза находящихся в грыжевом мешке органов) [1, 2, 12, 20, 24]. Механизмы развития данного вида грыж многочисленны и разнообразны, обусловлены целым комплексом одновременно или последовательно действующих причин, которые следует учитывать в дальнейшем выборе метода хирургического вмешательства [1, 3, 5, 11, 15].

Хиатальные грыжи II–IV типов в большинстве случаев являются приобретенным состоянием. Причиной развития данной патологии служит структурная деградация соединительнотканных волокон (эластина) пищеводно-диафрагмальной мембраны, ослабление связочного аппарата желудка и других органов, слабость висцерального связочного аппарата [6, 7, 14]. Возникновение приобретенных грыж связано с инволюционными анатомическими изменениями тканей, образующих пищеводное отверстие диафрагмы [1, 2, 20, 24] и дополнительными факторами: эмфиземой легких, влияющей на опускание диафрагмы [13, 20]; возрастной инволюцией диафрагмы и развитием атеросклероза [13, 17, 20]; расслаблением фасциальных связей пищевода, растяжением пищеводно-диафрагмальной связки (связка Морозова–Саввина) [2, 6, 7, 13, 17, 20]; состоянием поддиафрагмального жирового кольца, охватывающего пищевод; атрофией левой доли печени и исчезновением жировой ткани под диафрагмой, способствующими нарушению взаимоотношений органов в области пищеводного отверстия диафрагмы [7, 13, 17, 20, 24]; конституциональной слабостью соединительной ткани, что подтверждается частым сочетанием хиатальной грыжи с грыжами других локализаций, плоскостопием, варикозным расширением подкожных и геморроидальных вен [1, 24].

Производящим моментом для развития хиатальных грыж является разница давлений в грудной и брюшной полостях, а точнее, увеличение этой разницы за счет повышения внутрибрюшного давления. К повышению внутрибрюшного давления приводят следующие состояния: ожирение, кашель, переедание, запоры, метеоризм, асцит, большие внутрибрюшные опухоли, беременность, поднятие тяжестей, резкое напряжение живота и т.д. [1, 24].

Одной из групп значимых причин развития хиатальных грыж являются повторные продольные спастические укорочения пищевода, его дискинезии, а также рефлекторный и симптоматический эзофагоспазмы — часто встречающееся заболевание, возникающие на фоне различных поражений пищевода, желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, шейного и грудного отделов позвоночника и других органов. Исходя из вышеуказанного, часть грыж следует признать зависимой от других заболеваний, затрагивающих зону иннервации блуждающего нерва, что объясняет их частое возникновение при язвенной болезни, желчнокаменной болезни (ЖКБ), холецистите и других заболеваниях с дискинезией пищеварительного тракта [24].

Хирургическое лечение хиатальных грыж II–IV типов практически всегда является технически непростой задачей и связано с выполнением ряда обязательных условий, обеспечивающих исключение послеоперационных осложнений, и требует единого принципа действия [14, 22]. До настоящего времени нет определенных четких показаний к выбору хирургического метода лечения грыж II–IV типов, вида фундопликации, хирургической техники при пластике грыж в различных ситуациях [4, 22].

Обязательными условиями хирургического вмешательства являются:

- адекватная мобилизация всех элементов грыжевого мешка и его иссечение;
- мобилизация окружающих грыжевой мешок анатомических структур, обеспечивающая визуализацию и мобилизацию пищевода и снижающая риск его повреждения; в ином случае значительно повышается риск

рецидива грыж, создаются препятствия для создания адекватно функционирующей фундопликационной манжеты [4, 11];
- восстановление естественной анатомии между пищеводом, желудком (или иными органами) и диафрагмой;
- низведение желудка и абдоминальной части пищевода (или других органов) в брюшную полость;
- коррекция размеров хиатального отверстия;
- выполнение антирефлюксного компонента — фундопликации [6, 7, 22].

Выбор варианта реконструкции области пищеводно-желудочного перехода при хиатальных грыжах II–IV типов и выбор фундопликации зависит от длины пищевода, состояния хиатальных ножек и размера хиатального отверстия [5–7].

Частота осложнений, связанных непосредственно с хирургическим лечением грыж, невелика и составляет около 1%, летальность — 0–0,1% [22]. Но высока частота рецидивов хиатальных грыж в отдаленные сроки после операции, достигающая от 10–15 до 30–40% и даже 60%, по данным отдельных исследований [11, 22]. Причины неудач хирургического лечения хиатальных грыж можно условно разделить на несколько групп. Первую группу составляют технические погрешности выполнения оперативного вмешательства, вторую — недостаточно оцененные особенности анатомического строения и физиологической деятельности диафрагмы, пищевода и желудка, требующие выполнения определенного вида хирургического «действия» [4, 25].

Погрешности реконструктивного этапа операции: использование рассасывающегося шовного материала для коррекции размеров хиатального отверстия; поверхностный захват в лигатуры тканей мышечных ножек диафрагмы; чрезмерно большой размер оставленного хиатального окна [4, 22].

Весьма важные причины неудач хирургического лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) связаны с поведением пациентов в ранний послеоперационный период. Из-за интенсивного болевого синдрома, кашля, рвоты и чрезмерных физических нагрузок сильно возрастает нагрузка на ткани, в результате чего швы прорезываются еще до формирования прочных соединительнотканных сращений, а также имеют место дислокация протеза (если он был установлен) и раннее повторное смещение желудка в средостение [6, 22].

Избыточная масса тела также относится к неблагоприятным прогностическим факторам для долгосрочных результатов в данной области хирургии, что требует адекватного отбора и подготовки пациента к операции, тщательного выбора хирургической тактики [22].

Многие авторы рассматривают большой размер хиатальных грыж как один из важных факторов причин их рецидива. Значительная нагрузка на швы при сведении мышечных ножек при их значительном диастазе, избыточное натяжение тканей в области швов приводят к постепенному прорезыванию лигатур и повторному формированию грыжевых ворот [6, 22]. В настоящее время нет точных данных, какие размеры пищеводного отверстия (превышение каких размеров и в каком измерении) следует рассматривать в качестве высокого риска несостоятельности пластики. Большинство исследователей рассматривают критерий в 5 см в любом измерении, но есть обоснованные в клинических и экспериментальных исследованиях указания на повышение вероятности рецидива при размерах 3,5 и даже 2,5 см [6, 22].

Механическая слабость ножек диафрагмы (гипотрофия, фиброз) также рассматривается в качестве важнейшего фактора несостоятельности их пластики ввиду отсутствия критериев оценки механической прочности хиатальных ножек, с учетом их состояния непосредственно при хирургическом вмешательстве, что приводит к необходимости проведения субъективного анализа, опирающегося на опыт хирурга [4, 6, 22].

Сокращения ножек диафрагмы при дыхательных экскурсиях, перистальтические сокращения пищевода, пропульсивная волна, возникающая при транспорте пищи, приводящая к краткосрочным и незначительным, но часто повторяющимся изменениям длины пищевода, — это те важные физиологические факторы, которые значительно повышают нагрузку на зону пластики хиатального отверстия. Особенности анатомического строения пищеводного отверстия диафрагмы, имеющего форму мышечной петли, при его констрикции и релаксации приводят к изменению действующих сил не по одному вектору, а как минимум по трем, что также значительно снижает надежность реконструкции (изменения размеров) пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) [6, 22].

Отсутствие адекватной коррекции ПОД при его больших размерах (более 5–7 см) определяет высокую частоту повторной дислокации желудка в грудную полость, обусловливая неудачи хирургического лечения хиатальных грыж II–III типов — до 40–50% случаев [7, 8, 19].

Немалое распространение получило применение протезирующих материалов для коррекции размеров хиатального отверстия [8].

Предметом дискуссии остаются критерии возможности использования сетчатого трансплантата с целью хиатопластики (укрепления) швов диафрагмы (ее ножек), определение четких показаний для его использования, методики использования, техники выполнения [8, 22, 25].

Сохраняются мнения о развитии частых осложнений при использовании сетчатого трансплантата при хиатопластике в лечении ГПОД II–IV типов, но при этом достаточно информации и о наличии частых рецидивов грыж II–IV типов или послеоперационных осложнений при отсутствии использования сетчатых протезов [2, 4, 7, 8]. Предметом дискуссии являются многие вопросы выбора материала и методики закрытия грыжевых ворот.

Обсуждаются различные решения в выборе материала сетчатого трансплантата, используемого при хиатопластике [9, 10].

Полипропиленовые имплантаты (например, Prolene и Ethicon) имеют наибольшую прочность, обеспечивают формирование плотного надежного рубца. Частота анатомических рецидивов при их использовании по одним данным была 0,8%, в других исследованиях — 22,7% [9, 10]. В ранних послеоперационных наблюдениях в течение года анатомические рецидивы отмечены в 8,0% случаев [9, 10]. Частота анатомических рецидивов после onlay-аллопластики составила 1,8%, а после inlay-аллопластики — 2,4% [9, 10]. Недостатком является чрезмерная жесткость имплантов. При близком расположении к пищеводу они могут вызвать выраженный периэзофагеальный фиброз, что приводит к длительной (более 3 месяцев) дисфагии без развития стриктуры или к развитию рубцовой стриктуры, аррозии пищевода с миграцией сетки в его просвет. Каждое из этих осложнений может сопровождаться инфицированием имплантата вплоть до абсцедирования [8]. Иным недостатком является возможность их уменьшения со временем в объеме на 15,0–20,0% — так называемое сморщивание сетки, которое при фиксации вокруг пищевода увеличивает возможность указанных осложнений [9]. Частота дисфагии через год после операции с использованием данных имплантатов — 4,0% [9, 10].

Политетрафторэтиленовые имплантаты (например, DualMesh и Gore) являются композитными, т.е. состоят из двух компонентов — полипропилена или полиэстера и слоя политетрафторэтилена. Политетрафторэтилен — антиадгезивный материал, который служит для профилактики рубцевания при контакте имплантата с внутренними органами. Эти имплантаты были созданы для лапароскопической интраперитонеальной пластики вентральных грыж и используются при пластике больших и гигантских грыж, причем с методикой onlay, и их применяют от 23 до 30,7% хирургов [8, 14]. По данным исследований [9, 10, 14], частота анатомических рецидивов составила от 2,2 до 5,7%. Однако указанные имплантаты все же достаточно жесткие и имеют большую толщину, что может приводить к послеоперационным осложнениям. Частота случаев рубцовых стриктур пищевода составила 0,3%, а его аррозии — 0,5% [9]. При фиксировании вокруг пищевода сетки данной структуры частота дисфагии составила 62,0% [9, 10]. При гигантских грыжах у пациентов, когда применялась inlay-пластика и использовались сетки Grurasoft и Bard (США) с мягким передним краем V-образной формы, в послеоперационном наблюдении (в среднем через 16 месяцев) частота анатомических рецидивов была 1,9–4,7%, частота дисфагии — 24,0–38,0%.

Облегченные и рассасывающиеся имплантаты в настоящее время являются наиболее перспективными. Облегченные имплантаты могут быть сделаны из полипропилена, полиэстера или иного волокна, которое не рассасывается, со специальным переплетом и широкими ячейками, например, **полиэстеровые** сетки Mersilene и Ethicon (США). Частично рассасывающиеся имплантаты являются композитными, т.е. состоят из рассасывающихся и не рассасывающихся волокон. Например, имплантаты Ultrapro и Ethicon (США) состоят на 50% из полипропилена и на 50% из полиглекапрона. Такие сетки можно считать оптимальными, поскольку они обладают не только высокой прочностью за счет свойств используемого полимера, но и имеют облегченную структуру — тонкие и мягкие волокна с крупными ячейками. Кроме того, они частично рассасываются, способствуя формированию негрубого соединительнотканного рубца и не вызывая аррозии тканей. По опыту использования имплантатов Ultrapro, соотношение эффективности и безопасности обеспечивается и способом его фиксации: по оригинальной методике sublay-пластики [9, 10]. При этом послеоперационное наблюдение производилось в среднем через 28 месяцев (10–47 месяцев), частота симптоматических анатомических рецидивов при больших грыжах была 4,9%, а частота длительной дисфагии составила всего 2,1%, рубцовых стриктур и аррозий пищевода не наблюдалось [9, 10]. При другой методике фиксации полиэстеровой сетки с крурорафией частота симптоматических анатомических рецидивов достоверно отличалась в пользу аллопластики (1,4 и 7,4%), данные о послеоперационных осложнениях в доступном резюме отсутствовали [8, 15, 23]. В других исследованиях с использованием сетки и послеоперационным наблюдением (в среднем через 34 месяца) анатомические рецидивы отсутствовали, однако частота дисфагии составила 11,0% [15]. По результатам других исследований, при onlay-пластике данным имплантатом (с послеоперационным наблюдением в среднем через 26 месяцев) случаи дисфагии, стриктур и аррозии не обнаружены, но рецидивы достигали 10–11% [15]. При использовании синтетических сеток, которые полностью рассасываются, например, **полигластиновых** Vicril и Ethicon (США), абсолютно отсутствует возможность осложнений, но рецидивы за счет полного рассасывания отмечаются чаще: в послеоперационном наблюдении в среднем через 30 месяцев анатомический рецидив наступил от 9,5 до 18,5% случаев [23].

Биологические бесклеточные дермальные имплантаты, например Allograft и LifeCell (США), имеют все три преимущества описанных выше сеток в плане профилактики послеоперационных осложнений: антиадгезивность, мягкую структуру и возможность рассасывания. Методика постановки имплантатов во всех литературных источниках одна — onlay-пластика, усиленная задней крурорафией. При использовании данного материала у пациентов с грыжами большего диаметра, при наблюдении в среднем через 18–20 месяцев, частота анатомических рецидивов составляла от 3,6 до 8,8%, частота дисфагии — от 1,8 до 4,3% [8]. Имеются данные о недостаточной эффективности биологических имплантатов в профилактике отдаленных рецидивов, с увеличением срока наблюдения их количество увеличилось: при наблюдении в среднем через 43 месяца после хирургического лечения частота рецидивов ГПОД была в среднем 27,0%, что потребовало в большинстве случаях реоперации — до 20% [21].

Аллопластика ПОД может быть выполнена по четырем основным методикам. Распространенная методи-

ка — onlay — усиление задней крурорафии, т.е. подшивка сетки прямоугольной, треугольной или V-образной формы к обеим ножкам диафрагмы после их сшивания позади пищевода. В послеоперационном наблюдении в среднем через 17 месяцев частота анатомических рецидивов была 18,0% [21, 27]. Преимущество этой методики — лучшие результаты в плане профилактики рецидива, поскольку она биомеханически наиболее физиологическая, ее недостатки — контакт переднего края сетки с пищеводом и развитие послеоперационных осложнений (особенно если используется жесткий полипропиленовый имплантат), а также невозможность пластики дефекта впереди пищевода [8, 27].

Вторая распространенная методика — inlay — ненатяжная пластика, при которой имплантат треугольной формы устанавливается позади пищевода между ножками диафрагмы без их сшивания. Ее преимущество — возможность пластики гигантских грыжевых дефектов, которые не позволяют надежно сшить атрофированные и расположенные на большом расстоянии друг от друга ножки диафрагмы. Недостатки данной пластики — более увеличенная, чем при onlay, возможность непосредственного контакта переднего края сетки с пищеводом; вероятность рецидива за счет менее прочной однослойной пластики; а также пролабирование переднего свободного края имплантата. Именно поэтому в клинических рекомендациях SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, Общество американских гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов) по лечению хиатальной грыжи указано, что данную методику применять нельзя [21, 27].

Третья методика является модификацией первой и заключается в onlay-усилении крурорафии цельной сеткой квадратной или округлой формы с разрезом в виде замочной скважины вокруг пищевода или отдельно сшитыми между собой полукруглыми участками сетки впереди и сзади пищевода. Ее преимущество — возможность пластики дефекта не только позади пищевода, но и впереди него, недостаток — большая частота послеоперационных осложнений из-за циркулярного соприкосновения имплантата с пищеводом. Частота дисфагии по данным наблюдений составила 62,0% [21, 27].

Еще одной оперативной техникой является разработанная методика sublay — усиление задней крурорафии, или двухслойной аллопластики, при которой имплантат треугольной формы подшивается позади пищевода к ножкам диафрагмы с обеих сторон, затем ножки сшиваются между собой, полностью изолируя сетку от контакта с пищеводом [16].

Нерешенные вопросы хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов — необходимость выполнения фундопликации (ФП) и ее вид.

Операция выбора — полная ФП и ее различные варианты, циркулярная ФП по классической методике R. Nissen, обеспечивающая наилучший контроль желудочно-пищеводного заброса, предложенная в 1956 г. одним из основоположников антирефлюксной хирургии [12, 16].

Идея метода заключается в укреплении желудочно-пищеводного соустья циркулярной фундальной муфтой, препятствующей спонтанной релаксации кардии и создающей дополнительную зону высокого давления между желудком и пищеводом. Ключевой элемент клапанного механизма реконструкции по методике R. Nissen и ее особенность — прямая зависимость компрессионного эффекта манжеты от давления в просвете желудка. Эта особенность методики позволяет надежно устранить проявления заболевания даже при выраженной гастродуоденальной гипертензии и дает право рассматривать ее в качестве «золотого стандарта» хирургического лечения [12]. Недостаток циркулярной ФП — за счет «жесткой» манжетки, туго охватывающей пищевод, возможна тяжелая механическая дисфагия у пациентов с нарушениями моторики пищевода, что ограничивает показания к рутинному применению.

Другая, техническая, особенность данной методики, заключается в ротации пищевода по фронтальной оси за счет использования основной части дна желудка для создания задней порции фундальной муфты, при недостаточных для свободной реконструкции размерах фундального отдела желудка или его малой мобильности [6, 7, 12, 22].

При размерах дна желудка менее 5 см или его малой подвижности применяется модифицированная циркулярная ФП по методике M. Rossetti, когда передняя и задняя части манжеты формируются из равных частей дна желудка. При недостаточной подвижности дна желудка для создания симметричной муфты мобилизуется желудочно-селезеночная связка с пересечением двух-трех верхних «коротких» сосудов, что предотвращает ротацию пищевода и позволяет минимизировать риск возникновения функциональной дисфагии [5–7, 12].

У пациентов с малыми размерами дна желудка (менее 3 см) выполняется ФП по методике L. Hill [18], которая заключается в создании «дупликатуры» на протяжении 2,0–2,5 см по правой полуокружности пищеводно-желудочного перехода из передней и задней его стенок. Теми же или отдельными лигатурами «конструкция» фиксируется к предварительно сшитым ножкам диафрагмы и срединной дугообразной связке [5, 6, 18].

ФП по методике Донахью, предложенная в 1977 г. и получившая широкую известность под названием short floppy Nissen, была специально разработана для профилактики послеоперационной дисфагии у пациентов с нарушениями моторики пищевода. В отличие от классической методики R. Nissen, при «мягкой» циркулярной реконструкции дно желудка широко мобилизуется с обязательным пересечением его коротких сосудов. Свободно охватывающая зону пищеводно-желудочного перехода короткая (2 см) фундальная муфта не вызывает его компрессии и не препятствует свободному транспорту пищи [5–7]. Относительный недостаток методики — феномен «запаздывания», когда антирефлюксный эффект реализуется лишь при выраженной гастродуоденальной гипертензии. В случаях недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и умеренном повышении

давления в просвете желудка сохраняется вероятность заброса агрессивного содержимого в пищевод.

Методика ФП по Тупе, предложенная в 1963 г., заключается в укреплении пищеводно-желудочного соустья неполной (на 3/4) фундальной манжетой. Располагаясь сзади и по обеим боковым поверхностям пищевода, муфта оставляет свободной его переднюю часть, не вызывая затруднений для пассажа пищи. При этом созданный из дна желудка эластичный «каркас» препятствует чрезмерному раскрытию кардиального сфинктера и растяжению абдоминального отдела пищевода [6, 7].

Методика ФП по Дор, предложенная в 1962 г. в качестве дополнения к кардиомиотомии и со временем модифицированная, заключается в перемещении дна желудка вперед от пищеводно-желудочного перехода и фиксации к правой стенке абдоминального отдела пищевода. Антирефлюксный эффект процедуры возникает вследствие удлинения абдоминального отдела пищевода, создания острого угла Гиса, натяжения косых мышечных волокон кардиального сфинктера (в результате дислокации фундального отдела слева направо). Аналогичный клапанный механизм создается и при выполнении реконструкции желудочно-пищеводного соустья с боковой ФП на 90° по Уотсону [26].

Таким образом, основные причины неудач хирургического лечения хиатальных грыж II–IV типов — нарушение обязательных условий оперативного вмешательства (адекватной мобилизации структур грыжевого мешка, восстановления естественной анатомии) и техническая погрешность его выполнения; а также недостаточно оцененные особенности анатомического строения диафрагмы, пищевода и желудка, требующие выполнения определенного вида хирургического «действия» (видов хиатопластики и ФП).

Пути преодоления данных неудач заключаются в адекватном выборе безопасных методик аллопластики больших и гигантских хиатальных грыж, определении показаний к аллопластике (тщательный выбор материала и методики) хиатального отверстия в зависимости от размера грыж, определении четких показаний к выбору фундопликации. Дальнейшее изучение данных вопросов, а особенно поиск однозначных, доказанных по эффективности и безопасности хирургических методик на основании отдаленных результатов лечения, даст возможность свести к минимуму неудачи хирургического лечения данной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов В.И., Василевский Д.И., Ламекина-Сингх Я.А., Лапшин А.С. Рентгенологическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее пищеводных осложнений. СПб.: ПСПбГМУ; 2015.
2. Ахматов А.М., Тарбаев И.С., Василевский Д.И. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы II–IV типов. *Вестник хирургии им. И.И Грекова*. 2019;178(1):90–92. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-90-92.
3. Бечвая Г.Т., Ахматов А.М., Василевский Д.И., Ковалик В.В. Причины неудач хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Педиатр*. 2020;11(2):67–72. DOI: 10.17816/PED11267-72.
4. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Шарапов Т.Л., Федоров В.И. Ближайшие и отдаленные результаты повторных и последующих эндохирургических операций у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями пищевода. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022;10(1):20–25. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-20-25.
5. Василевский Д.И., Кулагин В. Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; Багненко С.Ф., ред. М.: СИМК; 2015.
6. Василевский Д.И., Корольков А.Ю., Смирнов Д.А., Лапшин А.С. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы. СПб.: РИЦ ПСПБГМУ; 2019.
7. Василевский Д.И., Дворецкий С.Ю., Тарбаев И.С., Ахматов А.М. Пути повышения эффективности хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;177(5):16–19. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-16-19.
8. Калинина Е.А. Обоснование протезирования грыж пищеводного отверстия диафрагмы с применением композиционных имплантатов. Автореф. … дис. канд. мед. наук. Челябинск: СтандАРТ; 2016.

9. Розенфельд И.И. Герниопластика при больших и гигантских хиатальных грыжах. Материалы XII международной научно-практической конференции и студентов, и молодых ученых-медиков «Молодежь — практическому здравоохранению». Тверь: Тверской ГМУ. Совет молодых ученых и студентов; 2018:856–858.

10. Розенфельд И.И. Пластика и крурорафия при хиатальных грыжах. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):453–456. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200924.

11. Федоров В.И., Бурмистров М.В., Сигал Е.И. и др. Анализ повторных и реконструктивных операций у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(6):3–6. DOI: 10.17116/endoskop20162263-7.

12. Шестаков А.Л., Ерин С.А., Гололобов Г.Ю., Бурмистров А.И., Овчинникова У.Р., Чичерина М.А., Юркулиев Н.А., Гадлевский Г.С., Дибиров М.Д., Галлямов Э.А. Результаты лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных оперативных вмешательств при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023:11(1):92–103. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-92-103.

13. Farhangmehr N., Liakakos T., Charalabopoulos A. Paraoesophageal hernias: a surgical perspective. *Gastrointest Dig Syst*. 2017;7:520–523.

14. Furnée E., Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a system-atic review of the literature. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3998–4008. DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y.

15. Geißler B., Birk E., Anthuber M. Report of 12 years experience in the surgical treatment of 286 paraesophageal hernias. *Chirurg*. 2016;87(3):233–240. DOI: 10.1007/s00104-015-0066-0.

16. Grubnik V.V., Malynovskyy A.V. Laparoscopic repair of hiatal hernias: new classification supported by long-term results. Surgical Endoscopy. 2013;27(11):4337–4346. DOI: 10.1007/s00464-013-3069-2.

17. Henrique M., Falcão C., Neto S. et al. Dyspnea due to hiatal hernia. *ARC Journal of Hepatology and Gastroenterology*. 2017;2(1):1–3.

18. Hill L. An effective operation for hiatal hernia: an 8 year appraisal. *Ann Surg*. 1967;166(4):681–692. DOI: 10.1097/00000658-196710000-00015.

19. Higashi S., Nakajima K., Tanaka K. et al. Laparoscopic anterior gastropexy for type III/IV hiatal hernia in elderly patients. *Surgical Case Reports*. 2017;3(1):45. DOI: 10.1186/s40792-017-0323-1.

20. Kim J., Hiura G.T., Oelsner E.C., Yin X., Barr R.G., Smith B.M., Prince M.R. Hiatal hernia prevalence and natural history on non-contrast CT in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000565. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000565.

21. Lido A., Steele K., Stem M. et al. Long-term quality of life and risk factors for recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JAMA Surg*. 2015;150(5):424–431. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.25.

22. Memon M. Hiatal Hernia Surgery. Springer International Publishing AG; 2018.

23. Powell B.S., Wandrey D., Voeller G.R. A technique for placement of a bioabsorbable prosthesis with fibrin glue fixation for reinforcement of the crural closure during hiatal hernia repair. *Hernia*. 2017;17(1):81–84. DOI: 10.1007/s10029-012-0915-4.

24. Shamiyeh A., Szabo K., Granderath F. et al. The esophageal hiatus: what is the normal size? *Surg Endosc*. 2010;24(5):988–991. DOI: 10.1007/s00464-009-0711-0.

25. Singhal S., Kirkpatrick D., Masuda T. et al. Primary and redo antireflux surgery: outcomes and lessons learned. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(2):177–186. DOI: 10.1007/s11605-017-3480-4.

26. Watson D. Current state of repair of large hiatal hernia. *Int J Abdom Wall Hernia Surg*. 2019;2(2):39–43.

27. Ward K.C., Costello K.P., Baalman S. et al. Effect of acellular human dermis buttress on laparoscopic hiatal hernia repair. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(8):2291– 2297. DOI: 10.1007/s00464-014-3946-3.

REFERENCES

1. Amosov V.I., Vasilevskij D.I., Lamekina-Singh Ja.A. Lapshin A.S. X-ray diagnostics of gastroesophageal reflux disease and its esophageal complications. Saint Petersburg: FSPbGMU; 2015. (In Russian).

2. Ahmatov A.M, Tarbaev I.S., Vasilevskij D.I. Surgical treatment of hernias of the esophageal opening of the diaphragm of types II–IV. *Grekov's Bulletin of Surgery***.** 2019;178(1):90–92. (In Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-90-92.

3. Bechvaja G.T., Ahmatov A.M., Vasilevskij D.I., Kovalik V.V. Causes of failures in surgical treatment of hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Pediatrician*. 2020;11(2):67–72. (In Russian). DOI: 10.17816/PED1126.

4. Burmistrov M.V., Sigal E.I., Sharapov T.L., Fedorov V.I. Immediate and long-term results of repeated and subsequent endosurgical operations in patients with neuromuscular diseases of the esophagus. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):20–25. (In Russian). DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-20-25.

5. Vasilevskij D.I., Kulagin V. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease; S.F. Bagnenko, ed. Moscow: SIMK; 2015. (In Russian).

6. Vasilevskij D.I., Korol'kov A.Ju., Smirnov D.A., Lapshin A.S. Surgical treatment of hernias of the esophageal opening of the diaphragm. Saint Petersburg: FSPbGMU; 2019. (In Russian).

7. Vasilevskii D.I., Dvoretskii S.I., Tarbaev I.S., Akhmatov A.M. Problems and ways of improving the efficiency of surgical treatment of hiatal herniae. *Grekov's Bulletin of Surgery***.** 2018;177(5):16–19. (In Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-16-19.

8. Kalinina E.A. Justification for prosthetics of hernias of the esophageal opening of the diaphragm using composite implants. PhD thesis. Cheljabinsk: StandART; 2016. (In Russian)

9. Rozenfel'd I.I. Hernioplasty for large and giant hiatal hernias. Proceedings of the XII International scientific and practical conference of students and young medical scientists "Youth — to practical health care". Tver': Tverskoj GMU. Sovet molodyh uchjonyh i studentov; 2018: 856–858. (In Russian).

10. Rozenfel'd I.I. Plastic and cruroraphy for chiatal hernia. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):453–456. (In Russian). DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200924.
11. Fedorov V.I., Burmistrov M.V., Sigal E.I. et al. Analysis of repeated and reconstructive surgeries in patients with hernias of the esophageal opening of the diaphragm. *Endoscopic Surgery*. 2016;22(6):3–6. (In Russian). DOI: 10.17116/endoskop20162263-7.
12. Shestakov A.L., Erin S.A., Gololobov G.Yu., Burmistrov A.I., Ovchinnikova U.R., Chicherina M.A., Yurkuliev N.A., Gadlevskij G.S., Dibirov M.D., Galljamov E.A. The results of laparoscopic and robot-assisted antireflux surgeries for hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023;11(1):92–103. (In Russian). DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-92-103.
13. Farhangmehr N., Liakakos T., Charalabopoulos A. Paraoesophageal hernias: a sur-gical perspective. *Gastrointest Dig Syst*. 2017;7:520–523.
14. Furnée E., Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a system-atic review of the literature. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3998–4008. DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y.
15. Geißler B., Birk E., Anthuber M. Report of 12 years experience in the surgical treatment of 286 paraesophageal hernias. *Chirurg*. 2016;87(3):233–240. DOI: 10.1007/s00104-015-0066-0.
16. Grubnik V.V., Malynovskyy A.V. Laparoscopic repair of hiatal hernias: new classification supported by long-term results. *Surgical Endoscopy.* 2013;27(11):4337–4346. DOI: 10.1007/s00464-013-3069-2.
17. Henrique M., Falcão C., Neto S. et al. Dyspnea due to hiatal hernia. *ARC Journal of Hepatology and Gastroenterology*. 2017;2(1):1–3.
18. Hill L. An effective operation for hiatal hernia: an 8 year appraisal. *Ann Surg*. 1967;166(4):681–692. DOI: 10.1097/00000658-196710000-00015.
19. Higashi S., Nakajima K., Tanaka K. et al. Laparoscopic anterior gastropexy for type III/IV hiatal hernia in elderly patients. *Surgical Case Reports*. 2017;3(1):45. DOI: 10.1186/s40792-017-0323-1.
20. Kim J., Hiura G.T., Oelsner E.C., Yin X., Barr R.G., Smith B.M., Prince M.R. Hiatal hernia prevalence and natural history on non-contrast CT in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000565. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000565.
21. Lido A., Steele K., Stem M. et al. Long-term quality of life and risk factors for recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JAMA Surg*. 2015;150(5):424–431. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.25.
22. Memon M. Hiatal Hernia Surgery. Springer International Publishing AG; 2018.
23. Powell B.S., Wandrey D., Voeller G.R. A technique for placement of a bioabsorbable prosthesis with fibrin glue fixation for reinforcement of the crural closure during hiatal hernia repair. *Hernia*. 2017;17(1):81–84. DOI: 10.1007/s10029-012-0915-4.
24. Shamiyeh A., Szabo K., Granderath F. et al. The esophageal hiatus: what is the normal size? *Surg Endosc*. 2010;24(5):988–991. DOI: 10.1007/s00464-009-0711-0.
25. Singhal S., Kirkpatrick D., Masuda T. et al. Primary and redo antireflux surgery: outcomes and lessons learned. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(2):177–186. DOI: 10.1007/s11605-017-3480-4.
26. Watson D. Current state of repair of large hiatal hernia. *Int J Abdom Wall Hernia Surg*. 2019;2(2):39–43.
27. Ward K.C., Costello K.P., Baalman S. et al. Effect of acellular human dermis buttress on laparoscopic hiatal hernia repair. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(8):2291– 2297. DOI: 10.1007/s00464-014-3946-3.

ОБ АВТОРАХ

*** Станислав Анатольевич Скрябин**, врач, торакальный хирург, онколог, заведующий отделением торакальной хирургии, ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»; адрес: Россия, 183032, г. Мурманск, ул. Павлова, д. 6; доцент, кафедра клинической медицины, ФГАОУ ВО «Мурманский арктический университет»; адрес: Россия, 183038, г. Мурманск, ул. Капитана Егорова, д. 15; ORCID: 0009-0003-7801-4007; eLibrary SPIN: 8669-7786; e-mail: stas911@mail.ru

Мария Владимировна Корельская, врач, торакальный хирург, онколог, ординатор отделения торакальной хирургии, ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», г. Мурманск, Россия; e-mail: mary_cat06@mail.ru

Арам Альбертович Манучаров, канд. мед. наук, врач, хирург, заместитель главного врача по хирургии ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», г. Мурманск, Россия; доцент кафедры клинической медицины, ФГАОУ ВО «Мурманский арктический университет», г. Мурманск, Россия; e-mail: manucharov@mokb51.ru

AUTHORS INFO

*** Stanislav A. Skriabin**, thoracic surgeon, oncologist, Head of the Thoracic Surgery Department, Murmansk Regional Clinical Hospital by P.A. Bayandin; address: 6 Pavlova str., Murmansk, 183032, Russia; Associate Professor, Clinical Medicine Department, Murmansk Arctic University; address: 15, Kapitana Egorova str., Murmansk, 183038, Russia; ORCID: 0009-0003-7801-4007; eLibrary SPIN: 8669-7786; e-mail: stas911@mail.ru

Maria V. Korelskaya, thoracic surgeon, oncologist, resident of the Thoracic Surgery Department, Murmansk Regional Clinical Hospital by P.A. Bayandin, Murmansk, Russia; e-mail: mary_cat06@mail.ru

Aram A. Manucharov, MD, PhD, surgeon, Deputy Chief Physician for Surgery, Murmansk Regional Clinical Hospital by P.A. Bayandin, Murmansk, Russia; Associate Professor of the Clinical Medicine Department, Murmansk Arctic University, Murmansk, Russia; e-mail: manucharov@mokb51.ru

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Игоревич Василевский, д-р мед. наук, профессор, врач, хирург, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета им. проф. А.М. Ганичкина, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7283-079X; eLibrary SPIN: 7598-6339; e-mail: vasilevsky1969@gmail.ru

Аида Джолдошбековна Байсекеева, ассистент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М.Г. Привеса, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0001-2928-7362; e-mail: aida.baysekeeva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Dmitrii I. Vasilevskii, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, surgeon, Head of the Department of Surgical Diseases of the Dental Faculty named after prof. A.M. Ganichkin, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7283-079X; eLibrary SPIN: 7598-6339; e-mail: vasilevsky1969@gmail.ru.

Aida D. Baisekeyeva, Assistant of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery by prof. M.G. Prives, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-2928-7362; e-mail: aida.baysekeeva@gmail.com

https://doi.org/10.56871/PED.2025.85.24.006 УДК 616.248-053.2+615.851.13+615.099.031

Причины неуспешности в лечении бронхиальной астмы у детей. Необходимость разработки новой интегративной терапевтической программы

З.В. Нестеренко[1], Е.Ю. Иванина[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] ГБОУ «Гимназия № 586» Василеостровского района, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма остается одним из самых частых хронических заболеваний органов дыхания у детей. Ее отличают высокий уровень заболеваемости, продолжающийся рост, инвалидизация пациентов, что определяет астму как серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении астмы за последние десятилетия, более чем у половины пациентов, получающих стандартную терапию, заболевание не находится под контролем. Необходимы тщательное изучение причин этого феномена, а также разработка новых диагностических и терапевтических направлений, с учетом разнообразия проявлений заболевания, значительно усложняющих первичную диагностику и лишающих возможности проведения ранней эффективной терапии. В работах по изучению причин неэффективного лечения астмы у детей отмечается высокая частота бронхообструкции, сопровождающей различные патологические состояния, сложность дифференциальной диагностики, а также недостаточная приверженность пациентов назначаемой терапии, несоблюдение рекомендованного режима. Многочисленными исследованиями доказана ведущая роль в формировании воспаления при астме нарушений регуляторной функции нейроиммуноэндокринной системы и, как следствие, возникновение воспаления, бронхиальной гиперреактивности. В публикациях отмечается важная роль психосоматических факторов в развитии бронхиальной астмы, а также связь астмы с нейропароксизмальными заболеваниями (эпилепсией). Уточнение причинно-следственной связи позволит пересмотреть современные методы терапии как влияющие на последствия, а не на причину болезни. Воздействие непосредственно на причину заболевания с использованием психокоррекции, антиконвульсантов позволит принципиально изменить имеющуюся терапевтическую стратегию и получить надежду на исцеление.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, приверженность, нейроиммуноэндокринная регуляция, психокоррекция, антиконвульсанты

Для цитирования:
Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Причины неуспешности в лечении бронхиальной астмы у детей. Необходимость разработки новой интегративной терапевтической программы. *Педиатр*. 2025;16(3):55–63. https://doi.org/10.56871/PED.2025.85.24.006

Рукопись получена: 25.05.2025 **Рукопись одобрена: 19.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.85.24.006 UDC 616.248-053.2+615.851.13+615.099.031

Causes of failures in the treatment of asthma in children. Establishment of an new integrative therapeutic program

Zoia V. Nesterenko[1], Elena Yu. Ivanina[2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] State Budgetary Educational Institution Gymnasium No. 586 of Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Asthma remains one of the most common chronic respiratory diseases in children with a high incidence rate, its continued growth, and patient disability, which defines asthma as a serious medical and social problem. Despite significant advances in asthma diagnostics and treatment over the past decades, more than half of patients receiving modern therapy do not have disease control. It is necessary to thoroughly study the causes of this phenomenon and develop new diagnostic and therapeutic approaches, taking into account the diversity of disease manifestations that significantly complicate primary diagnostics and make early effective therapy impossible. In studies of the causes of ineffective asthma treatment in children, a high frequency of broncho-obstruction accompanying various pathological conditions, the complexity of differential diagnostics, as well as insufficient patient adherence to the prescribed therapy, and non-compliance with the recommended regimen are noted. Publications note the important role of psychosomatic factors in the development of asthma, as well as the link between asthma and neuroparoxysmal diseases (epilepsy). Clarifying this cause-and-effect relationship will allow us to reconsider current treatment methods as those that address the consequences rather than the cause of the disease. Addressing the underlying cause directly, using psychotherapy and anticonvulsants, will fundamentally alter the current therapeutic strategy and offer hope for a cure.

Keywords: asthma, children, adherence, neuro-immuno-endocrine regulation, psychocorrection, anticonvulsant

To cite this article
Nesterenko Z.V., Ivanina E.Yu. Causes of failures in the treatment of asthma in children. Establishment of an new integrative therapeutic program. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(3):55–63. https://doi.org/10.56871/PED.2025.85.24.006

Submitted: 25.05.2025 **Accepted: 19.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) известна более 3000 лет, однако за последние десятилетия эта патология превратилась в серьезную медико-социальную проблему в связи с продолжающимся интенсивным ростом заболеваемости, инвалидизации, несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении с использованием широкого выбора препаратов для длительного контроля симптомов. Не менее чем у половины пациентов, получающих рекомендованную терапию, наблюдается неконтролируемое течение БА, что предполагает высокий риск обострения, частую госпитализацию, низкий уровень качества жизни. Одна из основных причин сложившейся ситуации — гиподиагностика заболевания.

Гетерогенность БА, многоликость симптомов для врачей первичного звена представляет серьезное затруднение в установлении диагноза, в проведении дифференциальной диагностики с патологией, также сопровождающейся бронхиальной обструкцией. Нередко диагноз БА подменяют менее опасно звучащими диагнозами, чтобы успокоить родителей больного ребенка, и в последующем назначают несостоятельную терапию [12, 13]. Сохраняется феномен стероидофобии в лечении БА не только у родителей, но и у врачей: нарушается соблюдение разработанных рекомендаций при лечении, прерываются курсы терапии, что приводит к ускорению ремоделирования дыхательных путей, возникновению осложнений. Отсутствие приверженности больного к лечению, небрежное, технически неграмотное проведение лечебных процедур — частые составляющие векторов неуспешности [2, 10, 12, 13]. Основная задача в терапии БА — не допустить тяжелого обострения и выраженной дыхательной недостаточности, что невозможно, как оказалось, при использовании только базисного лечения [25]. Это побуждает к поиску других направлений в терапии БА, созданию современной интегративной терапевтической программы.

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Степень значимости ранней диагностики БА трудно переоценить. Грамотно собранные клинико-анамнестические данные позволят врачу правильно сориентироваться в направлении дальнейшего обследования для формирования клинического портрета пациента.

Наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трех), атопии (аллергического ринита, пищевой аллергии или атопического дерматита), отягощенного семейного анамнеза, а также тяжелое течение бронхиальной обструкции в начале развития острой респираторной инфекции, положительная динамика при получении бронхолитических препаратов позволяют заподозрить наличие БА.

При сборе жалоб и анамнеза следует оценить весь набор симптомов за последние 3–4 месяца, обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение двух предшествующих недель.

«Свистящее дыхание» должно быть подтверждено врачом, поскольку родители могут неправильно интерпретировать звуки, издаваемые их ребенком при дыхании [6, 8].

При установлении диагноза следует учитывать ответ на терапию, направленную на контроль симптомов.

Затруднения с выявлением БА у детей раннего возраста (первых 5 лет жизни) связаны с анатомо-физиологическими особенностями строения их органов дыхания, незрелостью бронхолегочной ткани и регуляторных систем (физиологической гиперреактивностью бронхов); а также распространенностью бронхиальной обструкции, сопровождающей в этот возрастной период целый ряд заболеваний:

- врожденных пороков бронхов;
- острых вирусных инфекций;
- врожденных пороков сердца;
- инородных тел трахеи и бронхо-, тимомегалии;
- муковисцидоз и др.

Дети поступают в специализированную клинику с альтернативными диагнозами, что связано с недооценкой симптомов БА у пациентов с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, когда респираторные инфекции могут провоцировать проявления заболевания и протекать клинически идентично. Таким образом, высокая частота «свистящих хрипов» у детей, фенотипическая «многоликость» БА и невозможность тестирования функции внешнего дыхания в первые 5 лет жизни определяют позднее выявление, нередко приводя к ошибочным диагнозам, частота которых достигает 62% [14, 15]. Нередко БА скрывается под «маской» рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов из группы диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [14].

К проблемам диагностики БА у детей относят ложную интерпретацию жалоб, когда за дистанционные хрипы родители принимают проводные хрипы или кашель, покашливание, возникающие на фоне патологии верхних дыхательных путей (синдроме постназального затека) [12, 13].

Существует опасное направление в выявлении БА у детей, когда диагноз основывается исключительно на клиническом анамнезе. Объективное тестирование ребенка врачом для подтверждения диагноза БА обязательно [38].

В медицинском сообществе и среди родителей существует ошибочная позиция, что до шестилетнего возраста данный диагноз установить невозможно, в результате пациенты долгие годы могут наблюдаться с альтернативными БА диагнозами, не получая необходимую базисную терапию, что ведет к недостаточному контролю симптомов заболевания, повторным обострениям и госпитализациям.

Возлагать большие надежды в диагностике БА на лабораторные и функциональные методы исследования нецелесообразно, так как БА — диагноз прежде всего клинический. В основе успешного выявления БА лежат знание критериев диагностики и грамотное клиническое мышление [2].

Несомненно, лабораторные методы Immuno CAP, ISAC с использованием аллергочипов, определение функции внешнего дыхания (ФВД), концентрации NO в выдыхаемом воздухе и другие процедуры крайне полезны не только на этапах

диагностики БА, но и во время длительного наблюдения пациента. Однако рутинное их использование, особенно врачами первичного звена, часто приводит к неправильной интерпретации результатов. Так, исследование уровня общего IgE стало едва ли не скрининговым методом, и повышенный уровень IgE сыворотки крови часто позиционируется как неотъемлемый критерий атопии, и в частности, БА. Доказано, что около 30% больных атопией имеют нормальный уровень общего IgE, а при БА часто наблюдается моносенсибилизация, что никак не сказывается на уровне общего IgE. Нормальный уровень общего IgE сыворотки крови не исключает БА и не является критерием ее диагностики [2, 28, 29].

БА — гетерогенная патология, протекающая с одновременной активацией многочисленных путей врожденного и адаптивного иммунитета [23]. Определенную трудность в диагностику у детей вносят проявления не Т2-фено-эндотипов БА (с нейтрофильным, малогранулоцитарным, смешанным характером воспаления), не поддающихся лечению кортикостероидами, требующих тщательного обследования с исключением воспаления, вызванного внутриклеточной микробиотой (микоплазмами, хламидиями) и необходимостью назначения антибактериальных препаратов, использования методов, направленных на улучшение состояния дыхательных путей при их ремоделировании [20, 26, 31].

ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ, НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Деятельность органов и систем человеческого организма, в том числе иммунного процесса, регулируется нейроэндокринной системой. Воспаление как патофизиологическая основа изменения бронхиальной проходимости при БА представлено глубокими нейроиммунными нарушениями, лежащими в основе воспалительных процессов в слизистой оболочке бронхов, бронхоспазма, и является причиной развития клинических симптомов. В патогенезе БА значимую роль играет кора больших полушарий, гипоталамус, подкорковые нервные структуры, вегетативная нервная система. Регуляция нейроэндокринной системы при БА осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС); гипоталамо-гипофизарно-тимусовую систему (ГГТС) и систему гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. При атопической БА доказано нарушение в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе [8, 18, 34], которое носит первичный характер и является одним из ведущих патогенетических механизмов в формировании и персистировании хронического аллергического процесса [22], способствует поддержанию хронического психоэмоционального стресса, участвуя не только в развитии заболевания, но и в ремоделировании дыхательных путей [19].

Специфическая активность мозга, предшествующая изменениям бронхиальной проходимости, позволила сделать вывод о наличии определенного типа нейронной активности при БА. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе БА, целесообразно выделять ее нейрофенотип, что подчеркивает решающую роль дизрегуляции нейроиммуноэндокринной системы при БА, последствиями чего становятся воспаление и бронхообструкция [3, 39].

Доказана значимая роль в развитии БА психологической составляющей нейровоспаления, а БА рассматривается как психосоматическое заболевание.

Психологический стресс, а также расстройства настроения и тревожные состояния могут усиливать выраженность симптомов БА. Наличие хронического стресса вызывает (или усиливает) явления гормонорезистентности, приводя к необходимости увеличения объема терапии [16].

Пациентам с БА характерен высокий уровень тревожности, выраженный в ожидании приступа, врачебной помощи; в страхе, депрессии, утомляемости, раздражительности, истероидной и эпилептоидной акцентуации личности с низким уровнем социального поведения; в аутодеструктивном поведении, которое может проявиться предрасположенностью к аддикциям (алкогольной, наркотической, компьютерной зависимостям), что создает значительные трудности в поддержании контроля БА [7].

Психосоматический риск предопределяет клинический полиморфизм нервно-психических нарушений и их труднопредсказуемую динамику БА [11].

Таким образом, наряду с медикаментозными средствами, целесообразно дополнительное применение психотерапии [4, 25].

Природа приступов БА может быть эпилептоидной. Большое число исследований посвящено изучению БА в контексте сходства ее патогенеза с эпилепсией и другими нейрогенными пароксизмальными и/или воспалительными заболеваниями. Пароксизмы спазмов, гипоксии и отека бронхов обусловлены патологией диэнцефальной области и отражают «вегетативную эпилептизацию». Невозможно избежать тяжелого обострения БА и выраженной дыхательной недостаточности, используя только базисное лечение [5, 32].

КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ, КОМПЛАЙЕНС, АДГЕРЕНС — ВАЖНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

На настоящий момент нет способа излечения от БА. Терапия БА все еще не оптимальна и должна быть направлена на максимальное улучшение качества жизни при минимальных побочных эффектах лечения и поддержание долгосрочного контроля симптомов БА с долгосрочной минимизацией рисков будущих обострений БА, нежелательных побочных эффектов терапии [4, 29].

Обструкция дыхательных путей при БА частично может стать необратимой при использовании лишь обычных методов лечения, что определяет концепцию ремоделирования дыхательных путей. Ошибки в диагностике БА повторяются при назначении терапии.

Контролирующей противовоспалительной терапией при БА являются глюкокортикостероиды. Несмотря на значительные успехи за последние 30 лет в области диагностики

и лечения БА, следует отметить отсутствие контроля заболевания у половины пациентов, получающих стандартную терапию БА с сохранением угрозы обострений и снижения качества жизни. В Международном руководстве по диагностике и лечению БА [29] отмечаются основные причины отсутствия контроля заболевания при получении пациентом стандартной терапии: отсутствие приверженности лечению, технически неверно проводимые ингаляции противовоспалительных препаратов, а также отсутствие лечения коморбидных заболеваний [24, 30, 35].

Одним из важнейших факторов на пути к контролю над БА является высокий уровень комлайентности с обеих сторон: врача и пациента/родителей пациента. На уровень комлайентности влияет вид назначаемой терапии, способ доставки лекарственного вещества [6, 8].

Не контролируют симптомы БА 60% пациентов, получающих терапию, и 17% — лишь частично контролируют их. Значимая причина недостижения контроля и повышенного риска обострения БА — низкая приверженность (adherence) базисной контролирующей терапии. Приверженность лечению препаратами для длительного контроля БА — одна из ключевых составляющих успешной терапии заболевания и профилактики обострений. Пациенты называют следующие причины низкой приверженности приема препаратов для поддерживающей терапии: 79% из них не считают свое состояние серьезной проблемой; 58% полагают нормальным каждодневное проявление симптомов; 61% принимают препараты только по необходимости; 45% боятся нежелательных реакций [1, 9].

Следует отметить, что пациенты с легкой степенью БА находятся в особенно тревожной ситуации: 37% имеют обострения; у 18% — фатальный исход болезни; 15–20% умерли, имея проявления легкой БА. Основные причины неблагоприятного исхода БА — поздняя диагностика, отсутствие комплайенса в лечении, самостоятельная отмена препаратов. Легкая форма БА преобладает среди пациентов с низкой приверженностью терапии [29].

Упрощение режима лечения, в частности, однократное применение препаратов, способно повысить приверженность пациентов терапии, а, следовательно, контроль БА. Вилантерол/флутиказона фуроат (ВИ/ФФ) — первая и единственная фиксированная комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и β_2-агониста длительного действия (ДДБА) с 24-часовой эффективностью при однократном применении [1, 35].

Совсем недавно появилась возможность терапии пациентов с трудной для лечения/контроля и тяжелой БА с помощью тройной фиксированной комбинации ингаляционного кортикостероида, длительно действующего β_2-агониста и длительно действующего антихолинергика. В частности, в фокусе обсуждения ингаляционная фиксированная комбинация индакатерола ацетата / гликопиррония бромида / мометазона фуроата в системе доставки Бризхалер, разработанная для однократного приема в день [29]. Среди основных причин отсутствия контроля БА прежде всего необходимо выделить неправильную технику ингаляции. Эти причины должны быть рассмотрены в первую очередь у пациента с неконтролируемыми симптомами БА [9, 29]. Приверженность включает три специфических компонента:

- принятие рекомендаций (пациент согласен принимать лекарственные средства/следовать рекомендациям);
- соблюдение назначений (пациент применяет лечение, как предписано врачом);
- постоянство (степень, с которой пациент следует назначенному лечению в течение длительного периода).

Приверженный лечению пациент вовремя и правильно принимает препарат, в полной назначенной дозе, соблюдает рекомендуемый образ жизни и диету, сохраняет психологическое равновесие и веру в успех терапии.

Неприверженный пациент нарушает предписанный режим лечения, в большинстве случаев не осознавая возможные последствия. Неприверженность терапии напрямую связана с увеличением частоты обострений и госпитализаций, назначением пероральных глюкокортикостероидов, незапланированных визитов к врачу по поводу БА, снижением качества жизни. Многие пациенты даже не начинают применять контролирующие БА препараты после их назначения врачом [21, 37], либо преждевременно прекращают прием контролирующих лекарственных препаратов, несмотря на риск обострения [24].

К факторам, снижающим приверженность пациентов лечению БА, относят сложный режим дозирования, побочное действие и отсроченный эффект лекарственных средств, их стоимость, наличие сопутствующих заболеваний и возраст [9].

Выделяют следующие виды неприверженности: непреднамеренную (забывчивость, боязнь дороговизны, непонимание); преднамеренную (предубеждение, боязнь побочных эффектов, культурные вопросы, финансовую несостоятельность).

Прогнозировать плохую приверженность сложно, поскольку типичного неприверженного пациента не существует, и низкая приверженность обычно обусловлена множеством причин, в частности, характеристиками пациента и внешними факторами, не связанными с больным [33].

Оптимальные методы выявления низкой приверженности лечению — наблюдение за больным, оценка контроля заболевания, правильно сформулированные вопросы о применении препарата базисной терапии БА и проверка даты назначения, срока годности, счетчика доз. Информирование и обучение пациента, партнерские отношения с ним в вопросе лечения БА, а также простой режим терапии, предусматривающий однократный прием препарата для контроля симптомов заболевания (1 раз в день) или режим единого ингалятора — залог оптимальной приверженности лечению [1].

Следует отметить, что большинство пациентов с БА предпочитают однократный прием препаратов в течение суток [1, 36].

Клиническая ремиссия тяжелой БА отчасти возможна при воздействии на биомеханизмы, однако оценить эффект биотерапии невозможно, так как биомаркеры не отражают сложности воспалительных эндотипов и оказываются недостаточными для выбора препарата [27].

НЕЙРОФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОЗДАНИЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Невозможно достичь обязательного контроля заболевания, используя только базисную терапию. И даже при достижении ремиссии лечение проводится в течение всей жизни пациента, часто с повышением объемов приема препаратов. Вызывает сомнение достаточность этого подхода, хотя понятна его необходимость [3, 8, 11, 17, 36]. Таким образом, для достижения высокой эффективности лечения необходимо дополнение принятых стандартов терапии БА.

До сих пор у больных БА лечение проводилось по двум главным направлениям: воздействие на факторы, вызывающие аллергическую реакцию, и на различные звенья патогенеза аллергической реакции; воздействие на периферические рецепторы, расположенные в стенке бронхов. Оба эти направления в сущности предусматривали воздействие на триггерные факторы. Согласно результатам проведенных исследований, доказывающих нейропароксизмальный механизм возникновения бронхоспазма при БА, рекомендовано третье направление в терапии: воздействие на активность генераторного нейрогенного пароксизмального механизма приступов БА с помощью антиконвульсантов, что ведет к их предотвращению и открывает новые горизонты в лечении БА. Убедительные положительные результаты антиконвульсивной терапии пациентов с БА достигнуты M. Lomia и соавт. [32].

С учетом существенной значимости психологических факторов в развитии БА важным направлением в ее лечении является введение методов психологической коррекции, изменяющих паттерн активности головного мозга в сторону нормализации взаимодействия отделов мозга с использованием различных методик, стандартизованных терапевтических программ [5, 25].

Американские ученые предложили использовать программы медитации осознанности, или mindfulness therapy (майндфулнесс-терапии — саморегуляция внимания), с восприятием внешнего и внутреннего мира его таким, как он есть: без критики, оценки и осуждения. Эта методика позволяет объединить возможности нейронауки и фармакотерапии в лечении БА [25].

Таким образом, для повышения эффективности лечения БА у пациентов к принятым медикаментозным средствам необходимо рассмотреть использование антиконвульсантов, методов психологической коррекции [5, 11, 25, 32].

Для наблюдения за детьми с БА необходим мультидисциплинарный состав специалистов (с участием психолога, психотерапевта, аллерголога, педиатра), что поможет определиться с новыми терапевтическими стратегиями, периконцепциональной профилактикой обострений, и, возможно, проложит путь к излечению БА.

Как уже отмечено, учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе БА, целесообразно выделять ее нейрофенотип, что позволит объективно оценить решающую роль, которую играет основная причина патологии при БА, — дизрегуляция нейроиммуноэндокринной системы, следствиями которой становятся воспаление и бронхообструкция.

Гетерогенность БА, антитриггерный подход в лечении — основа нерешенных терапевтических проблем. Отсутствие ясности в понимании причинно-следственной связи механизма развития БА порождает многочисленные описательные клинические варианты (фено-эндотипы), что не решает проблему в корне, а без радикального воздействия на причину возникновения БА исключается возможность выздоровления как такового.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике БА у детей допускается целый ряд ошибок:

- неумение дифференцировать БА от бронхиальной обструкции при других заболеваниях у детей раннего возраста;
- ложная интерпретация жалоб (на дистанционные хрипы);
- замена диагноза БА на менее опасно звучащий с последующей неадекватной терапией;
- завышенное значение дополнительных данных обследования, неправильная их трактовка.

В тактике лечения пациентов с БА допускаются следующие ошибки:

- недооценка значимости условно легко протекающей БА и неадекватная терапия;
- низкая приверженность пациентов назначенному лечению;
- ошибочное направление терапевтического вектора в сторону следствия, а не причины заболевания, исключающее возможность выздоровления;
- недооценка значимости нейровоспаления при БА, в связи с чем целесообразно выделение нейрофенотипа БА с направленным использованием антиконвульсантов, психологической коррекции в лечении наряду с принятой медикаментозной терапией.

Таким образом, **интегративная диагностическая программа БА** у детей, составленная с учетом результатов многочисленных исследований, включает следующее:

- распространение глубоких знаний современных критериев диагностики БА с использованием инновационных технологий среди практических врачей;
- тщательное составление клинического портрета пациента;
- выявление коморбидной патологии (аллергопатологии);
- четкое определение вектора обследования ребенка для уточнения фено-эндотипа БА для проведения в дальнейшем фенотип-специфической терапии;
- тщательный мониторинг состояния курируемого пациента, установление степени его приверженности лечению;
- дальнейшие исследования по установлению причинно-следственной связи в формировании БА и возможного изменения направления терапевтического вектора.

Предложенные шаги в коррекции программного диагностического и терапевтического подхода БА помогут приблизить решение одной из важнейших задач медицины — излечение БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.В., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Эффективность комбинаций ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов длительного действия в условиях реальной медицинской практики. *Пульмонология*. 2021;31(5):613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.
2. Бакрадзе М.В., Петровская М.И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2014;(14):39–45. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-14-39-45.
3. Волнухин А.В. Современная нейронаука о бронхиальной астме. Доступно по: https://www.b17.ru/article/asthma_neuroscience/ (дата обращения: 17.05.2025).
4. Закиров Ф.Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(4):86–97.
5. Иванова Н.А., Рыжов И.В., Будзин В.В., Никитина З.С. Повышение концентрации кинуренина в сыворотке крови у детей, больных эпилепсией и бронхиальной астмой. 2006. Доступно по: www.asthma.ge/rus (дата обращения: 02.07.2025).
6. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». 2021. Доступно по: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (дата обращения: 01.07.2025).
7. Колосов Г.А., Магсаржав Ц., Канэсиро К.В. Бронхиальная астма: психосоматический концепт в пользу персонализированного подхода. Психология: традиции и инновации. Материалы III междунар. науч. конф. Самара: АСГАРД; 2018.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. М.; 2012.
9. Ненашева Н.М. Приверженность лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения. *Практическая пульмонология*. 2014;(4):2–9.
10. Нестеренко З.В., Лагно О.В. Особенности современного мониторинга состояния подростков с бронхиальной астмой. *Педиатр*. 2023;14(2):69–77. DOI: 10.17816/PED14269-77.
11. Нечаева Г.И., Друк И.В., Овсянников Н.В. Психологический профиль больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани. Материалы Первого сибирского конгресса «Человек и лекарство». Красноярск; 2003.
12. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):100–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106.
13. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кравчук Д.А., Халед М. и др. Гетерогенность и трудности диагностики бронхиальной астмы у детей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016;(3):21–26.
14. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.П. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):74–86.
15. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. *Пульмонология*. 2002;(1):72–77.
16. Alexander F. Psychosomatic medicine it's principles and applications. New York; 2002:352.
17. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5–34. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
18. Balentova S., Conwell S., Myers A.C. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):195–202. DOI: 10.1016/j.resp.2013.07.006.
19. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br Med Bull*. 1992;48(1):149–168. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531.
20. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F. et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487–1495. DOI: 10.1056/NEJMoa052632.
21. Bollinger M.E., Mudd K.E., Boldt A. et al. Prescription fill patterns in underserved children with asthma receiving subspecialty care. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):185–189. DOI: 10.1016/j.anai.2013.06.009.
22. Buske-Kirschbaum A., Auer K., Krieger S., Weis S., Rauh W., Hellhammer D. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(5):806–810. DOI: 10.1097/01.psy.0000095916.25975.4f.
23. Price D., Canonica G.W. Biomarker relatability in the International Severe Asthma Network. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(8):100380. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100380.
24. Corrao G., Arfè A., Nicotra F. et al. Persistence with inhaled corticosteroids reduces the risk of exacerbation among adults with asthma: a real-world investigation. *Respirology*. 2016;21(6):1034–1040. DOI: 10.1111/resp.12791.
25. Davidson R.J., Jackson D.C., Kalin N.H. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000;126(6):890–909.
26. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs*. 2001;3(3):159–168. DOI: 10.2165/00128072-200103030-00001.
27. Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving concepts in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192 (6):660–668. DOI: 10.1164/rccm.201504-0763PP.

28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA Report 2018). Доступно по: www.ginasthma.org (дата обращения: 17.05.2025).
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA Report 2023). Доступно по: www.ginasthma.org (дата обращения: 17.05.2025).
30. International ERS/ATS Guidelines on definition evolution on and treatment severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
31. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med*. 2000;21(2): 301–313. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70268-9.
32. Lomia M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: Do some antiepileptic drugs have antiasthmatic properties? *Medical Hypotheses*. 2007;69(4):858–859. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.02.004.
33. McQuaid E.L. Barriers to medication adherence in asthma. The importance of culture and context. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.024.
34. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
35. Pediatr Pulmonol. ERS Guideline. Доступно по: https://www.ecmm.info/guidelines/previous-ecmm-escmid-guidelines/ (дата обращения: 17.05.2025).
36. Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med*. 2007;101(9):1895–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.001.
37. Wu A.C., Butler M.G., Li L. et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):161–166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201410-459OC.
38. Yang C.L., Simons E., Foty R.G., Subbarao P., To T., Dell S.D. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Open J of Dis Res*. 2021;11(4):117–132.
39. Zhang N., Xu Ji., Jiang C., Lu Sh. Neuro-immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma. *Front Immunol.* 2022;16:13:894047. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894047.

REFERENCES

1. Arhipov V.V., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R. The effectiveness of combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists in real medical practice. *Pul'monologiya.* 2021;31(5):613–626. (In Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.
2. Bakradze M.V., Petrovskaya M.I. Common mistakes made in the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children. *Medical Council*. 2014;(14):39–45. (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-14-39-45.
3. Volnukhin A.V. Modern neuroscience of bronchial asthma. Available at: https://www.b17.ru/article/asthma_neuroscience/ (accessed: 17.05.2025). (In Russian).
4. Zakirov F.R., Shestakova M.D. Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children. Mechanisms of interrelation. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(4):86–97. (In Russian).
5. Ivanova N.A., Ryzhov I.V., Budzin V.V., Nikitina Z.S. Increased concentration of kynurenine in blood serum in children with epilepsy and bronchial asthma. 2006. Available at: www.asthma.ge/rus (accessed: 02.07.2025). (In Russian).
6. Clinical recommendations of the Russian Federation "Bronchial asthma". 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (accessed: 01.07.2025). (In Russian).
7. Kolosov G.A. Magsarzhav C, Kanehsiro K.V. Bronchial asthma: a psychosomatic concept in favor of a personalized approach. Psychology: traditions and innovations: materials of the III International. scientific conf. Samara: ASGARD; 2018. (In Russian).
8. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". Moscow; 2012. (In Russian).
9. Nenasheva N.M. Adherence to treatment in patients with bronchial asthma and possible strategies for its improvement. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(4):2–9. (In Russian).
10. Nesterenko Z.V., Lagno O.V. Features of modern monitoring of the condition of adolescents with bronchial asthma. *Pediatrician*. 2023;14(2):69–77. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14269-77.
11. Nechaeva G.I., Druk I.V., Ovsyannikov N.V. Psychological profile of patients with bronchial asthma associated with connective tissue disorders. Materialy Pervogo sibirskogo Kongressa "Chelovek i lekarstvo". Krasnoyarsk; 2003: 123–124. (In Russian).
12. Ovsyannikov D.Yu. Difficulties and errors in diagnosis and treatment of bronchial asthma in children. *Medical Council*. 2017;(1):100–106. (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106.
13. Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Kravchuk D.A., Khaled M. et al. Heterogeneity and difficulties in diagnosing bronchial asthma in children. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik.* 2016;(3):21–26. (In Russian).
14. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuz'menko L.P. Frequently ill children: what else besides infections? *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013,12(1):74–86. (In Russian).
15. Sokolova L.V. Diagnostic errors in bronchial asthma in children. *Pul'monologiya*. 2002;(1):72–77. (In Russian).
16. Alexander F. Psychosomatic medicine it's principles and applications. New York; 2002:352.
17. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5–34. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
18. Balentova S., Conwell S., Myers A.C. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):195–202. DOI: 10.1016/j.resp.2013.07.006.
19. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br Med Bull*. 1992;48(1):149–168. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531.
20. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B., Bønnelykke K., Brasholt M., Heltberg A., Vissing N.H., Thorsen S.V., Stage M., Pipper C.B. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487–1495. DOI: 10.1056/NEJMoa052632.

21. Bollinger M.E., Mudd K.E., Boldt A. et al. Prescription fill patterns in underserved children with asthma receiving subspecialty care. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):185–189. DOI: 10.1016/j.anai.2013.06.009.
22. Buske-Kirschbaum A., Auer K., Krieger S., Weis S., Rauh W., Hellhammer D. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(5):806–810. DOI: 10.1097/01.psy.0000095916.25975.4f.
23. Price D., Canonica G.W. Biomarker relatability in the International Severe Asthma Network. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(8):100380. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100380.
24. Corrao G., Arfè A., Nicotra F. et al. Persistence with inhaled corticosteroids reduces the risk of exacerbation among adults with asthma: a real-world investigation. *Respirology*. 2016;21(6):1034–1040. DOI: 10.1111/resp.12791.
25. Davidson R.J., Jackson D.C., Kalin N.H. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000;126(6):890–909.
26. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs*. 2001;3(3):159–168. DOI: 10.2165/00128072-200103030-00001.
27. Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving concepts in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192 (6):660–668. DOI: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA Report 2018). Available at: www.ginasthma.org (accessed: 17.05.2025).
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA Report 2023). Available at: www.ginasthma.org (accessed: 17.05.2025).
30. International ERS/ATS Guidelines on definition evolution on and treatment severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
31. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med*. 2000;21(2): 301–313. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70268-9.
32. Lomia M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: Do some antiepileptic drugs have antiasthmatic properties? *Medical Hypotheses*. 2007;69(4):858–859. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.02.004.
33. McQuaid E.L. Barriers to medication adherence in asthma. The importance of culture and context. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.024.
34. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
35. Pediatr Pulmonol. ERS Guideline. Available at: https://www.ecmm.info/guidelines/previous-ecmm-escmid-guidelines/ (accessed: 17.05.2025).
36. Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med*. 2007;101(9):1895–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.001.
37. Wu A.C., Butler M.G., Li L. et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):161–166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201410-459OC.
38. Yang C.L., Simons E., Foty R.G., Subbarao P., To T., Dell S.D. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Open J of Dis Res*. 2021;11(4):117–132.
39. Zhang N., Xu Ji., Jiang C., Lu Sh. Neuro-immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma. *Front Immunol.* 2022;16:13:894047. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894047.

ОБ АВТОРАХ

* **Зоя Васильевна Нестеренко**, д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: zvnesterenk0@gmail.com

Елена Юрьевна Иванина, педагог-психолог, ГБОУ «Гимназия № 586» Василеостровского района, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Zoia V. Nesterenko**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: zvnesterenk0@gmail.com

Elena Yu. Ivanina, school psychologist, State Budgetary Educational Institution “Gymnasium No. 586” of Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com

https://doi.org/10.56871/PED.2025.33.54.007 УДК 616.37-002.1/.2-053.2-07-08

Клинический случай кальцифицирующего идиопатического панкреатита у ребенка

С.Н. Дроздова, М.Е. Балакина, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье представлено описание клинического случая идиопатического кальцифицирующего панкреатита у ребенка 14 лет. Акцентируется внимание на трудностях диагностики и лечения хронического панкреатита в педиатрической практике. Несмотря на низкую распространенность хронического панкреатита среди детей (до 0,5–1,0 случая на 100 000 человек), заболевание имеет серьезные последствия, приводящие к инвалидности. Сложность диагностики обусловлена неспецифичностью симптомов и отсутствием настороженности врачей в отношении данной проблемы у детей. В международной литературе представлено крайне мало исследований по хроническому панкреатиту в педиатрии, а в России на 2025 год отсутствуют действующие федеральные клинические рекомендации по этому заболеванию.

Представленный клинический случай описывает раннюю стадию идиопатического кальцифицирующего панкреатита у подростка с неспецифичными симптомами в начале болезни. Проведенное обследование выявило атрофические изменения поджелудочной железы, кальцификацию и другие характерные признаки хронического панкреатита. Был проведен комплексный диагностический поиск для определения причины кальцификации, включая молекулярно-генетический анализ и исключение других возможных причин, таких как муковисцидоз, аутоиммунные процессы и обструкция протоков. Однако причина панкреатита осталась неясной.

Важным аспектом статьи является обсуждение необходимости разработки алгоритмов диагностики и лечения хронического панкреатита у детей, поскольку данное заболевание требует индивидуального подхода к каждому пациенту. В заключение подчеркивается значимость дальнейшего изучения патогенеза и поиска эффективных методов терапии для предотвращения прогрессирования заболевания и сохранения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: идиопатический панкреатит, кальцифицирующий панкреатит, гиперамилаземия, панкреатит у детей

Для цитирования:
Дроздова С.Н., Балакина М.Е., Корниенко Е.А., Моисейкова Е.Л. Клинический случай кальцифицирующего идиопатического панкреатита у ребенка. *Педиатр*. 2025;16(3):64–70. https://doi.org/10.56871/PED.2025.33.54.007

Рукопись получена: 26.06.2025 **Рукопись одобрена: 11.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.33.54.007 UDC 616.37-002.1/.2-053.2-07-08

Clinical case of calcifying idiopathic pancreatitis in a child

Svetlana N. Drozdova, Maria E. Balakina,
Elena A. Kornienko, Ekaterina L. Moiseikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of idiopathic calcifying pancreatitis in a 14-year-old child, highlighting the challenges of diagnosing and treating chronic pancreatitis in pediatrics. Despite its relatively low prevalence among children (up to 0.5–1 cases per 100,000 population), the condition leads to significant disability. The complexity of diagnosis stems from the non-specific nature of symptoms and the lack of awareness among healthcare providers regarding this issue in children. There are very few studies on chronic pancreatitis in pediatrics available in international databases, and as of 2025, there are no active federal clinical guidelines for pancreatitis in children in Russia.

The presented clinical case outlines the early stages of idiopathic calcifying pancreatitis in a teenager presenting with non-specific symptoms at the onset of the disease. Comprehensive examination revealed atrophy of the pancreas, calcifications, and other characteristic features of chronic pancreatitis. A comprehensive diagnostic investigation was conducted to determine the cause of calcification, including molecular-genetic testing and exclusion of other potential causes such as cystic fibrosis, autoimmune processes, and duct obstruction. However, the exact etiology of the pancreatitis remained unclear.

A key aspect of the article is the discussion about the need to develop diagnostic and treatment protocols for chronic pancreatitis in children, given that individualized approaches are required for each patient. The conclusion emphasizes the importance of further research into the pathogenesis and identification of effective therapeutic strategies to prevent disease progression and maintain patients' quality of life.

Keywords: idiopathic pancreatitis, calcifying pancreatitis, hyperamylasemia, pancreatitis in children

To cite this article

Drozdova S.N., Balakina M.E., Kornienko E.A., Moiseikova E.L. Clinical case of calcifying idiopathic pancreatitis in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(3):64–70. https://doi.org/10.56871/PED.2025.33.54.007

Submitted: 26.06.2025 **Accepted: 11.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2587-6252 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) определяется как длительное полиэтиологическое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) со стойкими морфологическими изменениями, вызывающими боль, и стойкую экзо- и эндокринную недостаточность. ХП может быть следствием острого рецидивирующего панкреатита или развиваться бессимптомно, проявляя себя уже на фоне необратимых морфологических и функциональных изменений ПЖ. Панкреолитиаз является редким его осложнением у детей. Но если кальцификация обнаружена, она может расцениваться как один из важных и достоверных критериев ХП. Частота встречаемости ХП среди взрослого населения варьирует в пределах 27,4–50 случаев на 100 000 человек населения. В педиатрической практике этот диагноз встречается значительно реже, по некоторым источникам — до 0,5–1,0 случаев на 100 000 детей [4, 5]. Наиболее полно этиопатогенетическая структура ХП отражена в классификации TIGAR-O (toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrentacute, obstructive).

Наиболее частые причины развития ХП у детей — генетические факторы (мутации), аномалии развития панкреатических протоков, последствия травм и операций, инфекционные поражения железы, желчнокаменная болезнь или хронический холецистит с обструкцией выводных протоков [1, 7, 9, 11]. Среди генетических факторов, предрасполагающих к развитию ХП, наибольшее значение имеют следующие мутации: катионного трипсиногена (кодируемого геном *PRSS1*); трансмембранного регулятора хлоридного канала CFTR; ингибитора серин-протеазы 1 Kazal (SPINK1), трансмембранного регулятора CTRC, химотрипсина C (CTRC). Вследствие данных мутаций нарушается баланс активации и инактивации трипсиногена в ацинарных клетках и протоках ПЖ, что приводит к непосредственному ее повреждению. Чаще мутации наследуются аутосомно-доминантно, но описаны и аутосомно-рецессивные их формы. Данные о частоте встречаемости наследственного панкреатита варьируют от 14 до 79% среди пациентов с хроническим и рецидивирующим панкреатитом [7]. Врожденные аномалии строения протоков ПЖ (ее кольцевидная форма, *pancreas divisum* и др.) могут ничем не проявлять себя клинически и зачастую остаются не диагностированными или обнаруживаются случайно, они реже приводят к развитию ХП, чем воспалительные процессы и обструкция выводных протоков. Например, в США, по данным на 2022 год, кольцевидная ПЖ была диагностирована всего в 3,4 случаях на 100 000 человек населения, но при наличии врожденных аномалий ХП достоверно чаще диагностируется в детском возрасте [12].

В основе патоморфологических процессов при ХП лежит воспаление с прогрессирующей деструкцией ацинарного аппарата. Морфологически изменения характеризуются воспалительной инфильтрацией, атрофией, фиброзом и кальцификацией. Согласно Марсельско-Римской классификации, наиболее частой формой является кальцифицирующий ХП. У детей он встречается значительно реже, чем у взрослых пациентов, у которых он развивается преимущественно вследствие систематического употребления алкоголя. Кальцинаты ПЖ состоят преимущественно из солей кальция и коллагена, который выступает в роли матрикса для формирования конкремента. Ключевое звено в патогенезе кальцификации — воспаление. Выброс макрофагами и лимфоцитами трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) запускает трансформацию мезенхимальных стволовых клеток ПЖ в фибробласты, адипоциты, остеобласты, а также стимулирует выброс паратгормон-подобного белка ацинарными клетками и фибробластами, что в итоге приводит к образованию конкрементов. Важно также отметить, что при дефиците витамина D_3 снижается активность остеокальцина — ингибитора кальцификации, и повышается активность паратгормон-связывающего белка, что способствует образованию кальцинатов, т.е. дефицит витамина D_3 — один из факторов развития кальцинатов [8].

Особое внимание исследователей уже на протяжении более 40 лет приковано к белку панкреатических камней (PSP), он же литостатин, он же белок Reg1. Изначально предполагалось, что PSP ингибирует камнеобразование, и его снижение является фактором развития кальцифицирующего панкреатита, но в 2006 году эта теория была поставлена под сомнение [6]. Исследования последних лет установили литогенную, а не литостатическую роль PSP [14]. В настоящее время также изучается возможность использования этого белка в качестве биомаркера сепсиса [13, 15].

На данный момент не разработан четкий алгоритм диагностики и лечения детей с ХП. Обычно главная цель при лечении любого ХП — компенсация недостаточности экзокринной функции ПЖ, поэтому пациенты длительное время получают заместительную ферментную терапию. При этом могут недооцениваться показания к хирургическому лечению. Существуют также трудности в своевременной постановке диагноза у педиатрических пациентов из-за неспецифичности жалоб. Чаще всего их беспокоят боли в эпигастральной области и левом подреберье, иррадиация болей в спину, чувство тяжести после еды, тошнота и рвота, родители отмечают недостаточную прибавку массы и роста у ребенка вследствие экзокринной недостаточности ПЖ и мальдигестии [2, 3]. Наиболее достоверный показатель оценки экзокринной функции ПЖ на данный момент — уровень эластазы-1 кала. Структуру ПЖ позволяют качественно оценить такие методы визуализации, как эндосонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Важно отметить, что эндосонография по чувствительности не уступает компьютерной томографии [8]. В качестве диагностического маркера аутоиммунного панкреатита используется IgG4, но в ряде случаев даже при наличии этой патологии он может оставаться в пределах нормы. Важно также отметить необходимость максимально подробного и тщательного сбора анамнеза, учитывая возможность токсического повреждения ПЖ [2, 10].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ч., 14 лет, поступила на отделение гастроэнтерологии в плановом порядке для обследования, проведения дифференциальной диагностики заболевания, оценки функциональной сохранности ПЖ, динамики структурных изменений и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Физическое развитие среднее, гармоничное, росла и развивалась по возрасту, хроническими заболеваниями не страдает.

Первым и единственным клиническим проявлением заболевания были боли в спине, с чем девочка обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. На рентгенограмме позвоночника выявлены рентгеноконтрастные конкременты в области ПЖ и желчного пузыря. Пациентка была направлена в гастроэнтерологическое отделение стационара, где ей проведели комплексное обследование. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости по стандартной методике с внутривенным контрастированием визуализирована нормально расположенная ПЖ. Обращали на себя внимание выраженные атрофические изменения ее паренхимы в виде значительного уменьшения объема и множественных включений жировой плотности, множественные распространенные кальцинаты размером до 7,5 мм, неправильной формы, локализованные преимущественно в проекции протоковой системы (рис. 1). Парапанкреатическая клетчатка была интактна. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не были расширены. Свободная жидкость и признаки лимфоаденопатии не определялись.

В ходе обследования было выявлено снижение эластазы-1 кала до 143 мкг/г, что расценено как признак экзокринной недостаточности ПЖ. По копроцитограмме выявлены косвенные признаки мальабсорбции в виде экскреции жирных кислот, единичных измененных мышечных волокон и йодофильной флоры. Эндокринной недостаточности не выявлено. Уровни амилазы и липазы крови, трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глютамилтранспептидазы в крови были в пределах референсных значений.

Был проведен широкий диагностический поиск причины кальцификации ПЖ. Исключен наследственный характер заболевания путем молекулярно-генетического анализа наиболее распространенных мутаций: катионного трипсиногена (*PRSS1*), CFTR, ингибитора серин-протеазы 1 Kazal (SPINK1), химотрипсина C (CTRC), анионного трипсиногена *PRSS2*. Исключен первичный гиперпаратиреоз, так как уровни паратиреоидного гормона, кальция и фосфора сыворотки были в пределах нормы. Клинико-анамнестические данные, позволяющие предположить токсическую этиологию панкреатита, не выявлены. Девочка росла в благополучной семье, не имела сопутствующих хронических заболеваний и не принимала лекарственных препаратов на постоянной основе. Функция почек была полностью сохранна, дисметаболические нарушения не обнаружены. Муковисцидоз, как одна из наиболее распространенных причин ХП у детей, также был исключен посредством проведения потовой пробы. Убедительные данные за аутоиммунный процесс не получены.

В ходе комплексного обследования было выявлено снижение уровня 25-OH-витамина D до 7 нг/мл, что, с учетом патогенетических механизмов, является предрасполагающим фактором кальцификации. Обнаружены IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр и к цитомегаловирусу, что свидетельствовало, вероятно, о перенесенной ранее вирусной инфекции, которая могла стать триггером к развитию аутоиммунного процесса или оказать прямое цитолитическое и цитопатическое действие. Убедительные данные за аутоиммунный процесс не получены. Также в ходе обследования и дифференциальной диагностики исключены целиакия и воспалительные заболевания кишечника.

Одна из наиболее частых причин ХП — обструкция панкреатических протоков, которая может возникнуть в месте выхода холедоха или панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку в результате опухоли или язвенного поражения, отека большого дуоденального сосочка, дивертикулита и ряда других причин. Для исключения патологии в двенадцати-

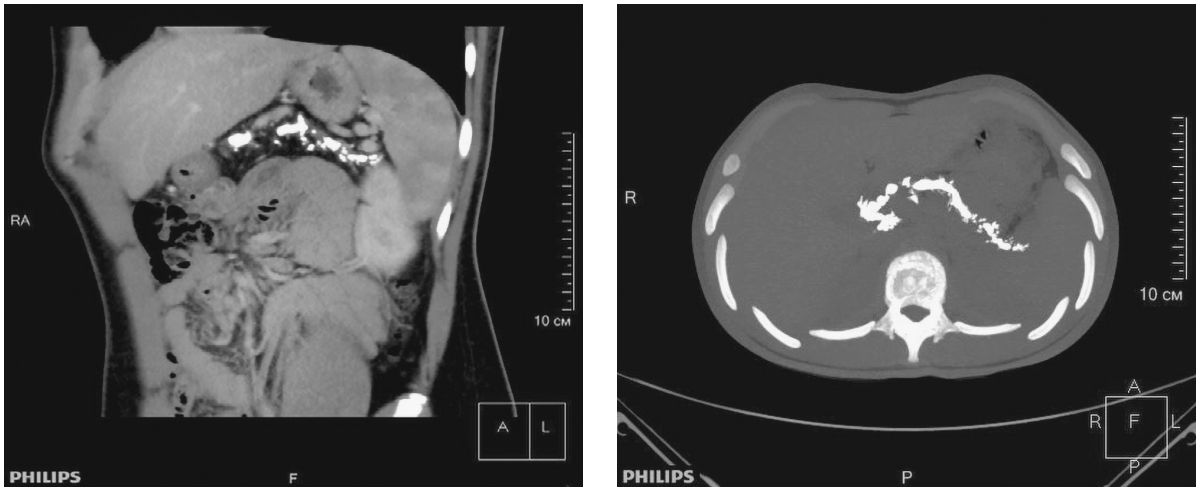


Рис. 1. Кальцинаты в проекции протоковой системы поджелудочной железы у пациентки с хроническим панкреатитом на МСКТ органов брюшной полости

Fig. 1. Calcifications in the projection of the pancreatic duct system in patients with chronic pancreatitis on MSCT of the abdominal cavity

перстной кишке девочке была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Выявлены признаки поверхностного антрального неактивного гастрита и поверхностного дуоденита, гистологически в биоптатах антрального отдела желудка обнаружено небольшое количество *Helicobacter pylori (Hp)*.

По результатам обследования пациентке установлен диагноз: ХП (атрофия, липоматоз ПЖ). Панкреолитиаз. Хронический гастродуоденит (поверхностный), *Hp*-ассоциированный, ремиссия.

Трудно сказать, что стало первопричиной развития панкреатита: была ли кальцификация первичной и вследствие нее возникла обструкция протоков, которая могла стать причиной атрофии и липоматоза железы, или же кальцификация возникла вторично на фоне хронического воспаления? В ходе длительного комплексного обследования выявлены такие отягощающие факторы, как дефицит витамина D_3, персистирующая герпетическая и хеликобактерная инфекция, вялотекущий воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Учитывая диффузный панкреолитиаз и стриктуры панкреатических протоков, больной была проведена комбинированная литоэкстракция и дренирование протока ПЖ. Пациентке рекомендовано соблюдать диету с ограничением жирных видов мяса, жареной и копченой пищи. Рекомендовано придерживаться нормокалорийной сбалансированной, обогащенной витаминами и минералами диеты. Учитывая умеренную экзокринную недостаточность ПЖ, назначена заместительная ферментотерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обращении пациента с жалобами на боль в спине необходимо включать панкреатит в спектр дифференциальной диагностики. Только прицельный сбор жалоб и анамнеза позволит специалисту заподозрить данное состояние у ребенка с неспецифическими жалобами в дебюте заболевания. Ранняя диагностика и лечение — путь к длительной и стойкой ремиссии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования, сбор, анализ, интерпретацию данных для работы, составление и пересмотр статьи, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты исследования.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова С.Н., Корниенко Е.А. Поражение поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника. *Медицина: теория и практика*. 2024;9(3):56–62. DOI: 10.56871/MTP.2024.66.59.007.
2. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99–156. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.
3. Корниенко Е.А., Ягупова А.А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей. *Русский медицинский журнал*. 2010;20:1249.
4. Кулевич Б.О., Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Холостова В.В., Хавкин А.И. Хронические панкреатиты у детей: между гастроэнтерологом и хирургом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;184(12):84–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95.
5. Леденева Е.М., Верткин А.Л., Седякина Ю.В., Курджиева С.С., Шамуилова М.М. Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):308–312. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(5):4.
7. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Генетические особенности и варианты течения наследственного панкреатита у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(5):78–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-78-83.
8. Нечаев В.М, Баранов С.А, Шульпекова Ю.О, Ивашкин В.Т. Кальцифицирующий панкреатит: патогенез и клиническое значение. *Вопросы детской диетологии*. 2020:18(3):29–36.
9. Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М., Солодинина Е.Н., Зыкин А.П., Шувалов М.Э., Вилесов А.Э. Лапароскопическая

продольная панкреатикоеюностомия при хроническом панкреатите у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2023;13(Спецвыпуск):161.

10. Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Малых М.В., Винокурова Л.В. Ранняя диагностика хронического панкреатита. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(6):349–356. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

11. Ягупова А.А., Корниенко Е.А., Лобода Т.Б., Фадина С.А. Новый диагноз в детской практике: аутоиммунный панкреатит. *Педиатр*. 2013;4(4):48–55. EDN: QFLZEA.

12. Alkhayyat M., Bachour S., Abou Saleh M., Abureesh M., Almomani A. et al. The epidemiology of annular pancreas in the united states: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):186–191. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001531.

13. Eggimann P., Que Y.A., Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med*. 2019;13(2):135–145. DOI: 10.2217/bmm-2018-0194.

14. Jin C.X., Hayakawa T., Ko S.B., Ishiguro H., Kitagawa M. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Intern Med*. 2011;50(15):1507–1516. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5362.

15. Saleh N.Y., Aboelghar H.M., Garib M.I., Rizk M.S., Mahmoud A.A. Pediatric sepsis diagnostic and prognostic biomarkers: pancreatic stone protein, copeptin, and apolipoprotein A-V. *Pediatr Res*. 2023;94(2):668–675. DOI: 10.1038/s41390-023-02499-0.

REFERENCES

1. Drozdova S.N., Kornienko E.A. Pancreatic lesion in inflammatory bowel diseases. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(3):56–62. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.66.59.007.

2. Ivashkin V.T., Kriger A.G., Ohlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.

3. Kornienko E.A., Yagupova A.A. Clinical features of chronic pancreatitis in children. RMZH. 2010;20:1249. (In Russian).

4. Kulevich B.O., Razumovskij A.Yu., Smirnov A.N., Holostova V.V., Havkin A.I. Chronic pancreatitis in children: between a gastroenterologist and a surgeon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12):84–95. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95.

5. Ledeneva E.M., Vertkin A.L., Sedyakina Yu.V., Kurdzhieva S.S., Shamuilova M.M. Chronic pancreatitis: prospects for early detection. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):308–312. (In Russian). DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221.

6. Maev I.V., Kucheryavyj Yu.A. Lithostatin: a modern view on the biological role and pathogenesis of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(5):4. (In Russian).

7. Minina S.N., Kornienko E.A., Suspicyn E.N., Imyanitov E.N. Genetic features and variants of the course of hereditary pancreatitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):78–83. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-78-83.

8. Nechaev V.M., Baranov S.A., Shul'pekova Yu.O., Ivashkin V.T. Calcifying pancreatitis: pathogenesis and clinical significance. *Pediatric nutrition*. 2020;18(3):29–36. (In Russian).

9. Sokolov Yu.Yu., Efremenkov A.M., Solodinina E.N., Zykin A.P., Shuvalov M.E., Vilesov A.E. Laparoscopic longitudinal pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13 (Special Issue):161. (In Russian).

10. Hat'kov I.E., Tyulyaeva E.Yu., Les'ko K.A., Dubcova E.A., Bordin D.S., Kiryukova M.A., Malyh M.V., Vinokurova L.V. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(6):349–356. (In Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

11. Yagupova A. A., Kornienko E.A., Loboda T.B., Fadina S.A. A new diagnosis in pediatric practice: autoimmune pancreatitis. *Pediatrician.* 2013;4(4):48–55. (In Russian). EDN: QFLZEA.

12. Alkhayyat M., Bachour S., Abou Saleh M., Abureesh M., Almomani A. et al. The epidemiology of annular pancreas in the united states: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):186–191. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001531.

13. Eggimann P., Que Y.A., Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med*. 2019;13(2):135–145. DOI: 10.2217/bmm-2018-0194.

14. Jin C.X., Hayakawa T., Ko S.B., Ishiguro H., Kitagawa M. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Intern Med*. 2011;50(15):1507–1516. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5362.

15. Saleh N.Y., Aboelghar H.M., Garib M.I., Rizk M.S., Mahmoud A.A. Pediatric sepsis diagnostic and prognostic biomarkers: pancreatic stone protein, copeptin, and apolipoprotein A-V. *Pediatr Res*. 2023;94(2):668–675. DOI: 10.1038/s41390-023-02499-0.

ОБ АВТОРАХ

*** Светлана Николаевна Дроздова**, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Svetlana N. Drozdova**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov FP and FPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Мария Евгеньевна Балакина, ординатор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3334-5561; eLibrary SPIN: 1290-8309; e-mail: mariaevgenevnab@yandex.ru

Елена Александровна Корниенко, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Екатерина Леонидовна Моисейкова, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Maria E. Balakina, resident, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov FP and FPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3334-5561; eLibrary SPIN: 1290-8309; e-mail: mariaevgenevnab@yandex.ru

Elena A. Kornienko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov FP and FPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Ekaterina L. Moiseikova, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov FP and FPE, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

https://doi.org/10.56871/PED.2025.36.22.008 УДК 616.831-009.2+616.833.24-002-031.14

Паранеопластическая острая атаксия (синдром опсоклонуса-миоклонуса) у детей, описание двух клинических случаев

Т.В. Мелашенко[1], М.Ю. Фомина[2], Р.И. Оборин[2]

[1] Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность изучения синдрома опсоклонуса-миоклонуса у детей обусловлена сложностью диагностики этой редкой патологии, частой ассоциацией данного состояния с неопластическим процессом, особенностями терапии и возможностью рецидивирующего течения. Это один из немногих паранеопластических синдромов, который встречается как у детей, так и у взрослых, хотя механизмы иммунной дисфункции у них различаются. Неврологическая дисфункция обусловлена аутоиммунным процессом и наблюдается у 3% детей с нейробластомой. Есть данные о развитии этого синдрома при целиакии. В остальных случаях заболевание может быть ассоциировано с вирусной инфекцией, вызванной вирусами Эпштейна–Барр, Коксаки В, энтеровирусами гриппа. Есть данные о редких случаях синдрома опсоклонуса-миоклонуса, связанного с болезнью Лайма. Клиническая картина представлена атаксией, миоклоническими пароксизмами и саккадирующими движениями глазных яблок. В статье приведены краткие литературные данные об этиологии и о клинических критериях синдрома опсоклонуса-миоклонуса у детей, важность онкологического поиска при первично развивающихся симптомах атаксии, миоклонуса и опсоклонуса. В работе описаны наблюдения двух пациенток раннего возраста, находившихся в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22» с диагностированным синдромом опсоклонуса-миоклонуса, обусловленного низкодифференцированной нейробластомой паравертебральной области и забрюшинного пространства. Представлено описание этиологии (паранеопластического процесса на фоне нейробластомы), клинической картины, особенностей течения заболевания и терапии, данных нейровизуализации, электроэнцефалографических исследований и лабораторных тестов. Особенности первого случая обусловлены быстрым развитием неврологической симптоматики, во втором наблюдении синдром опсоклонуса-миоклонуса дебютировал в раннем послеоперационном периоде. Изучение синдрома опсоклонуса-миоклонуса представляет значительные трудности, обусловлено как редкостью данной патологии, так и сложностями диагностики. Пациенты чаще обращаются за медицинской помощью именно из-за развития неврологической симптоматики, а не из-за клинических проявлений опухоли. Для стандартизации диагностики и лечения необходимо объединять данные обо всех диагностированных случаях, что и послужило основанием для написания данной статьи.

Ключевые слова: опсоклонус-миоклонус, нейробластома, энцефалопатия Кинсбурна

Для цитирования:
Мелашенко Т.В., Фомина М.Ю., Оборин Р.И. Паранеопластическая острая атаксия (синдром опсоклонуса-миоклонуса) у детей, описание двух клинических случаев. *Педиатр*. 2025;16(3):71–78. https://doi.org/10.56871/PED.2025.36.22.008

Рукопись получена: 17.07.2025 **Рукопись одобрена: 25.08.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.36.22.008 UDC 616.831-009.2+616.833.24-002-031.14

Paraneoplastic acute ataxia (opsoclonus-myoclonus syndrome) in children, description of two clinical cases

Tatiana V. Melashenko[1], Maria Yu. Fomina[2], Rostislav I. Oborin[2]

[1] Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The relevance of studying opsoclonus-myoclonus syndrome in children is due to the complexity of diagnosing this rare pathology, the frequent association of this condition with the neoplastic process, the peculiarities of therapy and the possibility of a recurrent course. This is one of the few paraneoplastic syndromes that occurs in both children and adults, although the mechanisms of immune dysfunction vary. Neurological dysfunction is caused by an autoimmune process and is observed in 3% of children with neuroblastoma. There is evidence of the development of the syndrome in celiac disease. In other cases, the disease may be associated with a viral infection (caused by Epstein–Barr viruses, Coxsackie B, influenza enteroviruses). There is evidence of rare cases of opsoclonus myoclonus syndrome associated with Lyme disease. The clinical picture is represented by ataxia, myoclonic paroxysms and saccading movements of the eyeballs. The article provides brief literature data on the etiology and clinical criteria of o syndrome opsoclonus-myoclonus in children, the importance of oncological search for the primary developing symptoms of ataxia, myoclonus and opsoclonus. The paper describes the authors' own observations of two young patients who were treated at the St. Petersburg State Pediatric Medical University and the Children's City Hospital No. 22 with the diagnosis of opsoclonus-myoclonus syndrome caused by poorly differentiated neuroblastoma of the paravertebral region and the retroperitoneal space. The article presents a description of the etiology (paraneoplastic process in the background of neuroblastoma), clinical picture, features of the course of the disease and therapy, data of neuroimaging, electroencephalographic studies and laboratory tests. Features of the first case are due to the rapid development of neurological symptoms, in the second observation, the syndrome of opsoclonus-myoclonus debuted in the early postoperative period. The study of opsoclonus-myoclonus syndrome presents significant difficulties, due to both the rarity of this pathology and the difficulties of diagnosis. Patients are more likely to seek medical care precisely because of the development of neurological symptoms, rather than because of the clinical manifestations of the tumor. To standardize the diagnosis and treatment, it is necessary to combine data on all diagnosed cases, which was the basis for writing this work.

Keywords: opsoklonus-myoclonus, neuroblastoma, Kinsbourne's syndrome

To cite this article
Melashenko T.V., Fomina M.Yu., Oborin R.I. Paraneoplastic acute ataxia (opsoclonus-myoclonus syndrome) in children, description of two clinical cases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):71–78. https://doi.org/10.56871/PED.2025.36.22.008

Submitted: 17.07.2025 **Accepted: 25.08.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром опсоклонуса-миоклонуса, или энцефалопатия Кинсбурна, — редкое неврологическое заболевание. По данным статистических исследований, выполненных в Великобритании, синдром выявляется в 0,18 случаев на 1 млн человек населения в год [15]. Распространенность заболевания в Российской Федерации неизвестна. Заболевание наблюдается преимущественно в педиатрической популяции, средний возраст пациентов в дебюте заболевания составляет 18 месяцев [10], среди заболевших детей преобладают девочки.

Название «синдром опсоклонуса-миоклонуса» (opsoclonus-myoclonus syndrome) предложили P. Talon и C. Stoll в 1985 году [14]. Впервые это заболевание описал М. Кинсбурн в 1962 году, он представил отчет о наблюдении за шестью детьми в возрасте 9–20 месяцев с нарушением координации, миоклониями и хаотичными движениями глаз, при этом у четырех пациентов наблюдалось улучшение на фоне адренокортикотропной гормональной терапии [11]. Термин «опсоклонус» (греч. *ops* — глаз, *klonos* — беспорядочные движения) предложил в 1913 году польский невролог K. Ozechowski. Для обозначения опсоклонуса используются и другие термины: «глазные миоклонии», «флаттер», «танец глазных яблок», «парные атактические движения глаз», «молниеносные движения глаз», «желеподобное дрожание», «саккадомания», «беспорядочное возбуждение глаз» [7].

Заболевание полиэтиологично, в 50% случаев у детей связано с паранеопластическим процессом, ассоциированным с нейробластомой (88%) или ганглионейромой (12%) абдоминальной и торакальной области [3, 8]. В настоящее время синдром опсоклонуса-миоклонуса рассматривается как аутоиммунное заболевание нервной системы, триггером которого могут стать нейрональные белки, продуцируемые опухолью. Предполагается, что клинические проявления — это результат аутоиммунного ответа против перекрестно-реактивных белков опухоли и нейронов и аксонов мозжечка [9]. Аутоантитела, связываясь с антигенами-мишенями, нарушают функцию клеток, но значительного воспалительного разрушения клетки не наблюдается [11]. В остальных случаях заболевание развивается на фоне перенесенной вирусной инфекции или аутоиммунного процесса [12].

Клиническая картина заболевания характеризуется основной триадой симптомов: атаксией, опсоклонусом, миоклонусом. Атаксия наблюдается у 81,7% пациентов, опсоклонус — у 58,9%, миоклонус — у 56,6% пациентов [6]. Часто выявляется тремор конечностей, поведенческие, эмоциональные и речевые нарушения (дисфазия, дизартрия, мутизм), нарушения сна, рвота, обильное слюнотечение [12]. В большинстве случаев заболевание начинается остро, с симптомов мозжечковой атаксии. Затем развивается опсоклонус, который рассматривается как гиперкинез глазных яблок. Он проявляется в виде хаотичных саккад глазных яблок в различных направлениях частотой 10–25 Гц, возникающих как при их движении, так и при фиксации взора. Опсоклонус может сочетаться с быстрыми движениями век, сохраняется во сне. Клиническую картину дополняет миоклонус, который проявляется в виде быстрых отрывистых подергиваний мышц лица, конечностей, туловища небольшой амплитуды и различной степени выраженности.

Диагностика заболевания основана на специфической клинической картине, выявлении онкологического или аутоиммунного заболевания. В качестве специфической диагностики проводится поиск нейрональных антител. Однако в проведенных крупных исследованиях на фоне широкой антинейрональной реактивности специфичные антитела для данного синдрома не идентифицированы [4, 5].

С учетом низкой распространенности СОМ [15] представляет интерес описание клинических случаев синдрома опсоклонуса-миоклонуса у двух девочек, обусловленного низкодифференцированной нейробластомой паравертебральной области и забрюшинного пространства.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай № 1

Пациентка Н., 2 года, поступила экстренно в психоневрологическое отделение СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22» в связи с жалобами на острое нарушение ходьбы, тремор рук, ног. Описанные жалобы отмечали в течение двух дней, ребенок начал спотыкаться, возник тремор конечностей в покое и при движении, отмечались нарушения поведения (капризность, плаксивость). Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности (первый ребенок здоров, вторая и третья беременности — медицинский аборт), вторых срочных родов, вес при рождении 3630 г, оценка по Апгар — 8/9 баллов, выписана из родильного дома на 5-й день жизни. Психическое и моторное развитие до года без особенностей. В первые два года жизни неврологической патологии не выявлено, отмечалась темповая задержка речи. Профилактическая вакцинация проведена согласно Национальному календарю профилактических прививок.

При поступлении состояние средней степени тяжести, на осмотр реагирует негативно: плачет, отворачивается, капризничает. Обращенную речь понимает, речевая продукция — отдельные слова, звукоподражание. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки без сыпи, отмечаются три пигментных пятна цвета «кофе с молоком», гемангиома розового цвета в левой латеральной области живота 3,0×3,0 см. Черепная иннервация — без патологии. Объем движений в конечностях полный (пассивные, активные движения). Отмечается нарушение походки — на широкой базе с наклоном вперед, неустойчивость при ходьбе, стоит без поддержки на широкой базе. Кинезиогенный тремор в руках средней амплитуды. Сидит устойчиво, садится самостоятельно. Мимопопадания нет. Мышечный тонус физиологический, симметричен. Глубокие рефлексы средней

живости, симметричные. Брюшные рефлексы симметричные, живые. Патологических стопных знаков нет. Предварительный диагноз при поступлении — острая атаксия неуточненная. В течение последующей недели после поступления отмечается прогрессирование неврологических нарушений. Появилось мимопопадание в руках с двух сторон, грубый кинетический тремор в руках во время манипуляций предметами. Наблюдаются трудности в приеме пищи — при попытке донести ложку ко рту появляется грубый интенционный тремор, мимопромахивание, миоклонии в руках, симметрично с двух сторон. Сидит устойчиво, стоит без поддержки неуверенно, при ходьбе появляются миоклонии в ногах. Отказывается от самостоятельной ходьбы, ходьба с широкой площадью опоры, ходит неуверенно с поддержкой вдоль кушетки. Мышечный тонус в динамике со снижением, сила мышц 5 баллов, симметрично. Появился опсоклонус при прослеживании за предметами, с двух сторон. В дальнейшем наблюдалось прогрессирование неврологической симптоматики — нарастание опсоклонуса (при фиксации взора и произвольном движении глазных яблок), слюнотечение, единичные эпизоды рвоты. Девочка не могла самостоятельно стоять, сидела с легкой поддержкой, наблюдались выраженные миоклонии в конечностях, генерализованный тремор в конечностях, прогрессирование мышечной гипотонии в конечностях (симметричное), нарушение сна, выраженное нарушение поведения (плаксивость, капризность, негативизм).

Лабораторная диагностика. Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови общетерапевтический, электролиты, антистрептолизин О (при поступлении и в динамике), лабораторная оценка функциональной активности щитовидной железы (свободные тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), тиреотропный гормон (ТТГ)), определение протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), белок фибриноген, антитромбин (АТ III), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — без отклонений от нормы. Полимеразная цепная реакция *Sars Coronavirus* (кровь) — отрицательно. Исследование кала на *Salmonella sp., Shigella sp., E. coli* — отрицательно. Антитела (IgG, IgM в сыворотке крови) *B. burgdorferi* (болезнь Лайма), к вирусу клещевого энцефалита, *Herpes simplex virus* 1, 2, 3, 6 — отрицательно. IgG, IgM, ПЦР ДНК вируса Эпштейна–Барр — отрицательно. Антитела *Rubella virus*: IgG — положительно (что ассоциировано с вакцинацией), IgM — отрицательно. ПЦР (кровь) ДНК *Herpes virus* 6, цитомегаловирусу — отрицательно. Проведена люмбальная пункция — без признаков воспаления спинномозговой жидкости. Бактериологическое исследование ликвора — роста микрофлоры не обнаружено. Серологическое исследование ликвора: *Haemophilus influenzae B Ag, Nesseria meningitidis B Ag, Nesseria meningitidis C Ag, Streptococcus pneumonia Ag, Streptococcus B Ag* — не обнаружено. Выполнено обследование крови на антитела к ганглиозидам, нейрональным антителам (Hu, Yo-1, Ri, PNMA2, Cv, GAD, амфифизину) — отрицательно. Глазное дно — без патологии. Оториноларингологическая патология не выявлена. Электроэнцефалография — на записи регистрируется исключительно ЭЭГ-картина активного бодрствования, представленная диффузной незонированной тета/бета-активностью, искаженная значительным количеством артефактов. Основной ритм достоверно не зарегистрирован (нельзя исключить короткий эпизод с частотой, соответствующей возрастной норме). Очаговая и эпилептиформная активность в течение записи достоверно не зарегистрирована.

Онкологический поиск включал выявление онкомаркеров крови (альфа-фетопротеин в плазме крови в пределах нормы — 1,8 Ме/мл), лучевую диагностику головного мозга, вилочковой железы, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, средостения.

Нейровизуализация. При поступлении выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга для исключения объемного процесса головного мозга, внутричерепного кровоизлияния, посттравматических изменений (без патологии).

На 8-й день заболевания проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — МР-картина резидуальных изменений перивентрикулярного белого вещества на уровне задних рогов боковых желудочков. После внутривенного контрастирования зон патологическое усиление сигнала в веществе головного мозга и по оболочкам не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — без патологических изменений, УЗИ органов мочевыделительной системы — без патологических изменений. УЗИ вилочковой железы — размеры тимуса меньше возрастной нормы.

Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекции: легочная ткань вздута, видимых инфильтративных изменений не выявлено. Отмечается сгущение легочного рисунка в базальных отделах, больше справа. Корни легких малоструктурны, не расширены. Диафрагма очерчена. Латеральные синусы свободные. Тень сердца не расширена. Определяется дополнительная интенсивная тень паравертебрально слева на уровне Th_8–Th_{11}.

МРТ органов брюшной полости — МР-признаки умеренной спленомегалии.

МРТ забрюшинного пространства: паравертебрально на уровне диафрагмы слева объемное образование, размерами до 44×21,1×38,6 мм, широко прилежащее к позвоночнику, исходящее из межпозвонковых отверстий, ограничивающее диффузию (измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) не менее $0{,}39\times10^{-3}$ мм^2/с), накапливающее контрастное вещество. Заключение: МР-картина паравертебрального объемного образования слева на уровне диафрагмы — нейробластома?

В результате выявления объемного образования паравертебрального пространства была проведена консульта-

ция онколога. Заключение: образование забрюшинного пространства (нейробластома?), острая мозжечковая атаксия, синдром опсоклонуса-миоклонуса. Пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России, чтобы продолжить обследование и определить дальнейшую тактику лечения. В этом стационаре ребенку проведена МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием, данных за поражение оболочек спинного мозга и миелопатии не выявлено. Выполнена КТ с введением контрастного вещества грудной клетки: внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Тимус 46×35 мм. Превертебрально слева, на уровне Th_9–Th_{12} мягкотканное образование с четкими контурами, размером 43×23×43 мм. Проведена трепанбиопсия образования.

После проведенного обследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» был поставлен заключительный диагноз: низкодифференцированная нейробластома паравертебральной области слева на уровне Th_9–Th_{12}, II стадия по INSS, L2 стадия по INRGSS. Группа среднего риска. Осложнение основного заболевания: энцефалопатия Кинсбурна (синдром опсоклонуса-миоклонуса). Амплификация гена *N-MYC* отрицательная. Гистологическое заключение — трепанбиоптат образования паравертебральной области слева: столбики низкодифференцированной нейробластомы с фокусами недифференцированной нейробластомы (менее 5% опухоли). Маркер пролиферативной активности низкий (MKI). Группа неблагоприятного прогноза. Ребенку проведено три курса системного противоопухолевого лечения (по протоколу NB2004). После третьего курса со значительным улучшением клинической картины (опсоклонус не отмечался, девочка садится и сидит самостоятельно, ходит с поддержкой, свободно манипулирует предметами), рентгенологической картины (уменьшение объема образования паравертебральной области слева на 86% согласно NB) выписана домой под наблюдение онколога.

Клинический случай № 2

Родители пациентки К., 1 год 10 месяцев, обратились в консультативно-диагностический центр СПбГПМУ. Жалобы при обращении: отстает в моторном развитии (не ходит и не стоит у опоры), аномальные движения глазных яблок, подергивания мускулатуры, шаткость, гипервозбудимость.

Анамнез жизни и анамнез болезни. Перинатальный анамнез отягощен. Беременность первая, протекала с гестозом, ОРВИ в 20 недель. Роды первые на 42-й неделе, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Самостоятельно пошла в 1 год 1 месяц, произносила отдельные слова. В 1 год 6 месяцев родители обратили внимание на своеобразный запах мочи, при ультразвуковом исследовании почек и мочевыводящих путей выявлено объемное образование левого надпочечника. Оперативное лечение проведено в 1 год 8 месяцев. После гистологического исследования объемного образования установлен диагноз: нейробластома левого надпочечника, низкодифференцированная. После оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде, когда девочка находилась на отделении реанимации, отметили дрожание правой руки, затем головы и шеи, туловища. При обращении: не стоит у опоры, не перемещается самостоятельно. Речевое развитие — произносит отдельные слова. Наследственность не отягощена. Ребенок госпитализирован в клинику СПбГПМУ. *Неврологический статус*. Общее состояние удовлетворительное. Черепная иннервация — взгляд фиксирует, следит за предметом. Голова приведена к левому плечу. Глазные щели — D=S. Подергивание глазных яблок. Большой родничок закрыт. Моторные навыки — удерживает голову, переворачивается, самостоятельно не садится, сидит с поддержкой. Мышечный тонус: диффузная мышечная гипотония. Глубокие рефлексы: симметричны, оживлены. Менингеальные знаки отрицательные. Окружность головы — 7 см. Окружность груди — 47 см. Интенционное дрожание. Статико-моторная атаксия. Проведено обследование. МРТ головного мозга — без патологических изменений, видео-электроэнцефалографический мониторинг с регистрацией сна — эпилептиформная активность не выявлена, иктальных паттернов нет. Диагноз: опсоклонус-миоклонус, паранеопластический. Состояние после оперативного лечения объемного образования левого надпочечника. Сопутствущий: синдром гипервозбудимости. Проведены курсы гормональной терапии и химиотерапии. После первого курса химиотерапии с применением циклофосфана состояние ухудшилось: возбуждение, нарушения сна, через 2 недели — рвота, связанная с приемом пищи и в ночное время, усиление гиперкинезов, саккадирующих движений глазных яблок. Появились миоклонии глаз при засыпании. При следующем цикле химиотерапии (циклофосфамид + дексаметозон) мама ребенка сообщила об уменьшении миоклонуса. Однако симптоматика полностью не купирована. Проведены четыре курса ритуксимаба с положительной динамикой — с уменьшением миоклонуса, атаксии, расширением моторных и речевых навыков. Ребенок наблюдается онкологом и неврологом СПбГПМУ, проводится реабилитация. Навыки самостоятельной ходьбы возобновились в 3 года 5 месяцев, миоклонические подергивания купированы. Периодически, особенно при эмоциональных реакциях, — аномальные движения глаз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности первого случая обусловлены быстрым развитием неврологической симптоматики (в течение 2 недель), преобладанием в неврологическом статусе нарастающей туловищной и конечностной атаксии, вплоть до развития астазии-абазии, относительно поздним присоединением опсоклонуса, выраженными поведенческими нарушениями, вегетативными расстройствами (рвоты, нарушений сна). Во втором наблюдении синдром опсоклонуса-миоклонуса развился в раннем послеоперационном периоде у ребенка 1 года 8 месяцев с диагностированной нейробластомой. Отличался развитием выраженной атаксии,

миоклонуса и опсоклонуса, длительно персистирующими на фоне полихимиотерапии. Положительный эффект отмечен после повторных курсов ритуксимаба.

В настоящее время алгоритм диагностики заболевания основывается на анализе клинической картины и исключении других возможных нозологических форм со сходными проявлениями. После установления диагноза синдрома опсоклонуса-миоклонуса необходимо выявить этиологию заболевания, что определяет дальнейший терапевтический подход.

Отсутствие разработанных диагностических критериев обусловливает позднюю диагностику заболевания, а в случаях манифестации заболевания синдромом острой атаксии (особенно при отсутствии отчетливого опсоклонуса или более позднего появления) требует проведения дифференциальной диагностики.

Рекомендуется в первую очередь исключать острые нарушения мозгового кровообращения, геморрагии, объемные образования структур задней черепной ямки, ликвородинамические нарушения, воспалительные заболевания центральной нервной системы (энцефалиты, вызванные герпетической группой вирусов, энцефалиты иной этиологии), острые демиелинизирующие заболевания, в том числе аутоиммунные, генетические заболевания, дебютирующие острой атаксией. Диагностика заболевания осложняется отсутствием одновременного развития триады основных симптомов [13].

Важно отметить, что при получении отрицательных результатов онкологического поиска необходимо проведение повторной визуализации (МРТ/КТ) грудной клетки, брюшной полости, малого таза не позже, чем через 6 месяцев, а также рекомендуется выполнить МРТ всего тела [1, 2, 13].

В клинической картине первого случая онкологический поиск был включен в комплексное обследование пациента, что позволило в течение 18 дней от начала манифестации заболевания установить диагноз и этиологию заболевания и определить дальнейшую тактику терапии.

Выбор правильной маршрутизации, преемственность между лечебными учреждениями, быстрое начало системной противоопухолевой терапии способствовали быстрому регрессу неврологической симптоматики и опухоли. Второе наблюдение демонстрирует необходимость длительного лечения синдрома опсоклонуса-миоклонуса паранеопластического генеза при стойких неврологических нарушениях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нарзиева С.П., Марченко Н.В., Тащилкин А.И., Дубицкий Д.Л., Шевченко Е.Ю., Новокшонов Д.Ю., Лопарева Д.Д., Дерягина А.А., Постаногов Р.А., Куценко В.П. Использование и безопасность контрастных веществ в современной визуализации в педиатрии. *Визуализация в медицине*. 2025;7(1):27–35. DOI: 10.56871/ViM.2025.92.83.003.
2. Разинова А.А., Позднякова О.Ф., Костик М.М., Поздняков А.В., Масалова В.В., Гайдар Е.В., Снегирева Л.С., Гребенюк М.М., Дроботов К.П. Роль магнитно-резонансной томографии по протоколу whole-body в выявлении воспалительных изменений в суставах у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Визуализация в медицине*. 2024;6(3):19–28. DOI: 10.56871/ViM.2024.68.67.003.
3. Шнайдер Н.А., Кантемирова Е.А., Ежикова К.А. Опсиклонус-миоклонус. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;(3):22–26.
4. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F., Vilchez J.J., Cheung N.K., Dalmau J. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(3):347–353. DOI: 10.1002/ana.10462.
5. Antunes N.L., Khakoo Y., Matthay K.K., Seeger R.C., Stram D.O., Gerstner E., Abrey L.E., Dalmau J. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(4):315–320. DOI: 10.1097/00043426-200007000-00007.
6. Giraldo S.J., Michaelis M., Kerr L. et al. Inaugural patient-reported registry of pediatric opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: presentation, diagnosis, and treatment of 194 patients. *Pediatric Neurology*. 2024;188:128–134. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.007.
7. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25(3):271–276. DOI: 10.1136/jnnp.25.3.271.

8. Koh P.S., Raffensperger J.G., Berry S., Larsen M.B., Johnstone H.S., Chou P., Luck S.R., Hammer M., Cohn S.L. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):712–716. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70062-1.
9. Korfei M., Fühlhuber V., Schmidt-Wöll T., Kaps M., Preissner K.T., Blaes F. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome. *J Neuroimmunol*. 2005;170(1-2):150–157. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.08.018.
10. Pang K.K., de Sousa C., Lang B., Pike M.G. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):156–161. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.002.
11. Panzer J.A., Anand R., Dalmau J., Lynch D.R. Antibodies to dendritic neuronal surface antigens in opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *J Neuroimmunol*. 2015;286:86–92. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.07.007. Erratum in: *J Neuroimmunol*. 2016;300:74. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.001.
12. Pranzatelli M.R. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15(3):186–228. DOI: 10.1097/00002826-199206000-00002.
13. Rossor T., Yeh E.A., Khakoo Y. et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1153. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001153.
14. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J. et al. The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. *J Springer*. 2009;39(7):723–726. DOI: 10.1007/s00247-009-1282-x.
15. Tate E.D., Allison T.J., Pranzatelli M.R., Verhulst S.J. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22(1):8–19. DOI: 10.1177/1043454204272560.

REFERENCES

1. Narzieva S.P., Marchenko N.V., Tashchilkin A.I., Dubickij D.L., Shevchenko E.Yu., Novokshonov D.Yu., Lopareva D.D., Deryagina A.A., Postanogov R.A., Kucenko V.P. The use and safety of contrast agents in modern imaging in pediatrics. *Visualization in Medicine*. 2025;7(1):27–35. (In Russian). DOI: 10.56871/ViM.2025.92.83.003.
2. Razinova A.A., Pozdnyakova O.F., Kostik M.M., Pozdnyakov A.V., Masalova V.V., Gajdar E.V., Snegireva L.S., Grebenyuk M.M., Drobotov K.P. The role of whole-body magnetic resonance imaging in detecting inflammatory changes in joints in children with juvenile idiopathic arthritis. *Visualization in Medicine*. 2024; 6(3): 19-28. (In Russian). DOI: 10.56871/ViM.2024.68.67.003.
3. Shnajder N.A., Kantemirova E.A., Ezhikova K.A. Opsiklonus-mioklonus. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;(3):22–26. (In Russian).
4. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F., Vilchez J.J., Cheung N.K., Dalmau J. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(3):347–353. DOI: 10.1002/ana.10462.
5. Antunes N.L., Khakoo Y., Matthay K.K., Seeger R.C., Stram D.O., Gerstner E., Abrey L.E., Dalmau J. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(4):315–320. DOI: 10.1097/00043426-200007000-00007.
6. Giraldo S.J., Michaelis M., Kerr L. et al. Inaugural patient-reported registry of pediatric opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: presentation, diagnosis, and treatment of 194 patients. *Pediatric Neurology*. 2024;188:128–134. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.007.
7. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25(3):271–276. DOI: 10.1136/jnnp.25.3.271.
8. Koh P.S., Raffensperger J.G., Berry S., Larsen M.B., Johnstone H.S., Chou P., Luck S.R., Hammer M., Cohn S.L. Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):712–716. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70062-1.
9. Korfei M., Fühlhuber V., Schmidt-Wöll T., Kaps M., Preissner K.T., Blaes F. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome. *J Neuroimmunol*. 2005;170(1-2):150–157. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.08.018.
10. Pang K.K., de Sousa C., Lang B., Pike M.G. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):156–161. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.002.
11. Panzer J.A., Anand R., Dalmau J., Lynch D.R. Antibodies to dendritic neuronal surface antigens in opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *J Neuroimmunol*. 2015;286:86–92. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.07.007. Erratum in: *J Neuroimmunol*. 2016;300:74. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.001.
12. Pranzatelli M.R. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15(3):186–228. DOI: 10.1097/00002826-199206000-00002.
13. Rossor T., Yeh E.A., Khakoo Y. et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1153. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001153.
14. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J. et al. The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. *J Springer*. 2009;39(7):723–726. DOI: 10.1007/s00247-009-1282-x.
15. Tate E.D., Allison T.J., Pranzatelli M.R., Verhulst S.J. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22(1):8–19. DOI: 10.1177/1043454204272560.

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Владимировна Мелашенко, канд. мед. наук, доцент, заведующая неврологическим отделением, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6693-8710; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

* **Мария Юрьевна Фомина**, д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Ростислав Игоревич Оборин, ординатор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6693-8710; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: oborinri@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Tatiana V. Melashenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Neurological Department Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6693-8710; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

* **Maria Yu. Fomina**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Department of Psychoneurology AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Rostislav I. Oborin, Resident doctor, Department of Psychoneurology AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6693-8710; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: oborinri@yandex.ru

https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009 УДК 616-056.7+575.1+616.8-009+616.853+612.284.2-053.2

Клинический случай пациента с синдромом Питта–Хопкинса

А.Н. Колчина[1], С.А. Рагимова[1], А.Ю. Шуткова[1], Х.Ф. Аксянова[2], О.В. Халецкая[1]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия
[2] Нижегородская детская областная клиническая больница, г. Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Синдром Питта–Хопкинса — редкая наследственная патология нервной системы, причиной которой является возникновение патогенного варианта в гене *TCF4*, расположенном в 21 локусе хромосомы 18. Частота встречаемости в настоящее время неизвестна. Основными фенотипическими проявлениями синдрома являются лицевые дисморфии: клювовидный нос, короткие носовые ходы, широкий рот с верхней губой в виде «лука Купидона», широко расставленные зубы, глубоко посаженные глаза, птоз, поперечная ладонная борозда, фетальные пальцевые подушечки. Также, помимо внешних изменений, у пациентов отмечается тяжелая умственная отсталость. Для многих пациентов характерна задержка психомоторного развития, отмечаемая уже на первом году жизни. Со временем поведение пациентов часто ассоциируется с аутистическими расстройствами, что осложняет диагностику данного синдрома.

Описан клинический случай девочки, наблюдавшейся в связи с задержкой психомоторного развития, которую отмечали с 4 месяцев, нарушения сна, редкие внезапные пароксизмальные состояния в виде возбуждения, плача. В ходе углубленного обследования был заподозрен синдром Питта–Хопкинса, который в дальнейшем был подтвержден молекулярно-генетически (у ребенка выявлен патогенный вариант chr18:55228987C>T c.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии).

Таким образом, в статье отображены теоретические аспекты синдрома Питта–Хопкинса, клинические особенности и требования к его диагностике на примере диагностического поиска у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: синдром Питта–Хопкинса, эпилепсия, *TCF4*, апноэ, гипервентиляция, дети

Для цитирования:
Колчина А.Н., Рагимова С.А., Шуткова А.Ю., Аксянова Х.Ф., Халецкая О.В. Клинический случай пациента с синдромом Питта–Хопкинса. *Педиатр*. 2025;16(3):79–86. https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009

Рукопись получена: 16.06.2025 **Рукопись одобрена: 01.09.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

ISSN 2587-6252 (Online)

https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009 УДК 616-056.7+575.1+616.8-009+616.853+612.284.2-053.2

Pitt–Hopkins syndrome clinical case

Anastasia N. Kolchina[1], Svetlana A. Ragimova[1], Alla Yu. Shutkova[1], Khasyanya F. Aksyanova[2], Olga V. Khaletskaya[1]

[1] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[2] Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Pitt–Hopkins syndrome is a rare pathology of the nervous system caused by a mutation in the *TCF4* gene, located in the 21st locus of the 18th chromosome. The incidence rate is currently unknown. The main phenotypic manifestations of the syndrome are facial dysmorphisms: a beak-shaped nose, short nasal passages, a wide mouth with an upper lip in the form of a "Cupid's bow", widely spaced teeth, deep-set eyes, upturned palpebral fissures, a single palmar crease and fetal finger pads. Also, in addition to external changes, patients have intellectual disabilities. Many patients are characterized by a delay in psychomotor development, noted already in the first year of life. Over time, the behavior of patients is often associated with autistic disorders, which complicates the diagnosis of this syndrome. We have described a clinical case of a girl who had complaints of delayed psychomotor development, which was noted from 4 months, sleep disorders, rare sudden paroxysmal states in the form of excitement, crying. During an in-depth examination, Pitt–Hopkins syndrome was suspected, which was later confirmed molecularly genetically. We performed direct Sanger sequencing, which resulted in the discovery of a mutation chr18:55228987C>T c.2045G>A (p.Arg682Gln) in the *TCF4* gene in a heterozygous state. The article reflects the theoretical aspects of Pitt–Hopkins syndrome, clinical features and requirements for diagnosing the syndrome using the example of a diagnostic search in a young child.

Keywords: Pitt–Hopkins syndrome, epilepsy, *TCF4*, apnea, hyperventilation, children

To cite this article
Kolchina A.N., Ragimova S.A., Shutkova A.Yu., Aksyanova Kh.F., Khaletskaya O.V. Pitt–Hopkins syndrome clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):79–86. https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009

Submitted: 16.06.2025 **Accepted: 01.09.2025** **Published online: 30.09.2025**

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Питта–Хопкинса — редкая наследственная патология нервной системы, причина которой — образование патогенного варианта в гене *TCF4*, расположенном в 21-м локусе хромосомы 18, чаще всего возникающая спорадически.

Данный синдром впервые был описан Д. Питом и И. Хопкинсом в 1978 году у двух неродственных детей со схожими внешними изменениями, патологическим дыхательным паттерном и задержкой психомоторного развития [15]. В 2007 года при помощи молекулярного кариотипирования было установлено, что причиной развития клинической картины синдрома Питта–Хопкинса является микроделеция длинного плеча хромосомы 18.

Обнаружено также, что у некоторых пациентов с клинической картиной синдрома Питта–Хопкинса имеются патогенные варианты в гене *CNTNAP2* на участке 7q35.36 или в гене *NRXN1* на участке 2p16.3. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Впоследствии данные находки были названы синдромом Питта–Хопкинса 1 (Pitt–Hopkins Like Syndrome 1 (PTHLS1)) и синдромом Питта–Хопкинса 2 (PTHSL2). Общими признаками PTHLS являются задержка умственного развития, отсутствие речи и нарушения дыхания, но и при PTHLS1, и при PTHLS2 двигательные показатели нормальны или движения лишь слегка задерживаются. Отличаются черты лица: нос у PTHLS1 неизменен, а верхняя губа не имеет изогнутой формы [1, 2].

На данный момент частота встречаемости синдрома Питта–Хопкинса неизвестна, однако в 2009 году было опубликовано исследование J.A. Rosenfeld. В ходе работы проводился скрининг 13 186 пациентов на предмет наличия мутаций в гене *TCF4* и микроделеций, захватывающих регионы *TCF4*, а также анализ литературных источников. Полученные результаты позволили предположить, что синдром возникает с популяционной частотой от 1 : 34 000 до 1 : 41 000 [16].

Ген *TCF4* кодирует белок, действующий как фактор транскрипции [3, 4]. Он обеспечивает инициацию дифференцировки нейронов, участвуя в развитии нервной системы плода во время беременности. У эмбриона ген *TCF4* экспрессируется в мозге, сетчатке и внутренних органах, а постнатально — в лимфоцитах, фибробластах, кишечнике и мышцах. При наличии патогенных вариантов в гене *TCF4* нарушается дифференцировка нервной системы [13, 20]. Нарушение работы *TCF4* приводит к снижению передачи сингалов по одному из основных сигнальных путей, ответственному за эмбриогенез и дифференцировку клеток (WNT-путь). В результате клетки-предшественники нейронов имеют сниженную активность пролиферации и способность дифференцироваться в нейроны [14].

Клинический фенотип. Основные фенотипические проявления синдрома Питта–Хопкинса — лицевые дисморфии: клювовидный нос, короткие носовые ходы, широкий рот с верхней губой в виде «лука Купидона», широко расставленные зубы, глубоко посаженные глаза, птоз, поперечная ладонная складка, фетальные пальцевые подушечки. Внешним изменениям сопутствует интеллектуальная недостаточность. Для многих больных характерна задержка психомоторного развития, отмечаемая уже на первом году жизни. Со временем поведение пациентов часто ассоциируется с аутистическими расстройствами: настроение приподнятое, сопровождающееся хлопаньем руками, кружением, машущими движениями руками, стереотипией [1, 2, 20].

Одно из тяжелых клинических проявлений данного синдрома — пароксизмальные дыхательные паттерны гипервентиляции с последующим апноэ, иногда вплоть до цианоза. Начало симптомов приходится на возраст от 3 до 7 лет, однако встречаются случаи и более позднего начала. Данное состояние характеризуется кратковременными эпизодами тяжелого дыхания, переходящими в период задержки дыхания с возможной потерей сознания. Патофизиология остается неясной, но предполагается, что такой тип патологии обусловлен нарушением функции белков, отвечающих за формирование ствола мозга в результате нарушенной работы дефектного *TCF4* [1, 2, 5, 17, 20].

Помимо специфических симптомов, пациент может иметь врожденные аномалии развития: урогенитальные мальформации, пальцевые аномалии (синдактилию, полидактилию), патологии желудочно-кишечного тракта (запоры, болезнь Гиршпрунга, рефлюкс), офтальмологические проблемы (миопию, косоглазие), сколиоз [1, 5, 20]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с предполагаемым синдромом Питта–Хопкинса возможно выявление таких изменений, как дисплазия мозолистого тела, выбухание головок хвостатого ядра, малые размеры гиппокампа, гипоплазия коры мозжечка и червя [7].

Эпилепсия. Эпилептические приступы встречаются более чем у 40% пациентов с синдромом Питта–Хопкинса [5, 7, 17]. Дебютировать они могут в любом возрасте. В литературе подробное описание электроэнцефалограммы (ЭЭГ) практически не встречается. Однако в записях ЭЭГ можно увидеть как фокальные, так и генерализованные нарушения. ЭЭГ может иметь нормальную картину в раннем возрасте и со взрослением пациента приобретать изменения в виде эпилептиформной активности [7].

Диагностика. Для диагностики синдрома Питта–Хопкинса не существует специфических тестов, кроме молекулярного генетического анализа с сопоставлением клинической картины.

Для предположения диагноза существует специализированная шкала, которую разработали S. Whalen (2012) и G. Marangi (2012) независимо друг от друга [11, 19].

В шкале Whalen выделяют несколько групп признаков. Частые признаки, оцениваемые в +1 балл: глубоко посаженные глаза; выступающая средняя или нижняя части лица; широкая переносица; широкий или клювоподобный нос; раздутые ноздри; большой рот; верхняя губа в виде «лука Купидона»; вывернутая нижняя губа; атактическая походка; судорожные состояния с гипервентиляцией; гипотония;

добродушный улыбчивый вид; тревожное поведение; страбизм. В 2 балла оцениваются следующие признаки: тяжелая задержка моторного развития до 3 лет или начало самостоятельной ходьбы после 3 лет; отсутствие речи; стереотипные движения рук или головы. Также обозначены нехарактерные для синдрома Питта–Хопкинса признаки, за наличие которых вычитаются 1 или 2 балла. К ним относятся микроцефалия, высокий рост, пороки развития внутренних органов, утрата ранее приобретенных навыков. При получении итоговой суммы число оценивают по значениям, допустимым для возраста пациента. До 3 лет сумма баллов равная или превышающая 10 и после 3 лет 15 баллов позволяет предположить наличие синдрома Питта–Хопкинса и направить пациента на проведение скрининга для обнаружения патогенных вариантов в гене *TCF4*.

Шкала Marangi частично схожа с предыдущим вариантом. Она также включает список частых фенотипических признаков данного синдрома, которые оцениваются в 1, 2 или 4 балла. В дополнение к этому в шкалу включены особенности результатов инструментальной диагностики. Интерпретация результатов возрастных различий не имеет различий по сравнению со шкалой Whalen.

При итоговом значении, равном 10 баллам и более из 16 по шкале Marangi, пациенту также рекомендовано проведение скрининга на наличие патогенных мутаций в гене *TCF4.*

Дифференциальная диагностика. Круг дифференциальной диагностики включает синдромы Ангельмана, Моуэта–Вильсона и Ретта. У многих пациентов с неустойчивой походкой, отсутствием речи и стереотипным поведением был выявлен синдром Питта–Хопкинса после получения результатов полногеномного секвенирования методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), где данные за дифференциальные патологии не были выявлены, но обнаруживался патогенный вариант в гене *TCF4* [12, 17].

Лечение. Основное направление в терапии детей с синдромом Питта–Хопкинса — симптоматическая терапия, основанная на физиотерапии, логопедии, работе с когнитивными и двигательными нарушениями. Учитывая наличие не только нарушений психомоторного развития, но и патологии других систем, можно подключать к комплексной терапии хирургов, гастроэнтерологов, пульмонологов, неврологов, офтальмологов.

Для детей старшего возраста необходимо разрабатывать индивидуальный план обучения, уделяя особое внимание раннему освоению альтернативных средств коммуникации и стратегий управления поведением [5, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., 2 года 10 месяцев, наблюдается у невролога и педиатра в течение 2,5 лет в связи с задержкой психомоторного развития, прослеживающуюся с возраста 4 месяцев, нарушения сна, редкие внезапные пароксизмальные состояния в виде возбуждения, плача.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность в этом же браке — здоровая девочка 5,5 лет), протекавшей без осложнений. Близкородственный брак отрицают. Роды вторые путем кесарева сечения в 40 недель. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, масса при рождении 3400 г, длина тела 53 см. Выписана из родильного дома на 6-е сутки. Неонатальный период протекал без патологии. С раннего возраста отмечается отставание в моторном и речевом развитии. Голову держит с 4 месяцев, следит глазами за предметами с 6 месяцев. С 6,5 месяцев переворачивается, подтягивается при тракции за руки, гулит и улыбается, самостоятельно берет игрушки в руки, перекладывает их из одной руки в другую. Навык самостоятельного сидения появился в 1,5 года, с 2 лет научилась стоять и переступать у опоры.

Анамнез заболевания и проведенные обследования. В 9 месяцев в связи с задержкой развития невролог рекомендовал проведение МРТ головного мозга, по данным которого выявлены небольшой участок гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества головного мозга правой теменной области, вероятно, постгипоксического характера, умеренно выраженная смешанная гидроцефалия. В 2 года выполнена повторная МРТ, в сравнении с предыдущим МР-исследованием — без существенной динамики.

Особенности фенотипа. При объективном осмотре ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев обратили внимание на наличие таких аномалий, как эпикант, глубоко посаженные глаза, сходящееся косоглазие, диспластичные ушные раковины, выступающая длинная спинка носа и округлый его кончик, короткий фильтр, большой рот с пухлыми губами, похожими на «лук Купидона». В области лба и затылка имеются гемангиомы, на левой голени и правом бедре — два светло-коричневых пятна. Плоско-вальгусная установка стоп. Учитывая фенотипические особенности, выполнено исследование кариотипа: 46, XX — нормальный женский.

В 2 года 6 месяцев ребенка консультировал генетик. С учетом описанных ранее особенностей фенотипа, задержки статомоторного и речевого развития, изменений на МР-картине головного мозга была предположена наследственная патология. При сопоставлении клинических признаков со шкалой Whalen для оценки синдрома Питта–Хопкинса общий балл составил 11. У ребенка имелись признаки, оцениваемые в 1 балл: глубоко посаженные глаза, выраженный корень носа, широкий нос, большой рот, гипотония; а также признаки, оцениваемые в 2 балла: тяжелая задержка двигательного развития, отсутствие речи, стереотипия. При рассмотрении признаков по шкале Marangi девочка получила по 1 баллу за нормальные показатели роста при рождении, моторную дискоординацию, нарушения по данным МРТ; по 2 балла — за интеллектуальные нарушения, отсутствие речи; 4 балла — за лицевые дисморфии. Таким образом, общая оценка составила также 11 баллов. Согласно интерпретации результатов, у ребенка имелись показания для обследования на наличие патогенных вариантов в гене *TCF4*. В 2 года 6 месяцев было проведено молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование методом NGS). Обнаружен пато-

генный вариант chr18:55228987C>T; c.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии, который ассоциирован с синдромом Питта–Хопкинса с аутосомно-доминантным типом наследования. При проведении подтверждающей диагностики методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *TCF4* у родителей и ребенка патогенный вариант chr18:55228987C>T c.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии был выявлен только у ребенка, что подтверждает возникновение ее *de novo*.

В 2 года 9 месяцев проведен видео-ЭЭГ-мониторинг: эпилептиформная активность и эпилептические приступы не выявлены.

Физикальный осмотр в возрасте 2 лет 10 месяцев: состояние по заболеванию средней тяжести обусловлено неврологическим дефицитом, самочувствие не страдает. Кожные покровы чистые, за исключением описанных ранее гемангиом и светло-коричневых пятен, слизистые оболочки чистые, влажные. Подкожно-жировой слой распределен равномерно, тургор тканей достаточный. Физическое развитие: вес 12 кг (z-score: –1.31), рост 90 см (z-score: –1,34), развитие гармоничное, ниже среднего. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипов нет, частота дыхания (ЧД) 23 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 118 в минуту. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, 1 раз в 2 дня.

Неврологический статус в возрасте 2 лет 10 месяцев: на осмотр девочка реагирует спокойно. Обращают на себя внимание стереотипные движения руками, ногами. Пациентка гулит, осознанных слов нет, обращенную речь не понимает. Простые команды не выполняет, навыки самообслуживания не сформированы. Туловищная атаксия. Мышечный тонус диффузно снижен, без асимметрии. Сухожильные рефлексы живые, без асимметрии.

Заключительный диагноз. На основании жалоб на пароксизмальные состояния фенотипических признаков в сочетании с грубой задержкой психического и речевого развития, задержкой формирования вертикализации и самостоятельной ходьбы, нарушениями движения (стереотипией, туловищной атаксией) и обнаружением мутации гена *TCF4* был выставлен диагноз «синдром Питта–Хопкинса».

Медицинские вмешательства. В данной клинической ситуации девочке необходимо регулярно посещать реабилитационные мероприятия и занятия с логопедом-дефектологом. Требуется также динамический контроль видео-ЭЭГ-мониторинга для своевременного обнаружения эпилептиформной активности.

Прогноз у пациентов с данной патологией неблагоприятный, так как очень низок реабилитационный потенциал имеющихся интеллектуальных и речевых нарушений с возможным последующим развитием эпилепсии.

Анализируя клинический фенотип пациентки в сравнении с литературными данными, можно отметить следующие особенности. Наличие выраженной задержки психомоторного развития с первых месяцев жизни при отсутствии данных об асфиксии при рождении или других внутриутробных аномалиях, которые могли бы быть причиной данных нарушений (неосложненное течение беременности, рождение ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями и оценкой по шкале APGAR должно наводить на мысль врача-клинициста о возможном наличии генетической патологии. Но даже в сочетании с множественными стигмами и развивающимися пароксизмальными состояниями дифференциальная диагностика синдрома Питта–Хопкинса на первом году жизни не представляется возможной, так как основные клинические проявления манифестируют в возрасте 3–7 лет. Однако в данном случае удалось предположить наличие наследственной патологии на основании анамнеза, фенотипа пациентки, что позволило своевременно провести молекулярно-генетическое исследование. Обнаружение патогенного варианта в гене *TCF4* и установление синдрома Питта–Хопкинса у девочки в возрасте 2 лет 10 месяцев позволяет выстроить тактику лечения и ухода за пациенткой, так как в последующем есть риск развития эпилепсии с пароксизмальными дыхательными паттернами гипервентиляции с апноэ вплоть до цианоза.

Возможное перспективное направление в лечении — генная терапия, но ее достижения описаны лишь на мышиных моделях. Методы основаны на использовании негативных регуляторов гистондеацетилаз (HDAC) [8, 9, 18], регуляции сигнального пути, ответственного за эмбриогенез и дифференцировку клеток (WNT-путь) [8], регуляции ионных каналов [6] и использовании вирусной генной терапии [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует вариант проявлений синдрома Питта–Хопкинса, подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием. Терапия нарушений при данном синдроме в настоящее время представляет большие сложности. Пациентке требуется комплексное лечение при участии невролога, психотерапевта, логопеда-дефектолога. Полная коррекция данного заболевания невозможна.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациента на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. The authors obtained written informed voluntary consent from the patient's legal representatives to publish personal data, including photographs (with face covering), in a scientific journal, including its electronic version.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондакова О.Б., Гребенкин Д.И., Лялина А.А., Хрусталева Е.В., Канивец И.В., Батышева Т.Т. Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Питта–Хопкинса. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(1):29–34. DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-01-29-34.
2. Люкшина Н.Г. Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии*. 2019;14(2):42–48. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48.
3. Amiel J., Rio M., de Pontual L. et al. Mutations in *TCF4*, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt–Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2007;80(5):988–993. DOI: 10.1086/515582.
4. Comisi F., Esposito E., Marras M., Soddu C., Savasta S. Unusual inconsolable crying: an insight, case report, and review of the literature on the Pitt-Hopkins gastrointestinal phenotype. Cureus. 2023;15(8):e43781. DOI: 10.7759/cureus.43781.
5. Dean L. Pitt-Hopkins Syndrome. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L., Malheiro A.J., eds. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); March 8, 2012.
6. Ekins S., Puhl A.C., Davidow A. Repurposing the dihydropyridine calcium channel inhibitor Nicardipine as a Nav1.8 inhibitor in vivo for Pitt-Hopkins syndrome. *Pharm Res*. 2020;37(7):127. DOI: 10.1007/s11095-020-02853-5
7. Goodspeed K., Newsom C., Morris M.A., Powell C., Evans P., Golla S. Pitt-Hopkins syndrome: a review of current literature, clinical approach, and 23-patient case series. *J Child Neurol*. 2018;33(3):233–244. DOI: 10.1177/0883073817750490.
8. Hennig K.M., Fass D.M., Zhao W.N. et al. WNT/β-Catenin pathway and epigenetic mechanisms regulate the Pitt–Hopkins syndrome and schizophrenia risk gene TCF4. *Mol Neuropsychiatry*. 2017;3(1):53–71. DOI: 10.1159/000475666.
9. Kennedy A.J., Rahn E.J., Paulukaitis B.S. et al. Tcf4 regulates synaptic plasticity, dna methylation, and memory function. *Cell Rep*. 2016;16(10):2666–2685. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.004.
10. Kim H., Gao E.B., Draper A. et al. Rescue of behavioral and electrophysiological phenotypes in a Pitt–Hopkins syndrome mouse model by genetic restoration of Tcf4 expression. *Elife.* 2022;11:e72290. DOI: 10.7554/eLife.72290.
11. Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D. et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt–Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(7):1604–1611. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
12. Marangi G., Zollino M. Pitt–HopkinsSyndrome and differential diagnosis: a molecular and clinical challenge. *J Pediatr Genet*. 2015;4(3):168–176. DOI: 10.1055/s-0035-1564570.
13. Mesman S., Bakker R., Smidt M.P. Tcf4 is required for correct brain development during embryogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2020;106:103502. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103502.
14. Papes F., Camargo A.P., de Souza J.S. et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nat Commun.* 2022;13(1):2387. DOI: 10.1038/s41467-022-29942-w.
15. Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J.* 1978;14(3):182–184. DOI: 10.1111/jpc.1978.14.3.182.
16. Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C. et al. Genotype-phenotype analysis of *TCF4* mutations causing Pitt–Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet Med.* 2009;11(11):797–805. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9.
17. Sweetser D.A., Elsharkawi I., Yonker L., Steeves M., Parkin K., Thibert R. Pitt-Hopkins syndrome. 2012 Aug 30 [updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
18. Sweatt J.D. Pitt–Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med.* 2013;45(5):e21. DOI: 10.1038/emm.2013.32.
19. Whalen S., Héron D., Gaillon T. et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt–Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat.* 2012;33(1):64–72. DOI: 10.1002/humu.21639.
20. Zollino M, Zweier C, Van Balkom ID et al. Diagnosis and management in Pitt–Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet*. 2019;95(4):462-478. DOI: 10.1111/cge.13506.

REFERENCES

1. Kondakova O.B., Grebenkin D.I., Lyalina A.A., Krustaleva E.V., Kanivets I.V., Batysheva T.T. Clinical and genetic characteristic of patients with Pitt–Hopkins syndrome. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(1):29–34. (In Russian). DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-01-29-34.
2. Lyushkina N.G. PItt-Hopkins syndrome with electrical status epilepticus in slow-wave sleep: a case report. *Russian Jornual of Child Neurology*. 2019;14(2):42–48. (In Russian). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48.
3. Amiel J., Rio M., de Pontual L. et al. Mutations in *TCF4*, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt–Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2007;80(5):988–993. DOI: 10.1086/515582.
4. Comisi F., Esposito E., Marras M., Soddu C., Savasta S. Unusual inconsolable crying: an insight, case report, and review of the literature on the Pitt-Hopkins gastrointestinal phenotype. Cureus. 2023;15(8):e43781. DOI: 10.7759/cureus.43781.
5. Dean L. Pitt-Hopkins Syndrome. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L., Malheiro A.J., eds. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); March 8, 2012.
6. Ekins S., Puhl A.C., Davidow A. Repurposing the dihydropyridine calcium channel inhibitor Nicardipine as a Nav1.8 inhibitor in vivo for Pitt-Hopkins syndrome. *Pharm Res*. 2020;37(7):127. DOI: 10.1007/s11095-020-02853-5
7. Goodspeed K., Newsom C., Morris M.A., Powell C., Evans P., Golla S. Pitt-Hopkins syndrome: a review of current literature, clinical approach, and 23-patient case series. *J Child Neurol*. 2018;33(3):233–244. DOI: 10.1177/0883073817750490.
8. Hennig K.M., Fass D.M., Zhao W.N. et al. WNT/β-Catenin pathway and epigenetic mechanisms regulate the Pitt–Hopkins syndrome and schizophrenia risk gene TCF4. *Mol Neuropsychiatry*. 2017;3(1):53–71. DOI: 10.1159/000475666.
9. Kennedy A.J., Rahn E.J., Paulukaitis B.S. et al. Tcf4 regulates synaptic plasticity, dna methylation, and memory function. *Cell Rep.* 2016;16(10):2666–2685. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.004.
10. Kim H., Gao E.B., Draper A. et al. Rescue of behavioral and electrophysiological phenotypes in a Pitt–Hopkins syndrome mouse model by genetic restoration of Tcf4 expression. *Elife.* 2022;11:e72290. DOI: 10.7554/eLife.72290.
11. Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D. et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt–Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1604–1611. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
12. Marangi G., Zollino M. Pitt–HopkinsSyndrome and differential diagnosis: a molecular and clinical challenge. *J Pediatr Genet.* 2015;4(3):168–176. DOI: 10.1055/s-0035-1564570.
13. Mesman S., Bakker R., Smidt M.P. Tcf4 is required for correct brain development during embryogenesis. *Mol Cell Neurosci.* 2020;106:103502. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103502.
14. Papes F., Camargo A.P., de Souza J.S. et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nat Commun.* 2022;13(1):2387. DOI: 10.1038/s41467-022-29942-w.
15. Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J.* 1978;14(3):182–184. DOI: 10.1111/jpc.1978.14.3.182.
16. Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C. et al. Genotype-phenotype analysis of *TCF4* mutations causing Pitt–Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet Med.* 2009;11(11):797–805. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9.
17. Sweetser D.A., Elsharkawi I., Yonker L., Steeves M., Parkin K., Thibert R. Pitt-Hopkins syndrome. 2012 Aug 30 [updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
18. Sweatt J.D. Pitt–Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med.* 2013;45(5):e21. DOI: 10.1038/emm.2013.32.
19. Whalen S., Héron D., Gaillon T. et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt–Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat.* 2012;33(1):64–72. DOI: 10.1002/humu.21639.
20. Zollino M, Zweier C, Van Balkom ID et al. Diagnosis and management in Pitt–Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet*. 2019;95(4):462-478. DOI: 10.1111/cge.13506.

ОБ АВТОРАХ

* **Анастасия Николаевна Колчина**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;
ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 1949-8595;
e-mail: kolchina.a@mail.ru

Светлана Анатольевна Рагимова, студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия;
ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 4554-2780;
e-mail: ragimovasvetlana24@gmail.com

AUTHORS INFO

*** Anastasia N. Kolchina**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1, pl. Minina i Pozharskogo, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0009-0006-7905-4301;
eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Svetlana A. Ragimova, 6th year student of the Pediatric Faculty, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia;
ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 4554-2780;
e-mail: ragimovasvetlana24@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Алла Юрьевна Шуткова, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0003-4953-4073; eLibrary SPIN: 1172-6732; e-mail: a_shutkova@mail.ru

Хасяня Фатиховна Аксянова, заведующий медико-генетической консультацией, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0009-0009-3750-9461; e-mail: hasyanya@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Alla Yu. Shutkova, MD, PhD, Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0003-4953-4073; eLibrary SPIN: 1172-6732; e-mail: a_shutkova@mail.ru

Khasyanya F. Aksyanova, Head of Medical and Genetic Consultation, Nizhny Novgorod Children's Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0009-0009-3750-9461; e-mail: hasyanya@mail.ru

Olga V. Khaletskaya, MD, PhD, Dr Sci (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

https://doi.org/10.56871/PED.2025.12.10.010 УДК 929+616-092+612.018.2

К 125-летию выдающегося патофизиолога — яркой звезды российской науки — Леонида Рувимовича Перельмана

Т.В. Брус[1], М.М. Алимов[1], А.Г. Васильев[1], К.А. Быстрова[1], А.В. Баннова[2], Р.В. Кораблев[1], М.М. Алимов[1], А.М. Филин[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена описанию жизни и деятельности выдающегося ученого-патофизиолога профессора Леонида Рувимовича Перельмана, чьи научные труды и педагогическая работа оказали значительное влияние на развитие не только отечественной патофизиологии и медицины, но и на мировую науку. Основное внимание уделяется ключевым этапам его биографии — семье, раннему периоду становления исследователя, вкладу в развитие экспериментальной и клинической патофизиологии, многочисленным открытиям, повлиявшим на ключевые области современной медицины, а также его роли в формировании научных школ. Особое место занимает анализ научных публикаций Леонида Рувимовича Перельмана, экспериментальных и теоретических работ, внесших существенный вклад в понимание механизмов важнейших патологических процессов и разработку новых подходов к диагностике и терапии, что нашло применение в настоящее время в нейроиммуноэндокринологии, регенеративной медицине, онкологии, хирургии и других областях медицинской науки. Рассматриваются методики преподавания Леонида Рувимовича, его научное руководство бесчисленными работами студентов и аспирантов, а также влияние на подготовку высококвалифицированных специалистов в области патологической физиологии, которые работали во многих учебных заведениях России, в том числе в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. В заключении подчеркивается значимость наследия Перельмана для современной медицинской науки, а также актуальность его идей в планировании новых исследований для их дальнейшего внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: патофизиология, биография, Леонид Рувимович Перельман, пермиссивное действие гормонов

Для цитирования:
Брус Т.В., Алимов М.М., Васильев А.Г., Быстрова К.А., Баннова К.А., Кораблев Р.В., Алимов М.М., Филин А.М. К 125-летию выдающегося патофизиолога — яркой звезды российской науки — Леонида Рувимовича Перельмана. *Педиатр*. 2025;16(3):87–95. https://doi.org/10.56871/PED.2025.12.10.010

Рукопись получена: 04.08.2025 **Рукопись одобрена: 08.09.2025** **Опубликована online: 30.09.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.12.10.010 UDC 929+616-092+612.018.2

Towards 125th anniversary of the outstanding pathophysiologist and bright star of Russian science — Leonid Ruvimovich Perelman

Tatyana V. Brus[1], Mirzonuriddin M. Alimov[1], Andrey G. Vasiliev[1], Ksenia A. Bystrova[1], Anastasia V. Bannova[2], Rodion V. Korablev[1], Mirzoakbar M. Alimov[1], Aleksey M. Filin[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the study of the life and activities of the outstanding scientist pathophysiologist Professor Leonid Ruvimovich Perelman, whose researh and pedagogical activity had a significant impact on the development of Pathophysiology and Medicine not only in Russia, but also in the world. The main attention is paid to the key stages of his biography — his family, the early stages of the researcher's development, his contribution to the development of experimental and clinical pathophysiology, his numerous discoveries that influenced some key areas of modern medicine, as well as his role in the formation of scientific schools. A special place is given to the analysis of scientific publications of Leonid Ruvimovich Perelman, experimental and theoretical works that made a significant contribution to the understanding of the mechanisms of the most important pathological processes and the development of new approaches to diagnosis and therapy, which have found application nowadays in neuroimmunoendocrinology, regenerative medicine, oncology, surgery and other fields. Leonid Ruvimovich's teaching methods, his scientific guidance of countless undergraduate and postgraduate papers, and his influence on the training of highly qualified specialists in pathological physiology, who worked in many educational institutions in Russia, including the St. Petersburg State Paediatric Medical University, are discussed. The conclusion emphasises the significance of Perelman's legacy for modern medical science, as well as the relevance of his ideas in planning new research for their further implementation in clinical practice.

Keywords: pathophysiology, biography, Leonid Ruvimovich Perelman, permissive action of hormones

To cite this article
Brus T.V., Alimov M.M., Vasiliev A.G., Bystrova K.A., Bannova A.V., Korablev R.V., Alimov M.M., Filin A.M. Towards 125th anniversary of the outstanding pathophysiologist and bright star of Russian science — Leonid Ruvimovich Perelman. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(3):87–95. https://doi.org/10.56871/PED.2025.12.10.010

Submitted: 04.08.2025 **Accepted: 08.09.2025** **Published online: 30.09.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

ВВЕДЕНИЕ

В истории российской медицины есть имена, которые, подобно ярким звездам, освещают путь многим поколениям ученых. К ряду этих знаменитых имен относится и Леонид Рувимович Перельман (1900–1969) (рис. 1) — выдающийся патофизиолог, чьи открытия в области эндокринологии, иммунологии и фтизиопульмонологии опередили свое время на десятилетия. Его научная карьера, начавшаяся в бурные годы революции и гражданской войны, проходила через все трагические перипетии советской эпохи — от сталинских репрессий до блокады Ленинграда. Несмотря на все препятствия, он сумел не только сохранить верность науке, но и совершить прорывные открытия, которые до сих пор остаются актуальными в современной медицине.

ФОРМИРОВАНИЕ УЧЕНОГО (1900–1920-е ГОДЫ)

Леонид Рувимович Перельман родился 6 июля 1900 года в Казани, в семье врача. Интеллектуальная атмосфера дома, где царил культ знаний и уважение к науке, во многом определила его будущий путь. Как вспоминали современники, еще в гимназические годы он проявлял необычайную широту интересов — увлекался философией, литературой, музыкой и естественными науками [18].

В 1917 году, окончив гимназию, Перельман поступил на медицинский факультет Саратовского университета. Это был переломный момент в его жизни — здесь он встретил своего главного учителя, Александра Александровича Богомольца, возглавлявшего кафедру общей патологии. Богомолец, ученик самого Ильи Ильича Мечникова, создавал в Саратове одну из сильнейших школ патофизиологии в стране.

Уже на втором курсе, в ноябре 1919 года, Леонид Рувимович начал работать препаратором на кафедре, где под руководством Богомольца постигал азы экспериментальной медицины. В эти годы формировался его уникальный стиль мышления — сочетание глубины теоретического анализа с виртуозным владением экспериментальными методиками.



Рис. 1. Леонид Рувимович Перельман (50-е годы XX века)
Fig. 1. Leonid Ruvymovych Perelman (50-es of the XX century)

1920 год стал испытанием для молодого ученого. Как и многие студенты, он добровольно вступил в Красную армию, где служил санитаром на Юго-Восточном фронте. Именно здесь, проходя кавалерийскую подготовку, Леонид Рувимович на всю жизнь полюбил верховую езду — страсть, которая сохранилась у него и в зрелые годы. По воспоминаниям коллег, даже став профессором, он находил время для тренировок в манеже [18].

НАУЧНЫЙ ПРОРЫВ (1920–1930-е ГОДЫ)

После демобилизации молодой ученый вернулся в университет для продолжения учебы, а по окончании, в 1922 году, был назначен помощником прозектора на кафедре общей патологии и бактериологии. Уже в 1924 году, будучи еще интерном, он совершил открытие, которое навсегда вписало его имя в историю эндокринологии. В небольшой работе, опубликованной в провинциальном издательстве «Саргублит», он впервые в мире описал пермиссивное действие гормонов — их способность модулировать эффекты других биологически активных веществ. За первые 3 года работы Леонида Рувимовича на кафедре под руководством профессора А.А. Богомольца было выполнено и опубликовано пять экспериментальных научных работ, две из которых касались эндокринологии [6]. Одной из них была статья «К вопросу о функциональной взаимосвязи паращитовидных и мужских половых желез», опубликованная в журнале «Архив клинической и экспериментальной медицины» в 1924 году. Эта работа стала пионерской и оказала значительное влияние на развитие как отечественной, так и мировой эндокринологии, продемонстрировав на модели паратиреопривной тетании пермиссивное действие гормонов [9]. Лишь в 1949 году американцы Д. Ингл и Дж. Энгел пришли к тем же выводам, не подозревая о приоритете советского коллеги [20, 21].

В 1925 году была опубликована его вторая работа «К вопросу о взаимоотношениях паращитовидных желез и надпочечников в патогенезе tetaniae parathyreoprival».Открытие пермиссивного действия гормонов, сделанное на модели паратиреопривной тетании, на долгие годы опередило аналогичные исследования западных ученых [19].

В 1925 году, вслед за Богомольцем, Перельман перешел во 2-й Московский университет, где год проработал преподавателем. Однако уже в 1926 году он вернулся в Саратов, где в 1928 году, защитив диссертацию, стал приват-доцентом. Эти годы были чрезвычайно плодотворными — именно тогда он разработал свою знаменитую методику хронического парабиоза, позволившую четко разграничить гуморальные и нервные механизмы регуляции [4].

Поворотным моментом научной деятельности Перельмана стал 1929 год, когда его избрали профессором и заведующим кафедрой патофизиологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ныне —

СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Эту должность он занимал беспрецедентно долго — 38 лет, до 1967 года.

На протяжении 21 года Л.Р. Перельман возглавлял отдел экспериментальной патологии Ленинградского туберкулезного института, где изучал зависимость течения данной патологии от обменных процессов и гормональной динамики [10].

ГЛАВНЫЕ НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ

В начале 30-х годов прошлого века Л.Р. Перельман возглавил кафедру патологической физиологии в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, получив этот пост от профессора Ефима Семеновича Лондона, который доверил кафедру молодому, но очень талантливому ученому. Длительное время профессор Перельман заведовал этой кафедрой в Педиатрическом институте, и именно здесь в 1930–1940-е годы ему довелось совершить так много в разработке важнейших теоретических и практических проблем патофизиологии и медицины.

Нейроиммуноэндокринология: предвидение будущего. Одним из наиболее пророческих направлений работ Перельмана стало изучение взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем. Когда многие в мире думали, что эти системы не взаимодействуют между собой, Леонид Рувимович сумел разглядеть многие общие механизмы между ними. Он одним из первых понял значение цитотоксинов — антител к клеточным структурам. Ученый предсказал, что эти молекулы могут быть использованы в терапии аутоиммунных, онкологических и нейродегенеративных заболеваний. В своих исследованиях Перельман определил, что стрессовые факторы модулируют иммунный ответ посредством гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а воспалительные процессы нарушают нейроэндокринную регуляцию [12]. Сегодня эти идеи легли в основу целого направления — нейроиммуноэндокринологии. Так, обнаружено, что нейромедиаторы и гормоны модулируют иммунную систему, влияя на пролиферацию иммунокомпетентных клеток и продукцию ими цитокинов [14].

Физиология дыхания: революция во фтизиатрии. Более 20 лет Перельман изучал механизмы регуляции дыхания. Одним из его открытий стал активный тонус легких — легочная ткань способна самостоятельно поддерживать оптимальный уровень напряжения благодаря нервно-рефлекторной регуляции, а не следовать за движениями грудной клетки. Также Леонид Рувимович исследовал плеврелегочный рефлекс, при котором раздражение данной серозной оболочки влияет на ее тонус и участие в акте дыхания. Эти открытия ученого и по сей день применяются во фтизиопульмонологии и являются «золотым стандартом» в диагностике некоторых заболеваний [15, 19].

Метод парабиоза: уникальная экспериментальная модель. Созданная Перельманом методика хронического парабиоза (хирургического соединения двух организмов) позволила установить гуморальную природу передачи влияний от одного организма другому. Благодаря этому исследованию были совершены следующие фундаментальные открытия в иммунологии, трансплантологии и онкологии: факторы свертываемости крови донора могут влиять на регенерацию тканей реципиента, методы подавления отторжения трансплантатов, влияние системных факторов на рост опухолей. Также одним из самых значимых открытий стало стимулирование восстановления тканей у старого организма при переливании крови молодого организма. Таким образом, можно сказать, что Перельман благодаря этому методу заложил основы изучения старения, регенеративной медицины и терапии онкологических заболеваний [8, 17].

Блокадный Ленинград: работа в условиях катастрофы и научный подвиг в исследовании патологии голодания. Когда в сентябре 1941 года замкнулось блокадное кольцо вокруг Ленинграда, Леонид Рувимович Перельман оказался одним из немногих крупных ученых, оставшихся в городе. В отличие от многих коллег, эвакуированных в Казань или Томск, он сознательно остался на своем посту, считая своим долгом продолжать работу в этих нечеловеческих условиях и приняв на себя заведование сразу тремя кафедрами патофизиологии — в Ленинградском педиатрическом медицинском институте (ЛПМИ), 1-м Медицинском институте и Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте (ЛСГМИ).

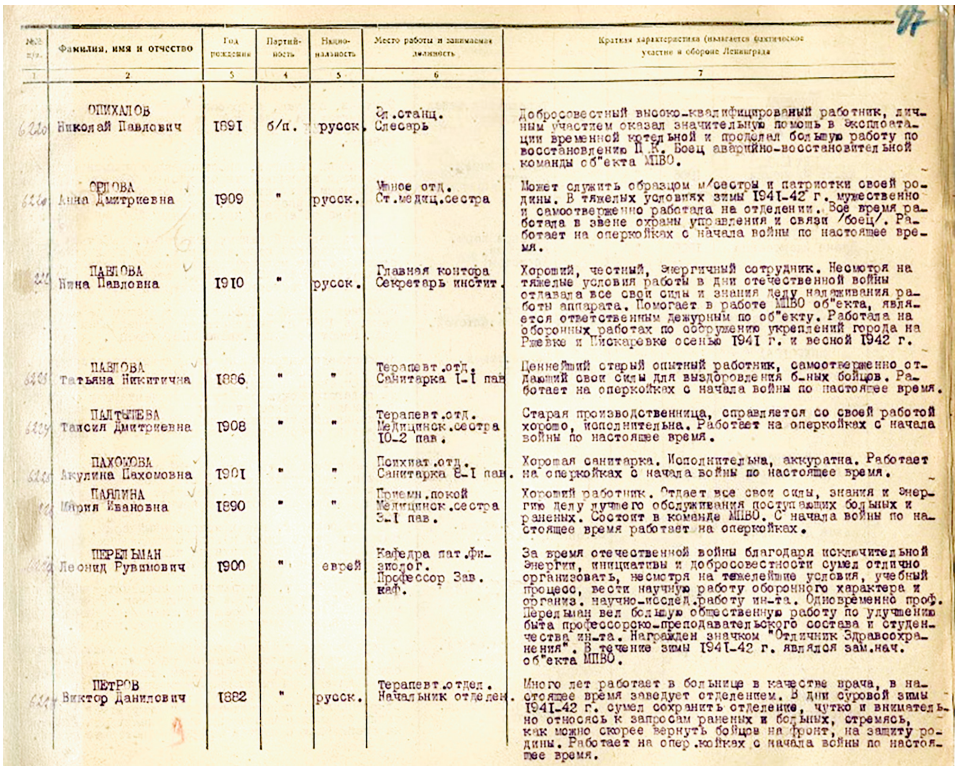
Кафедра патофизиологии ЛСГМИ, которую он возглавлял, продолжала функционировать в полуразрушенном здании. Температура в лабораториях зимой 1941–1942 годов редко поднималась выше нуля градусов. Не хватало самого необходимого — от реактивов до дров. В этих условиях Перельман организовал уникальные исследования последствий голодания, которые проводил… на самом себе и своих сотрудниках[1].

Работы Леонида Рувимовича по патофизиологии алиментарной дистрофии стали классикой мировой медицины. Он скрупулезно фиксировал суточные изменения основного обмена веществ (снижение на 35–40% от нормы), динамику распада белков (до 120–150 г в сутки на поздних стадиях голодания), особенности водно-солевого обмена, изменения эндокринной регуляции.

Эти данные, собранные буквально ценой собственного здоровья, легли в основу его монографии «Патологическая физиология алиментарной дистрофии» (1947), которая до сих пор цитируется в руководствах по нутрициологии [7, 11, 16].

Несмотря на голод и постоянные обстрелы, Перельман продолжал читать лекции. Его ученики вспоминали, как профессор, сам страдая от дистрофии, в потрепанном, но аккуратно очищенном костюме, с неизменной «бабочкой» (которую он называл «киской»), вел занятия при свете коптилки. В архивах сохранились конспекты его лекций 1942 года, написанные дрожащей рукой на обрывках обоев — последних доступных «носителях информации» в блокадном городе.

[1] Архив УФСБ ЛО. Ф. 21/12. Оп. 2. П. н. 56. Д. 1. Л. 18-22. Документ № 26.

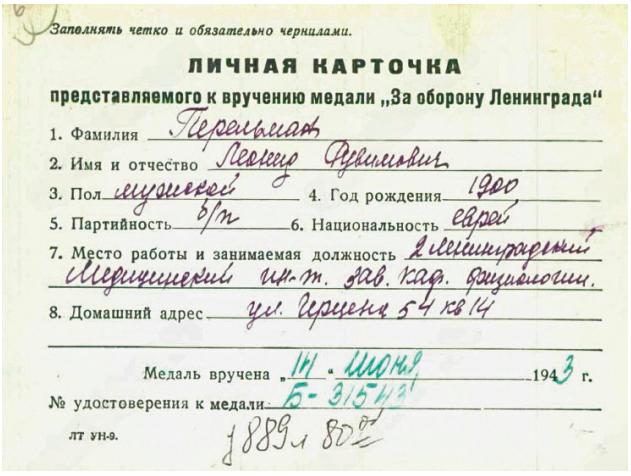


№ п/п	Фамилия, имя и отчество	Год рождения	Партийность	Национальность	Место работы и занимаемая должность	Краткая характеристика (излагается фактическое участие в обороне Ленинграда)
1	2	3	4	5	6	7
	ОПИХАЛОВ Николай Павлович	1891	б/п.	русск.	Ст.станц. Слесарь	Добросовестный высоко-квалифицированный работник, личным участием оказал значительную помощь в эксплоатации временной котельной и проделал большую работу по восстановлению П.Р. Боец аварийно-восстановительной команды об"екта МШО.
	ОРЛОВА Анна Дмитриевна	1909	"	русск.	Мнное отд. Ст.медиц.сестра	Может служить образцом м/сестры и патриотки своей родины. В тяжелых условиях зимы 1941-42 г. мужественно и самоотверженно работала на отделении. Все время работала в звене охраны управления и связи /боец/. Работает на оперкойках с начала войны по настоящее время.
	ПАВЛОВА Нина Павловна	1910	"	русск.	Главная контора Секретарь институт.	Хороший, честный, энергичный сотрудник. Несмотря на тяжелые условия работы в дни отечественной войны отдавала все силы ума и знания делу налаживания работы аппарата. Помогает в работе МШО об"екта, является ответственным дежурным по об"екту. Работала на оборонных работах по оборудованию укреплений города на Рыбяке и Пискаровке осенью 1941 г. и весной 1942 г.
	ПАНОВА Татьяна Никитична	1886	"	"	Терапевт.отд. Санитарка I-I пав.	Ценнейший старый опытный работник, самоотверженно отдавший свои силы для выздоровления б-ных бойцов. Работает на оперкойках с начала войны по настоящее время.
	ПАПТЫЕВА Таисия Дмитриевна	1908	"	"	Терапевт.отд. Медицинск.сестра IO-2 пав.	Старая производственница, справляется со своей работой хорошо, исполнительна. Работает на оперкойках с начала войны по настоящее время.
	ПАХОМОВА Акулина Пахомовна	1901	"	"	Психиат.отд. Санитарка С-I пав.	Хорошая санитарка. Исполнительна, аккуратна. Работает на оперкойках с начала войны по настоящее время.
	ПАЛИНА Мария Ивановна	1890	"	"	Приемн.покой Медицинск.сестра С-I пав.	Хороший работник. Отдает все свои силы, знания и энергию делу лучшего обслуживания поступающих больных и раненых. Состоит в команде МШО. С начала войны по настоящее время работает на оперкойках.
	ПЕРЕЛЬМАН Леонид Рувимович	1900	"	еврей	Кафедра пат.физиолог. Профессор Зав. каф.	За время отечественной войны благодаря исключительной энергии, инициативы и добросовестности сумел отлично организовать, несмотря на тяжелейшие условия, учебный процесс, вести научную работу оборонного характера и органиа. научно-исслед.работу ин-та. Одновременно проф. Перельман вел большую общественную работу по улучшению быта профессорско-преподавательского состава и студенчества ин-та. Награжден значком "Отличник Здравоохранения". В течение зимы 1941-42 г. являлся зам.нач. об"екта МШО.
	ПЕТРОВ Виктор Данилович	1882	"	русск.	Терапевт.отдел. Начальник отделен.	Много лет работает в больнице в качестве врача, в настоящее время заведует отделением. В дни суровой зимы 1941-42 г. сумел сохранить отделение, чутко и внимательно относясь к запросам раненых и больных, стремясь, как можно скорее вернуть бойцов на фронт, на защиту родины. Работает на опер.койках с начала войны по настоящее время.

Рис. 2. Списки рабочих и служащих предприятий и учреждений Красногвардейского района, награжденных медалью «За оборону Ленинграда», Т. 2. (Архивный комитент Санкт-Петербурга: https://medal.spbarchives.ru/person?docId=436079)

Fig. 2. Lists of workers and employees of enterprises and institutions of Krasnogvardeysky District, awarded the medal “For the Defence of Leningrad”, Vol. 2. (Archival Committee of St. Petersburg: https://medal.spbarchives.ru/person?docId=436079)

Параллельно с научной деятельностью Перельман занимал должность ученого секретаря 2-го Ленинградского медицинского института. В этом качестве он организовал работу госпитальных патологоанатомических служб, координировал исследования по профилактике инфекций, лично участвовал в создании «блокадных» методик диагностики и лечения. Его дневники этого периода (частично опубликованные в 2000 году) — уникальный документ эпохи, где научные наблюдения переплетаются с размышлениями о природе человеческой стойкости [13]. За добросовестную службу в период Великой Отечественной войны в блокадном Ленинграде Леонид Рувимович Перельман был удостоен медали «За оборону Ленинграда» (рис. 2, 3) [2, 13, 19].



Заполнять четко и обязательно чернилами.

ЛИЧНАЯ КАРТОЧКА

представляемого к вручению медали „За оборону Ленинграда“

1. Фамилия Перельман
2. Имя и отчество Леонид Рувимович
3. Пол мужской 4. Год рождения 1900
5. Партийность б/п 6. Национальность еврей
7. Место работы и занимаемая должность 2 Ленинградский Медицинский ин-т. зав. каф. физиологии.
8. Домашний адрес ул. Герцена 54 кв 14

Медаль вручена „11“ июня 1943 г.

№ удостоверения к медали Б-315 №2

лт уч-э. 1889 и 80

Рис. 3. Личная карточка представляемого к вручению медали «За оборону Ленинграда» (Архивный комитент Санкт-Петербурга: https://medal.spbarchives.ru/person?docId=436079)

Fig. 3. Personal card of the person being presented for the medal ‘For the Defence of Leningrad’ (Archival Committeeman of St. Petersburg: https://medal.spbarchives.ru/person?docId=436079)

НАУЧНАЯ ШКОЛА И ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ НАСЛЕДИЕ

Педагогическая система Перельмана отличалась глубокой интеграцией теории и практики, междисциплинарным подходом, особым вниманием к философским основам медицины, культом экспериментальной проверки любых теоретических положений. Его лекции, по воспоминаниям студентов, были не просто изложением фактов, а «интеллектуальным театром», где каждая концепция обретала плоть и кровь [2, 5].

Под руководством Перельмана защитились более 50 кандидатов и докторов наук. Среди его наиболее известных учеников профессор А.Ш. Зайчик — создатель нового направления в иммунопатологии, профессор Н.Н. Зайко — автор классических учебников по патофизиологии. Особенностью его школы было сочетание фундаментальности исследований с четкой клинической направленностью. Современники говорили: «Перельман учил нас, что настоящая

наука всегда немного опережает свое время — иначе это не наука, а ремесло».

Несмотря на то что Перельману так и не удалось издать собственный учебник (из-за противодействия официальных кругов), он создал уникальный «Практикум по патологической физиологии» (1962), участвовал в написании фундаментального 4-томного руководства по патофизиологии (1966), оставил огромное рукописное наследие (лекции, методические разработки). Его конспекты, написанные каллиграфическим почерком на 7 языках, хранятся как реликвия в музее кафедры патологии СПбГУ [2, 3].

ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ЖИЗНИ И ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДИЯ (1960–1969)

Даже в последнее десятилетие своей жизни 60-летний Перельман сохранял поразительную работоспособность. Основные направления его исследований: патофизиология язвенной болезни (совместно с Институтом гастроэнтерологии), проблемы геронтологии (продолжение идей Мечникова), исследование цитотоксических антител. В 1962–1967 годах он консультировал отдел экспериментальной патологии Института гастроэнтерологии АМН СССР.

Жизнь Леонида Рувимовича оборвалась трагически и нелепо — в 1969 году он умер от перитонита, развившегося после аппендицита. Даже на пороге 70-летия он находился в расцвете творческих сил, оставив множество нереализованных замыслов.

Подлинное признание пришло к Перельману уже после смерти. В 2000 году к 100-летию со дня его рождения выпущено двухтомное руководство по патофизиологии, посвященное его памяти. Его имя присвоено аудиториям в медицинских университетах Санкт-Петербурга. Регулярно проводятся «Перельмановские чтения». В 2015 году вышла монография о его вкладе в мировую науку.

Сегодня особенно очевидно, насколько многие работы Перельмана опередили свое время: исследования пермиссивного действия гормонов легли в основу современной концепции гормональных рецепторов; работы по нейроиммуноэндокринологии предвосхитили открытие цитокинов; методика парабиоза нашла новое применение в исследованиях стволовых клеток [1–3, 5, 19].

Леонид Рувимович Перельман прожил жизнь, которая казалась бы неправдоподобной, если бы не была документально подтверждена. Он человек, сохранивший достоинство и преданность науке в условиях блокады и лагерей, ученый, чьи открытия опередили западную науку на десятилетия, и педагог, воспитавший целую плеяду выдающихся исследователей.

Его наследие — это не только конкретные научные достижения, но и пример того, как можно оставаться преданным науке даже в самых нечеловеческих условиях. В этом смысле его жизнь действительно стала воплощением победы над теми социальными и историческими обстоятельствами, которые, казалось бы, должны были остановить любое научное развитие. Когда мы читаем его работы 1920–1940-х годов, поражает не только их научная глубина, но и удивительная современность мышления. Возможно, именно в этом — в способности мыслить на десятилетия вперед — и заключается главный урок, который оставил нам этот выдающийся ученый и мужественный человек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахманов М.С., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Очерки истории медицины. СПб.: Союз писателей — Группа МИД; 2015.
2. Виноградова Т.И., Гоишко А.Н., Утехин В.И. и др. Вклад Леонида Рувимовича Перельмана в развитие фтизиопульмонологии (к 115-летию со дня рождения). *Медицинский альянс*. 2015;(1):12–22.
3. Зайчик А.Ш., Николаев В.И. Жизнь, посвященная науке (к столетию со дня рождения Л.Р. Перельмана). *Клиническая медицина и патофизиология*. 2000;(2):77–78.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Наследник Серебряного века. *Мир медицины*. 2001;(1-2):3–5.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Перельман Леонид Рувимович. В кн.: К 75-летию СПб ГПМА 1925–2000, биографии. СПб.: ППМА; 2000: 267–268.
6. Ирошникова Г.П. Воспоминания об истории кафедры патофизиологии ЛПМИ. 2004. Рукопись. Архив кафедры патологии СПбГУ.

7. Перельман Л.Р. Голодание. Киев; 1947.
8. Перельман Л.Р. Гуморальные механизмы туберкулезной аллергии (по опытам на парабиозированных кроликах). Проблемы аллергии и иммунитета при туберкулезе; Л.А. Эмдин, отв. ред. Л.: ЛНИИТИ им. А.Я. Штернберга; 1948: 52–65.
9. Перельман Л.Р. К вопросу о функциональной взаимосвязи паращитовидных и мужских половых желез. Саратов: Саргублит; 1924.
10. Перельман Л.Р., Колпаков И.В. Материалы к вопросу о течении туберкулезной инфекции у зимнеспящих животных. Тр. Лен. научн. туберкулез. ин-та (юбилейный сб.). Л.: Изд-во Лентубинститута; 1933: 311–324.
11. Перельман Л.Р. Патология питания. Голодание. В кн.: Руководство по патологической физиологии. Л.: Биомедгиз; 1937: Т. 2: 5–121.
12. Перельман Л.Р. Цитотоксины. В кн.: Руководство по патологической физиологии. М.: Медицина; 1966. Т. 1: 430–449.
13. Романенко В.Н. Семейные предания. СПб.: Норма; 2006.
14. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. *Иммунология*. 2017;38(1):49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
15. Тетенев Ф.Л. Обоснование к новому пониманию физиологии механических движений внутренних органов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;(4):86–92.
16. Хорошинина Л.П., Чурилов Л.П. Метаболические и патофизиологические нарушения при длительном голодании человека. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018;(2):109–116. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-109-116.
17. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант; 2014.
18. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С., Утехин В.И. Очерки истории медицины: Биографические эссе. СПб.: СпецЛит; 2015.
19. Яцкевич С.Н., Моррисон В.В., Завьялов А.И. Представитель саратовской научной школы патофизиологов — профессор Л.Р. Перельман и его вклад в развитие медицины. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2016;(2):439–443.
20. Engel F.G. Recent Progress in Horm. Res. G. Pinchus, ed. 1951;6:277.
21. Ingle D.J. Recent Progress in Horm. Res. G. Pinchus, ed. 1951;6:159.

REFERENCES

1. Akhmanov M.S., Stroev Yu.I., Churilov L.P. Essays on the History of Medicine. Saint Petersburg: Union of Writers — MID Group; 2015. (In Russian).
2. Vinogradova T.I., Goishko A.N., Utehin V.I. et al. The contribution of Leonid Ruvimovich Perelman to the development of phthisiopulmonology (on the 115th Anniversary of His Birth). *Medical Alliance*. 2015;(1):12–22. (In Russian).
3. Zaychik A.Sh., Nikolaev V.I. A life dedicated to science (on the Centenary of L.R. Perelman's Birth). *Clinical Medicine and Pathophysiology*. 2000;(2):77–78. (In Russian).
4. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Heir to the Silver Age. *World of Medicine*. 2001;(1-2):3–5. (In Russian).
5. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Perelman Leonid Ruvimovich. In: On the 75th Anniversary of St. Petersburg State Pediatric Medical Academy 1925–2000, Biographies. Saint Petersburg: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2000: 267–268. (In Russian).
6. Iroshnikova G.P. Memories of the History of the Department of Pathophysiology of the Leningrad Pediatric Medical Academy. 2004. Manuscript. Archive of the Department of Pathology of St. Petersburg State University. (In Russian).
7. Perelman L.R. Fasting. Kyiv; 1947. (In Russian).
8. Perelman L.R. Humoral mechanisms of tuberculosis allergy (based on experiments on parabiosized rabbits). In: Problems of allergy and immunity in tuberculosis; L.A. Emdin, ed. Leningrad: Publishing House of the Leningrad Research Institute of Tuberculosis named after A.Ya. Sternberg; 1948: 52–65. (In Russian).
9. Perelman L.R. On the functional relationship between the parathyroid and male sex glands. Saratov: Sargublit; 1924. (In Russian).
10. Perelman L.R., Kolpakov I.V. Materials on the course of tuberculosis infection in hibernating animals. In: Proc. of the Leningrad Scientific Tuberculosis Institute (anniversary collection). Leningrad: Publishing House of the Lentube Institute; 1933: 311–324. (In Russian).
11. Perelman L.R. Pathology of nutrition. Fasting. In: Handbook of pathological physiology. Leningrad: Biomedgiz; 1937;2: 5–121. (In Russian).
12. Perelman L.R. Cytotoxins. In: Handbook of pathological physiology. Moscow: Medicine; 1966;1: 430–449. (In Russian).
13. Romanenko V.N. Family legends. Saint Petersburg: Norma; 2006. (In Russian).
14. Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M., Tyurenkov I.N. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunology*. 2017;38(1):49–59. (In Russian) DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
15. Tetenev F.L. Justification for a new understanding of the physiology of mechanical movements of internal organs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012(4):86–92. (In Russian)
16. Khoroshinina L.P., Churilov L.P. Metabolic and pathophysiological disorders during prolonged human starvation. *Medikobiologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018;(2):109–116. (In Russian). DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-109-116.
17. Churilov L.P., Vasiliev A.G. Pathophysiology of the immune system. Saint Petersburg: Foliant; 2014. (In Russian).
18. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Akhmanov M.S., Utehin V.I. Essays on the History of Medicine: Biographical Essays. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015. (In Russian).

19. Yatskevich S.N., Morrison V.V., Zavyalov A.I. Representative of the Saratov Scientific School of pathophysiologists — Professor L.R. Perelman and his contribution to the development of medicine. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko*. 2016;(2):439–443. (In Russian).

20. Engel F.G. Recent Progress in Horm. Res. G. Pinchus, ed. 1951;6:277.

21. Ingle D.J. Recent Progress in Horm. Res. G. Pinchus, ed. 1951;6:159.

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Викторовна Брус, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

* **Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов**, студент 6-го курса, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0000-6186-4353; eLibrary SPIN: 7862-6436; e-mail: mirzonuriddin@mail.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Ксения Александровна Быстрова, студентка, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-5587-6460

Анастасия Викторовна Баннова, студентка 3-го курса 1-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия; ORCID: 0009-0007-6867-9477; eLibrary SPIN: 2034-8324; e-mail: bannova06@list.ru

Родион Владимирович Кораблев, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт- Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Мирзоакбар Мирзоолимович Алимов, студент 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORSID: 0009-0007-4617-3002; eLibrary SPIN: 7594-3390; e-mail: mirzoakbar.alimov@mail.ru

AUTHORS INFO

Tatyana V. Brus, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

* **Mirzonuriddin M. Alimov**, 6th year student, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0000-6186-4353; SPIN: 7862-6436; e-mail: mirzonuriddin@mail.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Ksenia A. Bystrova, student, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-5587-6460

Anastasia V. Bannova, 3th year student of 1st Medical Faculty, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia; ORCID: 0009-0007-6867-9477; eLibrary SPIN: 2034-8324; e-mail: bannova06@list.ru

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Mirzoakbar M. Alimov, 4th year student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORSID: 0009-0007-4617-3002; eLibrary SPIN: 7594-3390; e-mail: mirzoakbar.alimov@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Алексей Михайлович Филин, студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0005-5463-7482; eLibrary SPIN: 1645-6545,
e-mail: aleshka301@mail.ru

AUTHORS INFO

Aleksey M. Filin, 6th-year student of the pediatric faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0005-5463-7482; eLibrary SPIN: 1645-6545,
e-mail: aleshka301@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фищев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

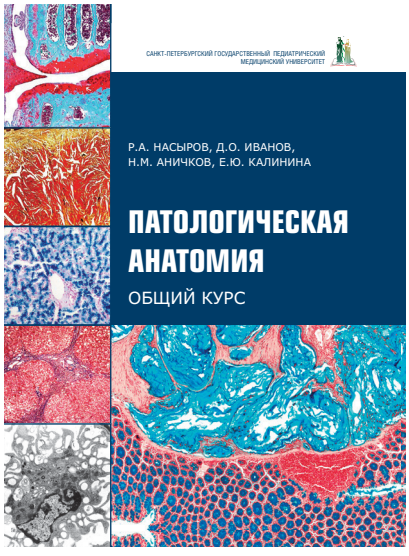
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
https://www.labirint.ru/books/877708/

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
https://www.labirint.ru/books/777658/